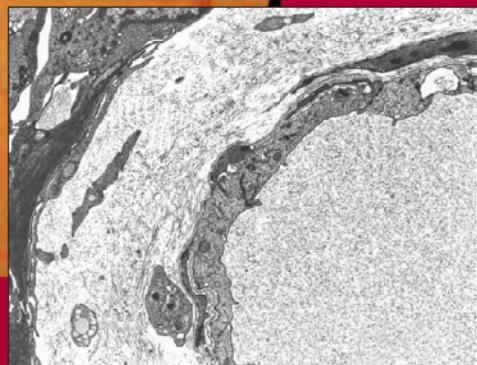


Pathologies vasculaires oculaires



Pathologies vasculaires oculaires

Rapports présentés à la Société Française d'Ophtalmologie :

- La rétinopathie diabétique*, par J.-D. Grange et collaborateurs, 1995, 648 pages, 428 illustrations.
- L'imagerie en ophtalmologie*, par E.-A. Cabanis, H. Bourgeois, M.-T. Iba-Zizen et collaborateurs, 1996, 784 pages, 3440 illustrations.
- Œil et pathologie générale*, par J. Flament, D. Storck et collaborateurs, 1997, 848 pages, 529 illustrations.
- Pathologie orbito-palpébrale*, par J.-P. Adenis, S. Morax et collaborateurs, 1998, 848 pages, 1276 illustrations.
- Exploration de la fonction visuelle*, par J.-F. Risse et collaborateurs, 1999, 800 pages, 540 illustrations.
- Œil et virus*, par H. Offret et collaborateurs, 2000, 584 pages, 579 illustrations.
- Chirurgie réfractive*, par J.-J. Saragoussi et collaborateurs, 2001, 826 pages, 1100 illustrations.
- Tumeurs intraoculaires*, par L. Zografos et collaborateurs, 2002, 740 pages, 1400 illustrations.
- Pathologie du vitré*, par G. Brasseur et collaborateurs, 2003, 528 pages, 1050 illustrations.
- Neuro-ophtalmologie*, par A.-B. Safran et collaborateurs, 2004, 848 pages.
- Œil et Génétique*, par J.-L. Dufier, J. Kaplan et collaborateurs, 2005, 640 pages.
- Les voies lacrymales*, par A. Ducasse et collaborateurs, 2006, 640 pages.
- Les DMLAs*, par G. Soubrane et collaborateurs, 2007, 672 pages.

Autres ouvrages :

- Ophtalmologie pédiatrique*, par D. Goddé-Jolly et J.-L. Dufier, 1992, 496 pages.
- Le déficit visuel : de la neurophysiologie à la réadaptation pratique*, par A.B. Safran et A. Assimacopoulos, 1995, 234 pages.
- La chirurgie oculo-motrice*, par A. Roth, C. Speeg-Schatz, 1995, 420 pages, 516 illustrations.
- Le handicap visuel : déficit ignorés et troubles associés*, par A.B. Safran et A. Assimacopoulos, 1997, 262 pages.
- Les dimensions de la douleur en ophtalmologie*, par A.-B. Safran, T. Laudis et P. Dayer, 1998, 368 pages.
- Gériatrie et basse-vision, Pratiques interdisciplinaires*, par F. Mourey, C. Holzschuch, D. Manière. Collection des Abrégés de Médecine, 2002, 160 pages, 55 illustrations.
- Manuel de strabologie*, par N. Jeanrot, F. Jeanrot, 2003, 2^e édition, 192 pages, 190 illustrations.
- Thérapeutiques médicamenteuses en ophtalmologie*, par H. Offret, M. Labetoulle, E. Frau, 2003, 432 pages.
- Ophtalmologie pédiatrique*, par P. de Laage de Meux, 2003, 464 pages, 386 illustrations.
- Pathologie de la macula*, par J.-J. Kanski, S.-A. Milewski. Traduction de P. Gastaud et F. Bétis, 2004, 216 pages.
- Chirurgie du décollement de rétine*, par D. Chauvaud, F. Azan. Collection Techniques chirurgicales, 2004, 128 pages.
- Chirurgie de la cataracte*, par J.-L. Arné. Collection Techniques chirurgicales, 2005, 288 pages.
- Précis d'ophtalmologie clinique*, par J. J. Kanski, 2005, 500 pages.
- Complications des lentilles de contact*, par H.-W. Roth, traduit par G. Elie, 2005, 224 pages.
- Chirurgies de la réfraction*, par J.-J. Saragoussi, Collection Techniques chirurgicales, 2006, 272 pages.
- Chirurgie palpébrale*, par J.-P. Adenis, Collection Techniques chirurgicales, 2007, 208 pages.
- La réfraction de l'œil : du diagnostic à l'équipement optique*, par A. Roth, A. Gomez et A. Péchereau, Collection Atlas en Ophtalmologie, 2007, 416 pages.
- OCT de la macula*, par A. Gaudric et B. Haouchine, Collection Atlas en Ophtalmologie, 2007, 368 pages.
- Ophtalmologie en urgence*, coordonné par É. Tuil, Collection Médecine en poche, 2007, 424 pages.

Pathologies vasculaires oculaires

par

Constantin J. Pournaras

Préface du Professeur Jean-Jacques De Laey

avec la collaboration de

Charles E. Riva, André Roth et Leonidas Zografos

et de

A. Abanou, H. Abouzeid, A. P. Adamis, N. Allaman-Pillet, C. Avisse, A. Balmer, F. Behar-Cohen, T. Bek, D. BenEzra, M. Berdugo Polak, C. Bergonzi, F. Boehlen, O. Bongard, H. Bounameaux, E. A. Bouzas, E. A. Cabanis, G. Caputo, E. Carella, G. Carella, A. Cerulli, L. Chamot, J. Conrath, G. Coscas, R. De Haller, B. Delahousse, J.-F. Delattre, M.-N. Delyfer, D. Denis, A. Dosso, S. Dreifuss, A. Ducasse, A. Erginay, P. Escher, J.-B. Flament, A. Franceschetti, G. Gabbiani, A. Gaudric, A. Glacet-Bernard, P. De Gottrau, J.-C. Hache, I. O. Haefliger, H. P. Hammes, L. Hoffart, M.-T. Iba-Zizen, A. Istoc, L. Iuliano, J. M. Katsimpris, J. W. Kiel, M. Labrousse, P. M. Leuenberger, R. A. Linsenmeier, E. Lütjen-Drecoll, G. A. Lutty, P. Magistretti, P. Massin, F. Matonti, D. S. McLeod, P. Meyer, E. Mendrinos, P. de Moerloose, M. M. Moschos, M. Moschos, F. Munier, W. L. Neuhuber, C. Nguyen, C. Nucci, J. Olver, S. Palmieri, M. Paques, A. Pechère-Bertschi, I. K. Petropoulos, J. Philippe, C. Poitry-Yamate, J.-A. C. Pournaras, E. Privat, N. Produit-Zengaffinen, O. Prost-Magnin, P. Ramolfo, H. A. Reitsamer, B. Ridings, N. Rocher, R. Roduit, B. Rossillion, E. Rungger-Brändle, J.-A. Sahel, A. Schmitt-Graeff, D. F. Schorderet, G. Soubrane, A. N. Stangos, G. Staurenghi, S. Uffer



ELSEVIER
MASSON



Ce logo a pour objet d'alerter le lecteur sur la menace que représente pour l'avenir de l'écrit, tout particulièrement dans le domaine universitaire, le développement massif du « photocopillage ».

Cette pratique qui s'est généralisée, notamment dans les établissements d'enseignements, provoque une baisse brutale des achats de livres, au point que la possibilité même pour les auteurs de créer des œuvres nouvelles et de les faire éditer correctement est aujourd'hui menacée.

Nous rappelons donc que la reproduction et la vente sans autorisation, ainsi que le recel, sont passibles de poursuites.

Les demandes d'autorisation de photocopier doivent être adressées à l'éditeur ou au Centre français d'exploitation du droit de copie : 20, rue des Grands-Augustins, 75006 Paris. Tél. : 01 44 07 47 70.

Illustrations de couverture :

Photographie couleur du fond d'œil d'un patient hypertendu âgé de 52 ans. Rétrécissement et sclérose artériolaire généralisés induits par l'élévation chronique de la tension artérielle, aspect cuivré de la paroi vasculaire. La sclérose et l'épaississement pariétal de l'artériole induisent une modification du trajet de la veine. À chaque croisement artérioveineux, la veine comprimée par l'artère est déplacée latéralement et elle est dilatée en aval du croisement: il s'agit du signe de Gunn typique.

La micrographie électronique montre des altérations de la paroi vasculaire caractérisées par une perte des cellules musculaires lisses et un épaississement de la matrice extracellulaire, riche en matériel vésiculaire et en fibres de collagène. À l'intérieur de cette couche, des cellules ressemblant à des macrophages sont observées. Par endroits, la lame basale forme plusieurs couches successives en raison de la disparition des cellules musculaires lisses.

Illustrations de Cyrille MARTINET

Tous droits de traduction, d'adaptation et de reproduction par tous procédés réservés pour tous pays.

Toute reproduction ou représentation intégrale ou partielle, par quelque procédé que ce soit, des pages publiées dans le présent ouvrage, faite sans l'autorisation de l'éditeur est illicite et constitue une contrefaçon. Seules sont autorisées, d'une part, les reproductions strictement réservées à l'usage privé du copiste et non destinées à une utilisation collective, et d'autre part, les courtes citations justifiées par le caractère scientifique ou d'information de l'œuvre dans laquelle elles sont incorporées (art. L. 122-4, L. 122-5 et L. 335-2 du Code de la propriété intellectuelle).

© Société Française d'Ophtalmologie. Paris. 2008. Tous droits réservés.
ISBN : 978-2-294-09156-8

Rapporteur, auteurs et collaborateurs

- Pourmaras Constantin J.** Professeur, médecin adjoint agrégé
Responsable de l'unité de vitréo-rétine, clinique d'ophtalmologie,
Hôpitaux universitaires de Genève, Université de Genève, Suisse
Courriel : Constantin.Pourmaras@hcuge.ch
- Riva Charles E.** Professeur honoraire
Faculté de médecine, université de Lausanne
Professore a contratto Oftalmologia Università di Bologna, Grimisuat,
Suisse
Courriel : charles.riva@netplus.ch
- Roth André** Professeur honoraire
Faculté de médecine, université de Genève, Suisse
Courriel : andre_roth@bluewin.ch
- Zografos Leonidas** Professeur, chef de service
Hôpital ophtalmique Jules-Gonin, Université de Lausanne, Suisse
Courriel : leonidas.zografos@ophtal.vd.ch
-
- Abanou Abdelouhab** Praticien hospitalier
Service de neuro-imagerie et radiologie, université Paris 6 Pierre-et-Marie-Curie,
centre hospitalier national d'ophtalmologie des Quinze-Vingts, Paris
Courriel : abanou@quinze-vingts.fr
- Abouzeid Hana** Chef de clinique
Hôpital ophtalmique Jules-Gonin, clinique universitaire de Lausanne, Suisse
Courriel : hana.abouzeid@ophtal.vd.ch
- Adamis Anthony P.** President and CEO
Jerini Ophthalmic, Inc., New York, États-Unis
Courriel : tadamis@jophth.com
- Allaman-Pillet Nathalie** Docteur ès sciences
Institut de recherche en ophtalmologie (IRO), Sion, Suisse
Courriel : nathalie.allaman-pillet@irovision.ch
- Avisse Claude** Professeur des Universités en anatomie, praticien hospitalier
Service de chirurgie viscérale, digestive et endocrinienne, hôpital Robert-Debré,
CHU de Reims
Courriel : cavisse@chu-reims.fr
- Balmer Aubin** Maître d'enseignement et de recherche, médecin adjoint
Hôpital ophtalmique Jules-Gonin, Université de Lausanne, Suisse
Courriel : aubin.balmer@bluewin.ch
- Behar-Cohen Francine** Professeur, directeur de recherche Inserm
Département d'ophtalmologie de l'Hôtel-Dieu de Paris, université Paris
Descartes, directrice du laboratoire Inserm « Physiopathologie des maladies
oculaires, Innovations thérapeutiques », UMRS 872, centre de recherche
des Cordeliers, Paris
Courriel : francine.behar-cohen@htd.aphp.fr
- Bek Toke** Professor
Department of ophthalmology, Aarhus University Hospital
Université d'Aarhus, Danemark
Courriel : toke.bek@mail.tele.dk

- BenEzra David** Professor of ophthalmology
Former Director of Pediatric Ophthalmology Unit and the Immuno-Ophthalmology Service, Hadassah medical center, Jerusalem, Israel
Courriel : benezraophtha@gmail.com
- Berdugo Polak Marianne** Docteur en médecine vétérinaire, Docteur ès sciences
Laboratoire Inserm « Physiopathologie des maladies oculaires, Innovations thérapeutiques », UMRS 872, centre de recherche des Cordeliers, université Paris Descartes, Paris
Courriel : berdugo@idf.inserm.fr
- Bergonzi Chiara** Médecin consultant
Clinica Oculistica
Hôpital Luigi Sacco, université de Milan, Italie
Courriel : chiara.bergonzi@fastwebnet.it
- Boehlen Françoise** Privat docent, médecin adjoint agrégé
Unité d'hémostase, Hôpitaux universitaires de Genève, université de Genève, Suisse
Courriel : Francoise.Boehlen@hcuge.ch
- Bongard Olivier** Privat docent, médecin consultant
Service d'angiologie et d'hémostase, département de médecine interne, Hôpitaux universitaires de Genève, Suisse
Courriel : obongard@worldcom.ch
- Bounameaux Henri** Professeur
Chef du département de médecine interne, hôpitaux universitaires de Genève, Université de Genève, Suisse
Courriel : henri.bounameaux@hcuge.ch
- Bouzas Evrydiki A.** Chef du service d'ophtalmologie
Hôpital Henry-Dunant, Athènes, Grèce
Courriel : erikabouza@yahoo.com
- Cabanis Emmanuel Alain** Professeur, chef du service de neuro-imagerie et radiologie
Université Paris 6 Pierre-et-Marie-Curie, centre hospitalier national d'ophtalmologie des Quinze-Vingts, Paris
Courriel : cabanis@quinze-vingts.fr
- Caputo Georges** Chef de service d'ophtalmologie
Fondation ophtalmologique Adolphe de Rothschild, Paris
Courriel : gcaputo@fo-rothschild.fr
- Carella Egidio** Professeur, médecin consultant
Department of Radiological Functions AUSL
Hôpital Piacenza, Italie
Courriel : egidiocarella@yahoo.it
- Carella Guiseppino** Professeur
Département d'ophtalmologie et des sciences de la vision
Hôpital San Raffaele, université de Milan, Italie
Courriel : g.carella@alice.it
- Cerulli Angelica** Médecin consultant
Ophthalmological Unit, Department of Biopathology
Université de Rome Tor Vergata, Italie
Courriel : a_cerulli@hotmail.com
- Chamot Line** Médecin associé
Hôpital ophtalmique Jules-Gonin, clinique universitaire de Lausanne, Suisse
Courriel : lchamot@ophtal.vd.ch
- Conrath John** Professeur, adjoint au chef de service
Hôpital de la vision, Centre hospitalier régional universitaire de la Timone, Marseille
Courriel : john.conrath@mail.ap-hm.fr

- Coscas Gabriel** Professeur émérite
Département d'ophtalmologie, universitaire de Créteil, université Paris XII
Val-de-Marne
Courriel : gabriel.coscas@libertysurf.fr
- De Haller Raoul** Chef de clinique
Hôpital ophtalmique Jules-Gonin, clinique universitaire de Lausanne, Suisse
Courriel : raoul.dehaller@ophtal.vd.ch
- Delahousse Bénédicte** Médecin
Centre hospitalier universitaire Trousseau, laboratoire d'hématologie
Centre hospitalier universitaire de Tours, hôpital Bretonneau
Courriel : delahousse@chu-tours.fr
- Delattre Jean-François** Professeur en anatomie, praticien hospitalier
Chef du service de chirurgie viscérale, digestive et endocrinienne,
hôpital Robert-Debré, Centre hospitalier universitaire de Reims
Courriel : jfdelattre@chu-reims.fr
- Delyfer Marie-Noëlle** Chef de clinique, docteur ès sciences, Assistant des hôpitaux,
Service d'ophtalmologie, Centre hospitalier universitaire de Bordeaux
Courriel : marie-noelle.delyfer@chu-bordeaux.fr
- Denis Danièle** Professeur, chef du service d'ophtalmologie
Hôpital Nord, Université de la Méditerranée-Aix-Marseille II, Marseille
Courriel : Daniele.Denis@ap-hm.fr
- Dosso André** Privat docent, médecin adjoint agrégé,
Clinique d'ophtalmologie, Hôpitaux universitaires de Genève,
Université de Genève, Suisse
Courriel : andré.dosso@hcuge.ch
- Dreifuss Sylvain** Chef de clinique
Clinique d'ophtalmologie, Hôpitaux universitaires de Genève, Suisse
Courriel : sylvain.dreifuss@hcuge.ch
- Ducasse Alain** Professeur, chef de service d'ophtalmologie
Hôpital Robert-Debré, centre hospitalier universitaire de Reims
Courriel : aducasse@chu-reims.fr
- Erginay Ali** Praticien hospitalier
Service d'ophtalmologie, hôpital Lariboisière, Paris
Courriel : ali.erginay@lrb.aphp.fr
- Escher Pascal** Docteur ès sciences
Institut de recherche en ophtalmologie (IRO), Sion, Suisse
Courriel : pascal.escher@irovision.ch
- Flament Jean-Bernard** Professeur de chirurgie générale, praticien hospitalier
Hôpital Robert-Debré, centre hospitalier universitaire de Reims
Courriel : jbflament@chu-reims.fr
- Franceschetti Albert** Vice-président de la Société francophone d'Histoire de l'ophtalmologie,
Genève, Suisse
Courriel : albert@franceschetti.net
- Gabbiani Giulio** Professeur honoraire
Département de pathologie, Université de Genève, Suisse
Courriel : Giulio.Gabbiani@medecine.unige.ch
- Gaudric Alain** Professeur, chef de service d'ophtalmologie
Hôpital Lariboisière, université Paris 7 Denis-Diderot, Paris
Courriel : alain.gaudric@lrb.aphp.fr
- Glacet-Bernard Agnès** Praticien hospitalier
Département d'ophtalmologie universitaire de Créteil, université Paris XII
Val-de-Marne
Courriel : Agnes.Glacet@chicreteil.fr

- De Gottrau Philippe** Médecin, chef de service
Clinique d'ophtalmologie, hôpital cantonal de Fribourg, Suisse
Courriel : DeGottrauPh@h-fr.ch
- Hache Jean-Claude** Professeur
Centre d'ophtalmologie de la Louvière, Lille
Courriel : jc@hache.fr
- Haefliger Ivan Olivier** Professeur
Clinique universitaire d'ophtalmologie, Université de Bâle, Suisse
Courriel : ivan.haefliger@bluewin.ch
- Hammes Hans Peter** Professor of Internal Medicine and Endocrinology
Hôpital universitaire Mannheim, université d'Heidelberg, Allemagne
Courriel : hans-peter.hammes@med5.ma.uni-heidelberg.de
- Hoffart Louis** Chef de clinique assistant
Hôpital de la vision, Centre hospitalier régional universitaire de la Timone, Marseille
Courriel : louis.hoffart@ap-hm.fr
- Iba-Zizen Marie-Thérèse** Docteur neuro-radiologue des hôpitaux, chef de service adjoint
Service de neuro-imagerie et radiologie, université Paris 6 Pierre-et-Marie-Curie, centre hospitalier national d'ophtalmologie des Quinze-Vingts, Paris
Courriel : ibazizen@quinze-vingts.fr
- Istoc Adrian** Assistant spécialiste
Service de neuro-imagerie et radiologie, université Paris 6 Pierre-et-Marie-Curie, centre hospitalier national d'ophtalmologie des Quinze-Vingts, Paris
Courriel : adrian.istoc@quinze-vingts.fr
- Iuliano Lorenzo** Médecin consultant
Department of visual sciences
Université de Milan, hôpital San Raffaele, Italie
Courriel : lorenzo@email.it
- Katsimpris John M.** Service d'ophtalmologie, hôpital général de Patras Agios-Andreas, Patras, Grèce
Courriel : jkatsimpris@yahoo.com
- Kiel Jeffrey W.** Professor
Department ophthalmology, university Texas Health Science Center
San Antonio, Texas, États-Unis
Courriel : kiel@uthscsa.edu
- Labrousse Marc** Maître de conférences des Universités en anatomie, praticien hospitalier
Service d'oto-rhino-laryngologie, chirurgie cervico-faciale, hôpital Robert-Debré, Centre hospitalier universitaire de Reims
Courriel : mlabrousse@chu-reims.fr
- Leuenberger Peter M.** Professeur honoraire
Université de Genève, Suisse
Courriel : peter.m.leuenberger@bluewin.ch
- Linsenmeier Robert A.** Professor
Biomedical Engineering Department, Department of Neurobiology and Physiology, Northwestern University
Evanston, Illinois, États-Unis
Courriel : r-linsenmeier@northwestern.edu
- Lütjen-Drecoll Elke** Professor
Institut d'anatomie, université d'Erlangen-Nuremberg, Erlangen, Allemagne
Courriel : drecoll@anatomie2.med.unierlangen.de
- Lutty Gerard A.** Professor
Wilmer Ophthalmological Institute, Johns Hopkins Hospital
Baltimore, Maryland, États-Unis
Courriel : galutty@jhmi.edu

- Magistretti Pierre** Professeur
Laboratoire de neuroénergétique et dynamique cellulaire, École polytechnique fédérale de Lausanne et université de Lausanne, Suisse
Courriel : Pierre.Magistretti@unil.ch
- Massin Pascale** Professeur
Service d'ophtalmologie, hôpital Lariboisière, université Paris 7 Denis-Diderot, Paris
Courriel : pascale.massin@lrb.aphp.fr
- Matonti Frédéric** Médecin interne
Service du Pr Ridings, hôpital de la Timone, Marseille
Courriel : frederic.matonti@free.fr
- McLeod D. Scott** Experimental Pathologist, Histologist, Histochemist and Microscopist
Wilmer Ophthalmological Institute, Johns Hopkins University School of Medicine
Baltimore, Maryland, États-Unis
Courriel : dmcleod1@jhmi.edu
- Meyer Patrick** Chef de clinique
Service d'endocrinologie, Hôpitaux universitaires de Genève, Suisse
Courriel : Patrick.Meyer@hcuge.ch
- Mendrinós Efstratios** Médecin assistant, médecin fundamentaliste
Clinique d'ophtalmologie, laboratoire des pathologies vasculaires,
Hôpitaux universitaires de Genève, Suisse
Courriel : Efstratios.Mendrinós@hcuge.ch
- De Moerloose Philippe** Professeur
Chef de service d'angiologie et d'hémostase, Hôpitaux universitaires de Genève,
Université de Genève, Suisse
Courriel : philippe.demoerloose@hcuge.ch
- Moschos Marilita M.** Lecturer
Second Department of ophthalmology
Université d'Athènes, Grèce
Courriel : moschosmarilita@yahoo.fr
- Moschos Michail** Professor of Ophthalmology
First Department of ophthalmology
Université d'Athènes, Grèce
Courriel : mosxos@hellasnet.gr
- Munier Francis** Professeur, médecin adjoint
Responsable de l'unité d'oncologie oculaire pédiatrique et de l'unité
oculogénétique, hôpital ophtalmique Jules-Gonin,
Université de Lausanne, Suisse
Courriel : francis.munier@ophtal.vd.ch
- Neuhuber Winfried L.** Professor
Institut d'anatomie, université d'Erlangen-Nuremberg, Erlangen, Allemagne
Courriel : Winfried.Neuhuber@anatomie1.med.uni-erlangen.de
- Nguyen Christophe** Chef de clinique
Hôpital ophtalmique Jules-Gonin, clinique universitaire de Lausanne, Suisse
Courriel : christophe.nguyen@ophtal.vd.ch
- Nucci Carlo** Professeur associé, Ophthalmological Unit, Department of Biopathology
Université de Rome Tor Vergata, Italie
Courriel : nucci@med.uniroma2.it
- Olver Jane** Consultant Ophthalmologist, Oculoplastic and Lacrimal Surgeon, FRCS FRCOphth
The Harley Street Oculoplastic Clinic
Londres, Angleterre
Courriel : janeolver@googlemail.com

- Palmieri Sonia** Médecin consultant
Clinica Oculistica
Hôpital Luigi Sacco, université de Milan, Italie
Courriel : sonia76_78@hotmail.com
- Paques Michel** Praticien hospitalier
Fondation ophtalmologique Adolphe de Rothschild, centre hospitalier national des Quinze-Vingts, laboratoire de « Physiopathologie cellulaire et moléculaire de la rétine » (U592), Paris
Courriel : michel.paques@gmail.com
- Pechère-Bertschi Antoinette** Chargée de cours, médecin adjoint agrégé
Services de médecine de premier recours et d'endocrinologie, diabétologie et nutrition, Université de Genève, Suisse
Courriel : antoinette.pechere@hcuge.ch
- Petropoulos Ioannis K.** Médecin assistant
Laboratoire des pathologies vasculaires, unité de vitréo-rétine, clinique d'ophtalmologie, Hôpitaux universitaires de Genève, Suisse
Courriel : ioannis.petropoulos@hcuge.ch
- Philippe Jacques** Professeur, médecin chef du service d'endocrinologie
Hôpitaux universitaires de Genève, Université de Genève, Suisse
Courriel : jacques.philippe@hcuge.ch
- Poistry-Yamate Carole** Docteur ès sciences
Institut de physique de la matière complexe (IPMC), laboratoire d'imagerie fonctionnelle et métabolique, École polytechnique fédérale, Lausanne, Suisse
Courriel : carole.poistry-yamate@epfl.ch
- Pournaras Jean-Antoine** Médecin assistant
Hôpital ophtalmique Jules-Gonin, clinique universitaire de Lausanne, Suisse
Courriel : jean-antoine.pournaras@ophtal.vd.ch
- Privat Esther** Chef de clinique
Service d'ophtalmologie de l'hôpital universitaire Gui-de-Chauliac, Montpellier
Courriel : e-privat@chu-montpellier.fr
- Produit-Zengaffinen Nathalie** Docteur ès sciences
Institut de recherche en ophtalmologie (IRO), Sion, Suisse
Courriel : nathalie.produit@irovision.ch
- Prost Magnin Olivier** Chef de clinique assistant
Hôpital de la vision, Centre hospitalier régional universitaire de la Timone, Marseille
Courriel : prostmagnin@free.fr
- Ramolfo Paola** Médecin consultant
Clinica Oculistica
Hôpital Luigi Sacco, université de Milan, Italie
Courriel : specializzandi.sacco@gmail.com
- Reitsamer Herbert A.** Professeur
Department of Ophthalmology and Optometry, Paracelsus Medical University Salzburg, Autriche
Courriel : h.reitsamer@salk.at
- Ridings Bernard** Professeur,
chef de service Clinique, hôpital de la vision, Centre hospitalier régional universitaire de la Timone, Marseille
Courriel : bernard.ridings@ap-hm.fr
- Rocher Nicolas** Interne des Hôpitaux
Département d'ophtalmologie de l'Hôtel-Dieu de Paris, université Paris Descartes, Paris
Courriel : nicolasrocher@laposte.net

- Roduit Raphael** Docteur ès sciences
Institut de recherche en ophtalmologie (IRO), Sion, Suisse
Courriel : raphael.rodut@irovision.ch
- Rossillion Béatrice** Médecin adjoint
Clinique d'ophtalmologie, Hôpitaux universitaires de Genève, Suisse
Courriel : beatrice.rossillion@hcuge.ch
- Rungger-Brändle Elisabeth** Docteur ès sciences, chargée d'enseignement
Laboratoire de biologie cellulaire, clinique d'ophtalmologie, faculté de médecine de Genève, Suisse
Courriel : elisabeth.rungger@medecine.unige.ch
- Sahel José-Alain** Professeur, chef de service, directeur de recherche Inserm
Centre hospitalier national des Quinze-Vingts, université Paris 6 Pierre-et-Marie-Curie, Inserm Unité 592, hôpital Saint-Antoine, Paris
Courriel : j-sahel@quinze-vingts.fr
- Schmitt-Graeff Annette** Professor
Institute of Pathology, University Hospital
Universität de Freiburg, Allemagne
Courriel : annette.schmitt-graeff@uniklinik-freiburg.de
- Schorderet Daniel F.** Professeur, médecin chef
Unité d'oculogénétique, hôpital ophtalmique Jules-Gonin, faculté de médecine de Lausanne, médecin-chef et directeur de l'institut de recherche en ophtalmologie (IRO), Sion, Suisse
Courriel : daniel.schorderet@irovision.ch
- Soubrane Gisèle** Professeur, chef de service
Département d'ophtalmologie universitaire de Créteil, université Paris XII Val-de-Marne
Courriel : gisele.soubrane@chicreteil.fr
- Stangos Alexandros N.** Médecin fondamentaliste
Laboratoire des pathologies vasculaires, Hôpitaux universitaires de Genève, Suisse
Courriel : astangos@hotmail.com
- Starenghi Giovanni** Professor, Chairman Eye Clinic, Director II School of Ophthalmology
Department of Clinical Science Luigi Sacco, Sacco Hospital
Université de Milan, Italie
Courriel : giovanni.starenghi@unimi.it
- Uffer Sylvie** Médecin associé, responsable du laboratoire d'histopathologie oculaire
Hôpital ophtalmique Jules-Gonin, Lausanne, Suisse
Courriel : sylvie.uffer@ophtal.vd.ch

Page blanche

Préface

Le Professeur Pournaras m'a fait le grand honneur de m'inviter à préfacier le présent Rapport à la Société Française d'Ophtalmologie sur les *Pathologies vasculaires oculaires*. Je le fais avec un grand plaisir mais également avec une profonde gratitude vis-à-vis des nombreux collaborateurs qui ont participé à l'élaboration de cet ouvrage.

Le but d'un Rapport à la Société Française d'Ophtalmologie est de présenter de façon détaillée et précise les connaissances actuelles sur un problème ophtalmologique et d'en faire un ouvrage qui servira de référence. Par conséquent, celui-ci doit non seulement retracer le parcours de nos connaissances sur le sujet, déterminer les fondements scientifiques qui mèneront au diagnostic et au traitement mais également suggérer les voies à suivre.

Tout commence par l'anatomie. Il est surprenant de réaliser que les anciens anatomistes, même le grand André Vésale (1514-1564), n'ont donné qu'une description partielle et d'ailleurs souvent erronée de l'anatomie de l'œil. Il n'est, à cette époque, quasiment pas fait mention de la vascularisation oculaire. Frederic Ruysch (1638-1731) sera le premier à utiliser des techniques d'injection et à décrire l'artère centrale de la rétine et les veines vortiqueuses. En fait, le véritable père de l'anatomie oculaire est Johann Gottfried Zinn (1727-1759), professeur à la faculté de médecine de Göttingen, fonction qu'il combinera avec celle de directeur du jardin des plantes de sa ville. Sa *Descriptio anatomica oculi humani*, publiée en 1755, contient des planches superbes avec la première description détaillée de l'anatomie vasculaire de l'orbite et de l'œil.

Quel chemin parcouru depuis lors ! Les études anatomiques ont bénéficié de l'introduction par Haensell des techniques de préparation des coupes en paraffine et en celloïdine, de la découverte du microscope à contraste de phase, du microscope à polarisation et du microscope électronique. Cela va de pair avec les premiers travaux de physiologie oculaire. Il faudra néanmoins attendre la seconde moitié du xx^e siècle pour voir paraître les premières études sur les mesures de débit sanguin, qui nous ont menés à une meilleure compréhension de la physiologie et de la pathologie vasculaire de l'œil.

L'introduction en 1851 de l'ophtalmoscope par le physiologiste Hermann von Helmholtz a permis pour la première fois de visualiser les vaisseaux rétinien chez l'être vivant. Cette nouvelle technique s'est rapidement propagée en Europe et dans le monde. En moins de cinq années, des modifications de l'ophtalmoscope sont présentées par Ruete, Czermak, Coccius, Anagnostakis et de Grandmont. Il est intéressant de rapporter ici les réactions d'Eugène Follin qui, en 1863, publie ses *Leçons sur l'exploration de l'œil* accompagnées de dessins de fond d'œil de haute qualité : « Une ère nouvelle commence en ophtalmologie avec la découverte de l'ophtalmoscope. C'est un grand problème qui vient d'être résolu et sa solution a levé d'un seul coup tous les obstacles qui s'opposaient à l'examen des milieux profonds de l'œil et, chose qui vous étonnera peut-être, c'est que la préoccupation d'arriver à ce magnifique résultat n'apparaît point dans les livres des oculistes et des chirurgiens ; ce sont des physiologistes qui cherchent avec le plus d'ardeur à résoudre cette question si intéressante, et c'est à l'un des plus éminents d'entre eux, à M. Helmholtz, aujourd'hui professeur à l'Université de Heidelberg, que la pratique est redevable de cette découverte. » Ce texte vaut la peine d'être cité du fait qu'il témoigne, d'une part, de l'essor rapide de l'ophtalmoscopie dans la clinique et qu'il souligne, d'autre part, la nécessité pour les ophtalmologistes de collaborer avec d'autres disciplines.

Sans minimiser l'apport précieux des études des fonctions visuelles, en particulier de la périmétrie et de la vision des couleurs, de l'électrophysiologie oculaire et de l'ultrasonographie, la seconde grande révolution, après l'introduction de l'ophtalmoscopie, est déclenchée par la publication en 1960 par Novotny et Alvis de la première fluoroangiographie — publication, rappelons-le, rejetée par l'*American Journal of Ophthalmology*, qui estima à l'époque que le travail pertinent sur le sujet était la cinéphotographie de Flocks et ses collaborateurs, qui pourtant échoua alors chez l'homme. Collin Dollery, un pharmacologiste, a été l'un des tout premiers à percevoir l'importance de ce nouvel examen qui, très rapidement, deviendra indispensable dans le diagnostic des affections du fond d'œil. Plus tard, l'angiographie au vert d'indocyanine et la tomographie en cohérence optique permettront de mieux analyser les problèmes vasculaires rétinien et choroïdiens, ainsi que les répercussions de ceux-ci sur la rétine. Ces progrès diagnostiques s'accompagnent de nouvelles perspectives thérapeutiques avec l'introduction par Meyer-Schwickerath du photocoagulateur au xénon, suivi par les lasers et, plus récemment, par cette nouvelle révolution que nous vivons avec les traitements anti-angiogéniques, conséquence du travail des généticiens et des biologistes moléculaires. Ce n'est bien entendu pas seulement en ophtalmologie que les progrès ont été spectaculaires. Il suffit, pour s'en assurer, de lire dans le chapitre 11 de ce Rapport les réalisations remarquables en neuro-imagerie vasculaire.

Depuis l'époque de Follin, nous réalisons que tout progrès en médecine est le résultat de la collaboration des cliniciens avec des fundamentalistes. Ce Rapport en est un excellent exemple : nous y trouvons des contributions d'ophtalmologistes, bien entendu, mais également d'internistes, de neuroradiologues, d'anatomistes, de biologistes, de physiologistes, de pharmacologues, de généticiens.

La première partie rassemble nos connaissances actuelles de la vasculogénèse, de l'anatomie, de la physiologie et de la pharmacologie de la circulation oculaire. Le chapitre sur la physiologie rapporte des données extrêmement précieuses sur le débit oculaire et la fonction neuronale. Ce sont des notions essentielles pour mieux comprendre les phénomènes physiopathologiques. Ce chapitre témoigne de la passion du Professeur Constantin J. Pournaras et de son ami et complice, le Professeur Charles E. Riva, et constitue certainement l'un des points forts de l'ouvrage.

Dans la deuxième partie, différents mécanismes concernant la physiopathologie de la circulation oculaire sont discutés : atteinte des parois vasculaires, rôle de l'hémostase et de la viscosité, pathologies hémodynamiques et conséquences de l'ischémie. L'importance des facteurs génétiques est soulignée.

La troisième partie du rapport débute par la sémiologie et par les méthodes d'examen et traite ensuite les affections systémiques avec répercussion sur les vaisseaux oculaires : hypertension artérielle, diabète, collagénoses, inflammations et syndromes d'hyperviscosité. Dans les parties suivantes, différents tableaux cliniques sont décrits : ischémies rétinien, choroïdiennes, du nerf optique, pathologies veineuses et capillaires, dégénérescence maculaire liée à l'âge bien entendu, dystrophies rétinien, mais également l'atteinte vasculaire du segment antérieur et les néoplasies vasculaires. Le Rapport s'achève sur une vision d'un avenir qui n'est plus tellement éloigné.

La force de ce Rapport est le mélange harmonieux de l'apport des sciences fondamentales, des données cliniques et des perspectives diagnostiques et thérapeutiques. Il fait honneur à la Société Française d'Ophtalmologie, à l'ophtalmologie suisse, en particulier à l'École genevoise. Je me sens particulièrement privilégié d'avoir été l'un des premiers à lire ce Rapport dans son intégralité et tiens à remercier le Professeur Constantin J. Pournaras et tous ceux qui ont collaboré à ce livre qui, j'en suis persuadé, marque une étape et servira de référence.

Jean-Jacques De Laey

Avant-propos

Structure centrale dans l'intégration visuelle, la rétine accomplit son rôle grâce au soutien de deux systèmes vasculaires, la circulation rétinienne et la circulation choroïdienne. Ces deux réseaux vasculaires présentent des propriétés propres et distinctes nécessaires au fonctionnement adéquat des structures de la rétine. La circulation oculaire assure l'approvisionnement en oxygène dans la rétine ainsi que l'apport des substrats nécessaires pour les nombreuses réactions métaboliques rétiniennes. De nombreux systèmes de régulation garantissent l'intégrité et le déroulement approprié des fonctions de la rétine.

Les affections oculaires liées en totalité ou en partie à un désordre vasculaire sont multiples et mettent souvent en cause l'avenir fonctionnel de l'œil. De par la singularité de ses structures, l'œil présente des altérations spécifiques, comme les anomalies liées au développement ou les maladies héréditaires. Les vaisseaux peuvent subir des modifications d'un des trois compartiments essentiels : *le contenu*, comme dans les cas de la drépanocytose, les leucémies, de l'hyperviscosité sanguine ; *le contenant*, comme la rétinopathie diabétique, les vascularites isolées ou faisant partie d'une affection systémique, l'occlusion artérielle, l'occlusion veineuse rétinienne, l'ischémie d'un ou plusieurs territoires de la choroïde ; *l'hémodynamique*, comme dans le syndrome ischémique oculaire. De surcroît, la microcirculation oculaire reflète les atteintes systémiques comme le diabète ou l'hypertension et permet de juger de l'efficacité de la prise en charge de nos patients. La DMLA également, certes avant tout dégénérative, comporte un élément vasculaire indiscutable, même si son caractère primitif ou secondaire reste débattu.

Grâce aux progrès techniques des nombreuses méthodes d'investigation complétant une observation clinique minutieuse, les ophtalmologistes détiennent des informations qui leur permettent d'acquérir une meilleure compréhension des mécanismes physiopathologiques impliqués dans les diverses maladies, afin d'améliorer la prise en charge thérapeutique et d'éviter les atteintes fonctionnelles parfois sévères de nos patients. Cependant, malgré les progrès effectués, de nombreux désordres au niveau du système vasculaire ne sont à ce jour pas élucidés. Dans ce contexte, il est primordial de poursuivre les investigations tant sur le plan clinique qu'expérimental.

Lors de l'assemblée annuelle des membres de la Société Française d'Ophtalmologie en 2004, le choix s'est porté sur le thème des *Pathologies vasculaires oculaires*. Ce fut un grand honneur et un privilège de me voir attribuer la coordination de ce Rapport. Je tiens à remercier le Conseil d'administration, son Président le Professeur Jean-Louis Arné, et le Professeur Jean-Paul Renard, son Secrétaire Général, de m'avoir confié cette responsabilité.

La rédaction de ce Rapport est pour moi l'aboutissement et le résultat de ces nombreuses années de recherche expérimentale et de pratique clinique menées en collaboration avec de nombreux collègues et amis très actifs dans les sociétés ophtalmologiques et médicales internationales.

L'orientation de la recherche fondamentale et clinique de Genève, portée sur les pathologies vasculaires oculaires, s'inscrit dans la tradition de recherche de l'École de Genève, sous la direction du Professeur Jean Babel, corapporteur avec les Professeurs Adolphe Franceschetti et Jules François, du prestigieux Rapport *Les hérédo-dégénérescences chorio-rétiniennes*. L'initiation à la recherche fondamen-

tale au sein du laboratoire d'ophtalmologie expérimentale dirigé par le Professeur Marco Tscacopoulos (cf. *In memoriam*) ou celui de microscopie électronique dirigé par le Professeur Peter Leuenberger était une étape obligatoire avant la formation clinique. Ma collaboration avec le Professeur Marco Tscacopoulos m'a permis d'acquérir une rigueur et un enthousiasme perpétuel pour la recherche. Pour cela, mais surtout en mémoire de notre amitié sincère, je lui en suis à jamais reconnaissant.

Le Professeur André Roth m'a permis de poursuivre mon activité clinique et l'orientation vers la recherche clinique et fondamentale. Il m'a encouragé à poursuivre ma spécialisation dans le domaine de la rétine médicale et la chirurgie vitréorétinienne. Son expérience et ses conseils ont été bénéfiques dans les diverses étapes de l'élaboration de ce Rapport.

Ma rencontre avec le Professeur Charles E. Riva a été déterminante pour la poursuite d'une activité de recherche dans le domaine de la physiologie et de la physiopathologie de la circulation oculaire. Cette collaboration nous a permis de développer et de maintenir une activité de recherche dont une étape a été réalisée grâce à l'invitation du Professeur Gisèle Soubrane, que je remercie très chaleureusement.

Actuellement, un environnement favorable à la recherche est présent au sein du laboratoire des pathologies vasculaires oculaires, qui continue de renforcer ses spécificités tout en élargissant ses domaines de recherche.

Ce Rapport a été réalisé avec la collaboration de nombreuses équipes qui partagent un vif intérêt pour les pathologies vasculaires oculaires. En particulier, le Professeur Leonidas Zografos, lui-même auteur du Rapport sur les *Tumeurs intraoculaires*, m'a fait bénéficier de son expérience et de son aide déterminantes.

De plus, ce Rapport ayant pour but de réunir les connaissances actuelles permettant d'explorer, de comprendre et par là de mieux traiter les pathologies vasculaires oculaires, est le résultat de la contribution de nombreux auteurs, experts reconnus pour leurs travaux de recherche fondamentale ou clinique dans ce domaine. Je remercie chaleureusement tous les auteurs cités dans ce Rapport.

De nombreux jeunes collaborateurs ont participé à la rédaction des différents chapitres. Au sein de mon équipe, j'ai eu tout particulièrement la chance de compter sur les Docteurs Efstratios Mendrinos, Ioannis Petropoulos et Jean-Antoine Pournaras, pour leur travail assidu et leur fidèle présence dans l'élaboration des diverses étapes. La formation des jeunes générations d'ophtalmologistes consiste également à leur démontrer l'importance de la participation à la recherche clinique et fondamentale, et de leur transmettre cet enthousiasme qui ne nous a point fait défaut durant toutes ces années. Dans ce sens, leur importante contribution à ce Rapport fait partie intégrante de ce processus d'apprentissage.

Je tiens également à remercier le Docteur Jean-Antoine Bernard, directeur scientifique de la Société Française d'Ophtalmologie, et Mmes Marie-Jo Rouquette et Peggy Lemaire, des éditions Elsevier Masson, pour leur travail incessant ayant permis de franchir les dernières étapes difficiles dans l'achèvement de ce Rapport.

La réalisation de ce Rapport n'aurait pas été possible sans l'aide de mes proches collaborateurs, mes secrétaires Mmes Christine Strassberger et Laurence Koenig, mais surtout Mlle Cassandra Oropesa Ceballos et Mme Nicole Gilodi, qui ont participé au travail de rédaction, en y apportant leurs compétences scientifiques. Un remerciement particulier s'adresse également à Mme Sylvie Wagner pour le travail qu'elle a effectué dans la recherche et la réalisation de l'iconographie ainsi qu'à M. Jorg Sommerhalder pour son aide dans la gestion informatique des textes.

Je tiens à remercier très chaleureusement le Professeur Jean-Jacques De Laey, pour son regard critique et ses commentaires pertinents sur le contenu scientifique.

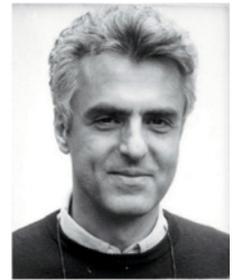
Nous espérons que cet ouvrage servira aux ophtalmologistes dans leur pratique clinique, tout en suscitant leur curiosité scientifique sur les divers mécanismes fondamentaux à l'origine des maladies et des souffrances exprimées par nos patients.

En dernier lieu, la réalisation du Rapport pour la Société Française d'Ophtalmologie est un honneur, mais s'avère être une charge importante se répercutant à la fois dans l'environnement professionnel et familial. Dans ce sens, je remercie mes collaborateurs de la clinique d'ophtalmologie qui ont facilité mon travail rédactionnel durant cette période.

Cet ouvrage est spécialement dédié à mes deux filles et leurs époux, et à mon fils, cette petite tribu de cinq médecins, dont je suis avec discrétion la progression professionnelle et à qui j'adresse toute mon affection, et à mon épouse, Hélène, qui m'a toujours soutenu et encouragé dans mon parcours professionnel.

Constantin J. Pournaras

In memoriam



Marco Tsacopoulos

(5 août 1939 - 17 août 2002)

Marco Tsacopoulos a fourni une multitude de preuves expérimentales concernant les échanges métaboliques survenant dans la rétine, en particulier les interactions métaboliques entre les cellules neuronales et gliales. Il nous a quittés prématurément, alors qu'il venait d'entreprendre une nouvelle étape de sa vie en tant que chef du département de physiologie d'Athènes. Sa disparition prématurée nous a tous, ses collaborateurs et amis, plongés dans une profonde tristesse, et l'émotion demeure à ce jour encore vive.

Après avoir étudié la médecine à l'université d'Athènes et accompli sa formation en ophtalmologie à la clinique de Genève, Marco Tsacopoulos s'est rapidement orienté vers l'étude de la circulation rétinienne au moyen de l'angiographie à la fluorescéine, première étape avant de s'intéresser plus spécifiquement aux mécanismes de régulation de la circulation rétinienne. Après une collaboration effectuée en 1973 au Bascom Palmer Hospital à Miami, une première série d'articles ont été publiés sur les divers mécanismes de régulation du débit rétinien.

De retour à Genève, il organisa le laboratoire d'ophtalmologie expérimentale avec comme projet initial l'étude des mécanismes de régulation de la circulation rétinienne, en particulier le rôle des facteurs métaboliques rétiniens. Durant cette période, diverses méthodes d'évaluation des échanges métaboliques au moyen de microélectrodes ont permis de confirmer l'hypothèse que la circulation rétinienne est également régulée par divers processus métaboliques de la rétine. Lors des étapes suivantes de son expérimentation, en collaboration avec de nombreux groupes, il a orienté ses expérimentations sur les interactions métaboliques entre les cellules neuronales et les cellules gliales de la rétine, et le rôle de ces échanges métaboliques sur la fonction neuronale. Par une longue série de travaux, il démontra que l'excitabilité des cellules neuronales est maintenue par des substances métaboliques fournies par les cellules gliales qui entourent les neurones.

Ces travaux ont été publiés dans de nombreuses revues prestigieuses, comme Nature, Journal of General Physiology, Journal of Neurosciences, Investigative Ophthalmology & Visual Science.

Passionné par la recherche, Marco a transmis cette ferveur à tous ceux qui ont eu la chance de croiser sa route et de partager avec lui les interrogations incessantes nous poussant vers de nouveaux domaines d'investigation scientifique.

Constantin J. Pournaras

Table des matières

| | |
|---|-------|
| Rapporteur, auteurs et collaborateurs | V |
| Préface, J.-J. De Laey | XIII |
| Avant-propos, C. J. Pournaras | XV |
| In memoriam, C. J. Pournaras | XVIII |
| Contents | XXVII |
| Abréviations | XXXV |

NOTIONS HISTORIQUES (A. Franceschetti) 1

| | |
|-----------------------------|---|
| Où tout a commencé... .. | 1 |
| Physiologie de l'œil | 3 |
| Pathologie vasculaire | 3 |

Première partie : Anatomie et physiologie de la circulation oculaire

CHAPITRE 1 — VASCULOGENÈSE 9

| | |
|--|----|
| Embryologie de la circulation oculaire (J. Conrath, O. Prost-Magnin, D. Denis, B. Ridings) | 9 |
| Gènes de différenciation vasculaire (D. F. Schorderet) | 15 |

CHAPITRE 2 — ANATOMIE DE LA CIRCULATION OCULAIRE 21

| | |
|--|----|
| Anatomie et histologie des vaisseaux destinés au globe oculaire (A. Ducasse, M. Labrousse, J.-F. Delattre, C. Avisse, J.-B. Flament) | 21 |
| Choroïde : circulation, innervation | 26 |
| Afférents et efférents choroïdiens (A. Cerulli, E. Carella, L. Iuliano, C. Nucci, G. Carella) | 26 |
| Innervation choroïdienne : focalisation sur les neurones intrinsèques (E. Lütjen-Drecoll, W. Neuhuber) .. | 29 |
| Circulation rétinienne (C. J. Pournaras, T. Bek, E. Rungger-Brändle) | 33 |
| Circulation du nerf optique et de la région péri-optique (J. Olver) | 36 |
| Circulation du segment antérieur (G. Staurenghi, P. Ramolfo, S. Palmieri) | 40 |
| Barrières hémato-oculaires (E. Rungger-Brändle, P. M. Leuenberger) | 44 |

CHAPITRE 3 — PHYSIOLOGIE DE LA CIRCULATION OCULAIRE 53

| | |
|---|-----------|
| <i>I. — DÉBIT VASCULAIRE OCULAIRE (Ch. E. Riva)</i> | <i>53</i> |
| Méthodes de mesure non invasives | 53 |
| Vitesse du sang dans la rétine | 61 |
| Flux sanguin rétinien | 62 |
| <i>II. — RÉGULATION DU DÉBIT OCULAIRE</i> | <i>66</i> |
| Rétine et tête du nerf optique (C. J. Pournaras, Ch. E. Riva) | 66 |
| Circulation choroïdienne (H. A. Reitsamer, J. W. Kiel) | 75 |

III. — COUPLAGE NEUROVASCULAIRE 86

| | |
|--|-----|
| Débit sanguin et fonction neuronale (Ch. E. Riva, C. J. Pournaras) | 86 |
| Métabolisme et débit rétinien (C. Poitry-Yamate, P. Magistretti) | 91 |
| Consommation et diffusion de l'oxygène rétinien (R. A. Linsenmeier, C. J. Pournaras) | 99 |
| Distribution et régulation de la PO ₂ au niveau de la tête du nerf optique (C. J. Pournaras, I. K. Petropoulos, J.-A. C. Pournaras) | 107 |

CHAPITRE 4 — RÉGULATION PHARMACOLOGIQUE DE LA CIRCULATION OCULAIRE (F. Behar-Cohen, N. Rocher) 117

| | |
|---|-----|
| Mécanismes de régulation de l'endothélium vasculaire | 117 |
| Mécanismes de contrôle nerveux du flux sanguin | 117 |
| Effet des substances vasoactives sur le flux sanguin oculaire | 118 |
| Conclusion | 122 |

Deuxième partie : Physiopathologie de la circulation oculaire

CHAPITRE 5 — CORRÉLATIONS ANATOMO-CLINIQUES DANS LES PRINCIPALES MALADIES VASCULAIRES RÉTINIENNES (J.-A. C. Pournaras, Ph. de Gottrau, S. Uffer) 127

| | |
|--|-----|
| L'œdème rétinien | 127 |
| L'exsudat cotonneux | 129 |
| L'exsudat dur | 130 |
| Les anévrismes rétiniens | 130 |
| Les hémorragies | 131 |
| Les néovaisseaux | 134 |
| Cas particuliers d'atteintes vasculaires | 137 |

CHAPITRE 6 — MÉCANISMES OCCLUSIFS VASCULAIRES 143

| | |
|---|-----|
| Pathologie pariétale (A. Schmitt-Graeff, G. Gabbiani) | 143 |
| Pathologie du contenu vasculaire | 153 |
| Hémostase, thrombophilie et occlusions vasculaires oculaires (P. de Moerloose, B. Delahousse, F. Boehlen) | 153 |
| Viscosité sanguine et agrégation érythrocytaire (A. Glacet-Bernard) | 160 |
| Pathologie hémodynamique, syndromes vasospastiques (O. Bongard, H. Bounameaux) | 164 |

CHAPITRE 7 — ISCHÉMIE ET ATTEINTE NEURONALE 173

I. — NEUROTOXICITÉ (M.-N. Delyfer, J.-A. Sahel) 173

| | |
|-----------------------|-----|
| Glutamate | 173 |
| Oxyde nitrique | 178 |
| Radicaux libres | 181 |
| Conclusion | 183 |

II. — APOPTOSE (R. Roduit, D. F. Schorderet) 184

| | |
|--------------------------------------|-----|
| La mort cellulaire | 184 |
| Principales voies apoptotiques | 186 |
| Conclusion | 188 |

| | |
|---|------------|
| CHAPITRE 8 — ANGIOGENÈSE ET NÉOVASCULARISATION (A. P. Adamis, C. J. Pournaras) | 195 |
| Vasculogenèse et angiogenèse | 195 |
| Modèles expérimentaux pour l'étude des maladies néovasculaires | 195 |
| Facteurs et molécules impliqués dans l'angiogenèse et la néovascularisation oculaire | 196 |
| Pathogenèse de la maladie néovasculaire oculaire | 206 |
| Thérapies anti-angiogéniques | 209 |
| Perspectives | 211 |
| CHAPITRE 9 — GÉNÉTIQUE ET PATHOLOGIE VASCULAIRE OCULAIRE (P. Escher, D. F. Schorderet) | 219 |
| Généralités sur les VEGF et leurs récepteurs | 219 |
| Famille des VEGF | 219 |
| Récepteurs aux VEGF | 220 |
| VEGF/VEGFR dans l'œil | 222 |
| Maladies génétiques de l'angiogenèse oculaire | 223 |
| <i>Troisième partie : Pathologie systémique et atteintes vasculaires oculaires</i> | |
| CHAPITRE 10 — SÉMIOLOGIE DES ATTEINTES VASCULAIRES RÉTINIENNES (J.-A. C. Pournaras, E. Mendrinos, C. J. Pournaras) | 231 |
| Altérations des vaisseaux rétiniens | 231 |
| Exsudat cotonneux | 235 |
| Œdème maculaire | 236 |
| Exsudat dur | 238 |
| Microanévrisme rétinien | 239 |
| Hémorragies | 239 |
| Néovaisseaux | 243 |
| CHAPITRE 11 — ÉVALUATIONS CLINIQUES | 247 |
| <i>I. — EXAMENS FONCTIONNELS</i> | 247 |
| Acuité visuelle centrale, sensibilité aux contrastes, vision des couleurs (A. Roth) | 247 |
| Électrophysiologie | 252 |
| Électrorétinogramme, potentiels évoqués visuels (J.-C. Hache) | 252 |
| Électrorétinogramme multifocal (M. M. Moschos, M. Moschos) | 258 |
| Périmétrie dans la pathologie vasculaire oculaire (J.-A. C. Pournaras, C. Nguyen) | 261 |
| <i>II. — TOMOGRAPHIE EN COHÉRENCE OPTIQUE</i> | 265 |
| Pathologie vasculaire rétinienne (A. Gaudric) | 265 |
| Apport de la tomographie en cohérence optique dans la DMLA (G. Coscas, G. Soubrane) ... | 274 |
| <i>III. — ANGIOGRAPHIE</i> | 277 |
| Angiographie à la fluorescéine du fond d'œil (G. Soubrane) | 277 |
| Angiographie de la choroïde au vert d'indocyanine (G. Coscas, G. Soubrane) | 282 |
| Aspects angiographiques des neuropathies optiques ischémiques antérieures (E. Mendrinos, C. J. Pournaras) | 287 |

| | |
|--|-----|
| Évaluation angiographique du segment antérieur (G. Staurenghi, P. Ramolfo, S. Palmieri) | 291 |
| Aspects angiographiques des atteintes vasculaires (E. Mendrinos, C. J. Pournaras) | 295 |

| | |
|--|------------|
| IV. — NEURO-IMAGERIE ET ÉVALUATION DU SYSTÈME ARTÉRIEL CAROTIDO-BASILAIRES (E. A. Cabanis, M.-Th. Iba-Zizen, A. Abanou, A. Istoc) | 305 |
| Rappels techniques | 305 |
| Sémiologie anatomique et pathologie oculaire ischémique | 307 |
| Conclusion | 311 |

CHAPITRE 12 — ATTEINTES CIRCULATOIRES LIÉES À L’HYPERTENSION ARTÉRIELLE 317

| | |
|---|-----|
| Hypertension artérielle (A. Pechère-Bertschi) | 317 |
| Atteintes choroïdorétiniennes liées à l’hypertension (C. J. Pournaras, J.-A. C. Pournaras) | 324 |
| Rétinopathie hypertensive maligne (J. M. Katsimpris, J.-A. C. Pournaras, C. J. Pournaras) | 338 |
| Rétinopathie et choroïdopathie associées à la pré-éclampsie et à l’éclampsie (J.-A. C. Pournaras) | 342 |
| L’hypertension artérielle comme facteur de risque dans la pathologie oculaire (J.-A. C. Pournaras, C. J. Pournaras) | 344 |

CHAPITRE 13 — ATTEINTES CIRCULATOIRES LIÉES AU DIABÈTE 357

| | |
|---|------------|
| I. — DIABÈTE SUCRÉ (P. Meyer, J. Philippe) | 357 |
| Définition | 357 |
| Classification | 357 |
| Diagnostic | 358 |
| Dépistage du diabète | 359 |
| Prévention du diabète de type 2 | 360 |
| Prise en charge du patient diabétique | 360 |
| Complications chroniques du diabète | 363 |
| Pronostic | 364 |

| | |
|---|------------|
| II. — PHYSIOPATHOGÉNIE DE LA MICROANGIOPATHIE DIABÉTIQUE | 365 |
| Altérations biochimiques et cellulaires (H. P. Hammes) | 365 |
| Atteintes vasculaires et neurogliales rétinienne (A. Dosso, E. Rungger-Brändle) | 371 |
| Choroïdopathie diabétique (G. A. Luty, D. S. McLeod) | 374 |
| Altérations hémodynamiques oculaires (C. J. Pournaras) | 379 |

| | |
|---|------------|
| III. — RÉTINOPATHIE DIABÉTIQUE | 389 |
| Aspects cliniques et diagnostiques | 389 |
| Épidémiologie (P. Massin, A. Erginay)..... | 389 |
| Clinique et classifications (P. Massin, A. Erginay) | 392 |
| Dépistage et surveillance de la rétinopathie diabétique (P. Massin, A. Erginay) | 399 |
| Facteurs de risque d’aggravation (A. Dosso) | 401 |
| Traitements | 407 |
| Traitement médical (P. Massin, A. Erginay) | 407 |
| Photocoagulation panrétinienne (E. Mendrinos, C. J. Pournaras) | 409 |
| Traitement de l’œdème maculaire (P. Massin, A. Erginay) | 418 |
| Traitement chirurgical (C. J. Pournaras, E. Mendrinos, J.-A. C. Pournaras) | 424 |

CHAPITRE 14 — ATTEINTES VASCULAIRES INFLAMMATOIRES 447

| | |
|---|-----|
| Sémiologie des vascularites rétinienne (D. BenEzra, S. Dreifuss, I. K. Petropoulos) | 447 |
| Considérations cliniques spécifiques de quelques vascularites rétinienne (S. Dreifuss, D. BenEzra, I. K. Petropoulos) | 451 |

| | |
|---|-----|
| Vascularite rétinienne idiopathique (S. Dreifuss, D. BenEzra, I.K. Petropoulos) | 452 |
| Vascularites rétinienne associées à une pathologie strictement oculaire (I. K. Petropoulos, S. Dreifuss)..... | 453 |
| Vascularites rétinienne associées à une pathologie systémique (S. Dreifuss, I. K. Petropoulos) | 456 |
| Vascularites rétinienne d'origine infectieuse (I. K. Petropoulos, S. Dreifuss) | 467 |

CHAPITRE 15 — SYNDROMES D'HYPERVISCOSITÉ 481

| | |
|---|-----|
| Définitions, sémiologie circulatoire (E. Mendrinos, C. J. Pournaras) | 481 |
| Myélome multiple (F. Matonti, J. Conrath, L. Hoffart, B. Ridings) | 484 |
| Macroglobulinémie de Waldenström (F. Matonti, J. Conrath, L. Hoffart, B. Ridings) | 487 |
| Polyglobulies (F. Matonti, J. Conrath, L. Hoffart, B. Ridings) | 490 |
| Atteintes oculaires des leucémies (O. Prost Magnin, J. Conrath, B. Ridings, J. M. Katsimpris) | 491 |
| Hémoglobinopathies (J. M. Katsimpris, I. K. Petropoulos, C. J. Pournaras) | 500 |

Quatrième partie : Pathologie liée à l'ischémie artérielle

CHAPITRE 16 — SYNDROME D'ISCHÉMIE OCULAIRE (E. Mendrinos, R. de Haller, C. J. Pournaras) 515

| | |
|------------------------------------|-----|
| Épidémiologie et pathogénèse | 515 |
| Manifestations oculaires | 515 |
| Examens complémentaires | 518 |
| Diagnostic différentiel | 521 |
| Associations systémiques | 521 |
| Traitement | 523 |
| Pronostic visuel et vital | 524 |
| Conclusion | 525 |

CHAPITRE 17 — OCCLUSION ARTÉRIELLE OCULAIRE (J.-A. C. Pournaras, C. J. Pournaras) 529

| | |
|--|-----|
| Occlusion de l'artère centrale de la rétine | 529 |
| Occlusion d'une branche artérielle rétinienne | 537 |
| Occlusion de l'artère cilio-rétinienne | 539 |
| Occlusion combinée de l'artère et de la veine centrales de la rétine | 541 |
| Occlusion de l'artère ophtalmique | 541 |
| Conclusion | 543 |

CHAPITRE 18 — SYNDROMES VASOSPASTIQUES (E. Mendrinos, C. J. Pournaras) 547

| | |
|---------------------------------------|-----|
| Généralités | 547 |
| Syndrome vasospastique primaire | 547 |
| Vasospasmes secondaires | 550 |
| Thérapeutique | 551 |

CHAPITRE 19 — ISCHÉMIE CHOROÏDIENNE AIGUË (A. Gaudric, E. Privat) 555

| | |
|---|-----|
| Ischémie choroïdienne sectorielle | 555 |
| Ischémie choroïdienne multifocale | 563 |
| Conclusion | 569 |

CHAPITRE 20 — PATHOLOGIE VASCULAIRE DU NERF OPTIQUE **573**

Facteurs vasculaires et glaucome (I. O. Haefliger)..... 573
Neuropathies optiques ischémiques (E. Mendrinou, C. J. Pournaras, E. A. Bouzas) 576

CHAPITRE 21 — ISCHÉMIES RÉTINIENNES POST-TRAUMATIQUES (A. N. Stangos, I. K. Petropoulos, C. J. Pournaras) **593**

Manifestations cliniques 593
Pathogénie 594
Traitement 596
Pronostic 596
Conclusion 596

Cinquième partie : Pathologie des systèmes veineux et capillaire

CHAPITRE 22 — OCCLUSIONS VEINEUSES RÉTINIENNES **601**

I. — PHYSIOPATHOLOGIE **601**

Occlusions veineuses expérimentales (C. J. Pournaras, M. Paques) 601
Pathogénie des occlusions veineuses rétiniennes humaines (M. Paques, C. J. Pournaras) 607

II. — SÉMIOLOGIE CLINIQUE **614**

Sémiologie (M. Paques, C. J. Pournaras) 614
Aspects cliniques (A. Glacet-Bernard)..... 617

III. — TRAITEMENT **627**

Traitement médical (A. Glacet-Bernard) 627
Hémodilution (A. Glacet-Bernard) 629
Anticoagulation, thrombolyse (C. J. Pournaras, M. Paques) 636
Corticostéroïdes et anti-VEGF (C. J. Pournaras, J.-A.C. Pournaras) 639
Photocoagulation (E. Mendrinou, C. J. Pournaras) 647
Traitement chirurgical (C. J. Pournaras, I. K. Petropoulos) 657

CHAPITRE 23 — MICROANGIOPATHIES ISCHÉMIQUES **671**

I. — MICROANGIOPATHIES ASSOCIÉES À L'ISCHÉMIE (C. J. Pournaras, E. Mendrinou) **671**

Syndrome d'ischémie oculaire 671
Rétinopathie diabétique 671
Occlusions veineuses rétiniennes 671
Syndromes d'hyperviscosité 673
Vascularites 674
Rétinopathie de la prématurité 675
 Physiopathologie, aspects cliniques (B. Rossillion) 675
 Traitement de la rétinopathie de la prématurité (G. Caputo) 682
Microangiopathie radique (L. Chamot, L. Zografos) 686

II. — TÉLANGIECTASIES PRIMAIRES **692**

Maladie de Coats (A. Balmer, F. Munier, L. Zografos) 692
Télangiectasies rétiniennes idiopathiques juxtafovéolaires (H. Abouzeid, L. Zografos) 698

Sixième partie : Troubles circulatoires chorioretiniens liés aux dégénérescences

CHAPITRE 24 — DÉGÉNÉRESCENCES ACQUISES **711**

| | |
|---|-----|
| Dégénérescence des choriocapillaires liée à la sénescence et dans la dégénérescence maculaire liée à l'âge (G. A. Luty, D. S. McLeod) | 711 |
| Physiopathologie de la microcirculation dans la dégénérescence maculaire liée à l'âge (C. J. Pournaras, E. Mendrinou) | 716 |
| Aspects cliniques et angiographiques de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (G. Soubrane, G. Coscas) | 720 |

CHAPITRE 25 — DÉGÉNÉRESCENCES ET DYSTROPHIES RÉTINOCOROÏDIENNES (J.-A. C. Pournaras, F. Munier) **735**

| | |
|---|-----|
| Rétinite pigmentaire | 735 |
| Hérérodégénérescences maculaires | 738 |
| Hérérodégénérescences choroïdiennes | 738 |

Septième partie : Atteintes vasculaires du segment antérieur

CHAPITRE 26 — ATTEINTES VASCULAIRES DU SEGMENT ANTÉRIEUR (G. Staurengui, P. Ramolfo, S. Palmieri) **745**

| | |
|--|-----|
| Pathologie vasculaire de la conjonctive | 745 |
| Pathologie vasculaire irienne | 754 |
| Syndrome ischémique du segment antérieur | 757 |

Huitième partie : Pathologie vasculaire tumorale

CHAPITRE 27 — TUMEURS VASCULAIRES – ANOMALIES DE POSITION DES VAISSEaux **765**

| | |
|--|-----|
| Tumeurs vasculaires de l'uvée (L. Zografos, H. Abouzeid) | 765 |
| Tumeurs vasculaires de la rétine (H. Abouzeid, L. Zografos) | 771 |
| Anomalies de position des vaisseaux (H. Abouzeid, L. Zografos) | 778 |

Neuvième partie : Perspectives

CHAPITRE 28 — PERSPECTIVES THÉRAPEUTIQUES **789**

| | |
|---|-----|
| Nouvelles approches thérapeutiques (F. Behar-Cohen, M. Berdugo Polak) | 789 |
| Modulation de l'apoptose à l'aide de peptides intracellulaires (N. Allaman-Pillet, R. Roduit, N. Produit-Zengaffinen, D. F. Schorderet) | 793 |

| | |
|-------------|-----|
| Index | 797 |
|-------------|-----|

Page blanche

Contents

| | |
|---------------------------------------|-------|
| Editor, authors and contributors..... | V |
| Preface, J.-J. De Laey | XIII |
| Foreword, C. J. Pournaras | XV |
| In memoriam, C. J. Pournaras | XVIII |
| Contents | XIX |
| Abbreviations..... | XXXV |

BACKGROUND (A. Franceschetti)

| | |
|-----------------------------|---|
| Where it all began..... | 1 |
| Physiology of the eye | 3 |
| Vascular pathology | 3 |

Part one: Anatomy and physiology of ocular circulation

CHAPITRE 1 — VASCULOGENESIS 9

| | |
|--|----|
| Embryology of ocular circulation (J. Conrath, O. Prost-Magnin, D. Denis, B. Ridings) | 9 |
| Vascular differentiation genes (D. F. Schorderet)..... | 15 |

CHAPITRE 2 — ANATOMY OF OCULAR CIRCULATION 21

| | |
|---|----|
| Anatomy and histology of eye vessels (A. Ducasse, M. Labrousse, C. F. Delattre, C. Avisse, J.-B. Flament) | 21 |
| Choroid: circulation, innervation..... | 26 |
| Choroidal afferents and efferents (A. Cerulli, E. Carella, L. Iuliano, C. Nucci, G. Carella)..... | 26 |
| Choroidal innervation : focusing on intrinsic neurons (E. Lütjen-Drecoll, W. Neuhuber)..... | 29 |
| Retinal circulation (C. J. Pournaras, T. Bek, E. Rungger-Brändle)..... | 33 |
| Circulation of the optic nerve head and peri-optical region (J. Olver)..... | 36 |
| Anterior segment circulation (G. Staurenghi, P. Ramolfo, S. Palmieri)..... | 40 |
| Blood-ocular barriers (E. Rungger-Brändle, P. M. Leuenberger) | 44 |

CHAPITRE 3 — PHYSIOLOGY OF OCULAR CIRCULATION 53

| | |
|---|-----------|
| <i>I. — OCULAR VASCULAR FLOW (Ch. E. Riva).....</i> | <i>53</i> |
| Non-invasive measurement methods..... | 53 |
| Blood flow rate in the retina | 61 |
| Retinal blood flow | 62 |

| | |
|--|-----------|
| II. — REGULATION OF OCULAR FLOW..... | 66 |
| Retina and optic nerve head (C. J. Pournaras, Ch. E. Riva) | 66 |
| Choroidal circulation (H. A. Reitsamer, J. W. Kiel)..... | 75 |

| | |
|---|-----------|
| III. — NEUROVASCULAR COUPLING..... | 86 |
| Blood flow and neuronal function (Ch. E. Riva, C. J. Pournaras)..... | 86 |
| Metabolism and retinal blood flow (C. Poitry-Yamate, P. Magistretti)..... | 91 |
| Retinal oxygen consumption and diffusion (R. A. Linsenmeier, C. J. Pournaras) | 99 |
| Distribution and regulation of PO ₂ at the optic nerve head (C. J. Pournaras, I. K. Petropoulos, J.-A. C. Pournaras)..... | 107 |

CHAPITRE 4 — PHARMACOLOGICAL REGULATION OF OCULAR CIRCULATION **117**
(F. Behar-Cohen, N. Rocher)

| | |
|---|-----|
| Vascular endothelium regulation mechanisms | 117 |
| Nerve control blood flow mechanisms | 117 |
| Effects of vasoactive substances on ocular blood flow | 118 |

Part two: Physiopathology of ocular circulation

CHAPITRE 5 — ANATOMICAL-CLINICAL CORRELATIONS IN THE PRIMARY **127**
RETINAL VASCULAR DISEASES (J.-A. C. Pournaras, P. de Gottrau, S. Uffer)

| | |
|---|-----|
| Retinal oedema | 127 |
| Cotton-wool exudate | 129 |
| Hard exudate..... | 130 |
| Retinal aneurisms..... | 130 |
| Haemorrhage | 131 |
| New vessels..... | 134 |
| Vascular impairment, particular cases | 137 |

CHAPITRE 6 — OCCLUSIVE VASCULAR MECHANISMS **143**

| | |
|--|-----|
| Parietal pathology (A. Schmitt-Graeff, G. Gabbiani)..... | 143 |
| Vascular content pathology | 153 |
| Hemostasis thrombophilia, vascular occlusive diseases (P. de Moerloose, B. Delahousse, F. Boehlen)..... | 153 |
| Blood viscosity and erythrocyte aggregation (A. Glacet-Bernard)..... | 160 |
| Haemodynamic pathology, vasospastic syndromes (O. Bongard, H. Bounameaux) | 164 |

CHAPITRE 7 — ISCHEMIA AND NEURONAL IMPAIRMENT **173**

| | |
|---|------------|
| I. — NEUROTOXICITY (M.-N. Delyfer, J.-A. Sahel)..... | 173 |
| Glutamate..... | 173 |
| Nitric oxide | 178 |
| Free radicals..... | 181 |

| | |
|---|------------|
| II. — APOPTOSIS (R. Roduit, D.F. Schorderet) | 184 |
| Cell death | 184 |
| Primary apoptosis pathways..... | 186 |

CHAPITRE 8 — ANGIOGENESIS AND NEOVASCULARISATION (A. P. Adamis, C. J. Pournaras) 195

| | |
|---|-----|
| Vasculogenesis and angiogenesis | 195 |
| Experimental models for the study of neovascular disease..... | 196 |
| Factors and molecules implicated in ocular angiogenesis and neovascularisation..... | 197 |
| Pathogenesis of ocular neovascular disease..... | 206 |
| Anti-angiogenic therapies..... | 209 |

CHAPITRE 9 — GENETICS AND OCULAR VASCULAR PATHOLOGY (P. Escher, D. F. Schorderet) 219

| | |
|---|-----|
| General information on VEGFs and their receptors..... | 219 |
| VEGF/VEGFR in the eye..... | 222 |
| Genetic diseases of ocular angiogenesis | 223 |

***Part three: Systemic pathology
and ocular vascular impairment***

CHAPITRE 10 — SYMPTOMS AND SIGNS OF RETINAL VASCULAR IMPAIRMENT (J.-A. C. Pournaras, E. Mendrinos, C. J. Pournaras) 231

| | |
|---------------------------------|-----|
| Changes in retinal vessels..... | 231 |
| Cotton-wool exudate | 235 |
| Macular oedema | 236 |
| Hard exudate..... | 238 |
| Retinal microaneurysm | 239 |
| Haemorrhage | 239 |
| New vessels..... | 243 |

CHAPITRE 11 — CLINICAL EVALUATIONS 247

I. — FUNCTIONAL EXAMINATIONS 247

| | |
|---|-----|
| Central visual acuity, contrast sensitivity, colour vision (A. Roth)..... | 247 |
| Electrophysiology | 252 |
| Electroretinogram, Evoked visual potentials (J.-C. Hache) | 252 |
| Multifocal ERG (M. M. Moschos, M. Moschos) | 258 |
| Perimeter in vascular ocular pathology (J.-A. C. Pournaras, C. Nguyen)..... | 261 |

II. — OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY 265

| | |
|---|-----|
| Retinal vascular pathology (A. Gaudric)..... | 265 |
| Contribution of optical coherence tomography to AMD (G. Coscas, G. Soubrane)..... | 274 |

| | |
|--|------------|
| III. — ANGIOGRAPHY..... | 277 |
| Fluoresceine angiography of the fundus oculum (G. Soubrane) | 277 |
| Indocyanine green angiography of the choroid (G. Coscas, G. Soubrane)..... | 282 |
| Angiographic appearance of anterior ischemic optical neuropathies (E. Mendrinos, C. J. Pournaras)..... | 287 |
| Angiographic evaluation of the anterior segment (G. Staurenghi, P. Ramolfo, S. Palmieri)..... | 291 |
| Angiographic appearance of vascular impairment (E. Mendrinos, C. J. Pournaras) | 295 |

| | |
|--|------------|
| IV. — NEURO-IMAGING AND EVALUATION OF THE CAROTID-BASILAR ARTERIAL SYSTEM (E.A. Cabanis, M.-Th. Iba-Zizen, A. Abanou, A. Istoc) | 305 |
| Technical reminders | 305 |
| Anatomical symptoms and signs and ischemic ocular disease | 307 |

CHAPITRE 12 — CIRCULATORY IMPAIRMENT RELATED TO ARTERIAL HYPERTENSION 317

| | |
|--|-----|
| Arterial hypertension (A. Pechère-Bertschi) | 317 |
| Choroidal-retinal impairment related to arterial hypertension (C.J. Pournaras, J.-A. C. Pournaras) | 324 |
| Malignant hypertension (J. M. Katsimpris, J.-A. C. Pournaras, C.J. Pournaras)..... | 338 |
| Pre-eclampsia and eclampsia related chorioretinopathy (J.-A. C. Pournaras) | 342 |
| Arterial hypertension as a risk factor in ocular disease (J.-A. C. Pournaras, C.J. Pournaras) | 344 |

CHAPITRE 13 — CIRCULATION IMPAIRMENT RELATED TO DIABETES 357

| | |
|--|------------|
| I. — DIABETES (P. Meyer, J. Philippe) | 357 |
| Definition | 357 |
| Classification..... | 357 |
| Diabetes screening..... | 359 |
| Prevention of type 2 diabetes..... | 359 |
| Management of diabetic patients | 360 |
| Chronic complications of diabetes | 363 |

| | |
|--|------------|
| II. — PHYSIOPATHOGENESIS OF DIABETIC MICROANGIOPATHY | 365 |
| Biochemical and cellular complications (H. P. Hammes) | 365 |
| Vascular impairment and retinal neuroglial changes (A. Dosso, E. Rungger-Brändle)..... | 371 |
| Diabetic choroidopathy (G. A. Luty, D. S. McLeod)..... | 374 |
| Ocular haemodynamic changes (C. J. Pournaras) | 379 |

| | |
|---|------------|
| III. — DIABETIC RETINOPATHY | 389 |
| Clinical and diagnostic aspects | 389 |
| Epidemiology (P. Massin, A. Erginay) | 389 |
| Classification (P. Massin, A. Erginay)..... | 392 |
| Screening and follow up (P. Massin, A. Erginay) | 389 |
| Risk factors (A. Dosso) | 401 |
| Treatments | 407 |
| Medical treatment (P. Massin, A. Erginay) | 407 |
| Photocoagulation (E. Mendrinos, C. J. Pournaras) | 409 |
| Treatment of vascular oedema (P. Massin, A. Erginay)..... | 418 |
| Surgical treatment (C. J. Pournaras, E. Mendrinos, J.-A. C. Pournaras)..... | 424 |

| | |
|---|------------|
| CHAPITRE 14 — INFLAMMATORY VASCULAR IMPAIRMENT | 447 |
| Symptoms and signs of retinal vasculitis (D. BenEzra, S. Dreifuss, I. K. Petropoulos) | 447 |
| Specific clinical considerations for certain types of retinal vasculitis (S. Dreifuss, D. BenEzra, K. Petropoulos) | 451 |
| Idiopathic retinal vasculitis (S. Dreifuss, D. BenEzra, I. K. Petropoulos) | 452 |
| Retinal vasculitis related to ocular pathologies (I. K. Petropoulos, S. Dreifuss) | 453 |
| Retinal vasculitis related to systemic pathologies (S. Dreifuss, I. K. Petropoulos) | 456 |
| Retinal vasculitis related to infectious diseases (I. K. Petropoulos, S. Dreifuss) | 467 |
| CHAPITRE 15 — HYPERVISCOSITY SYNDROMES | 481 |
| Definitions, circulatory semiology (E. Mendrinos, C. J. Pournaras)..... | 481 |
| Multiple myeloma (F. Matonti, J. Conrath, L. Hoffart, B. Ridings)..... | 484 |
| Waldenström macroglobulinaemia (F. Matonti, J. Conrath, L. Hoffart, B. Ridings) | 487 |
| Polyglobulinaemia (F. Mantoni, J. Conrath, L. Hoffart, B. Ridings)..... | 490 |
| Leukaemia-related ocular impairment (O. Prost Magnin, J. Conrath, B. Ridings, J. M. Katsimpris) | 491 |
| Haemoglobinopathies (J. M. Katsimpris, I. K. Petropoulos, C. J. Pournaras)..... | 500 |
| <i>Part four: Arterial ischemia-related disease</i> | |
| CHAPITRE 16 — OCULAR ISCHEMIA SYNDROME (E. Mendrinos, R. de Haller, C. J. Pournaras) | 515 |
| Epidemiology and pathogenesis | 515 |
| Ocular manifestations | 515 |
| Differential diagnosis..... | 521 |
| Systemic associations | 521 |
| Treatment..... | 523 |
| CHAPITRE 17 — OCULAR ARTERIAL OCCLUSION (J.-A. C. Pournaras, C. J. Pournaras) | 529 |
| Central retinal artery occlusion..... | 529 |
| Branch retinal artery occlusion..... | 537 |
| Cilioretinal artery occlusion | 539 |
| Combined occlusion of the central retinal artery and vein | 541 |
| Occlusion of the ophthalmic artery | 541 |
| CHAPITRE 18 — VASOSPASTIC SYNDROMES (E. Mendrinos, C. J. Pournaras) | 547 |
| Primary vasospastic syndrome..... | 547 |
| Secondary vasospasms | 550 |
| Therapies..... | 551 |
| CHAPITRE 19 — ACUTE CHOROIDAL ISCHEMIA (A. Gaudric, E. Privat) | 555 |
| Sectorial choroidal ischaemia..... | 555 |
| Multifocal choroidal ischaemia | 563 |

| | |
|--|------------|
| CHAPITRE 20 — OPTIC NERVE VASCULAR PATHOLOGIES | 573 |
| Vascular factors and glaucoma (I. O. Haefliger)..... | 573 |
| Ischemic optical pathologies (E. Mendrinos, C. J. Pournaras, E. A. Bouzas) | 576 |
| CHAPITRE 21 — POST-TRAUMATIC RETINAL ISCHEMIA (A. N. Stangos, I. K. Petropoulos, C. J. Pournaras) | 593 |
| Clinical symptoms and signs..... | 593 |
| Pathogenesis..... | 594 |
| Treatment..... | 596 |
| <i>Part five: Diseases of the venous and capillary systems</i> | |
| CHAPITRE 22 — RETINAL VENOUS OCCLUSIONS | 601 |
| <i>I. — PHYSIOPATHOLOGY</i> | |
| Experimental venous occlusions (C. J. Pournaras, M. Paques) | 601 |
| Pathogenesis of human retinal venous occlusions (M. Paques, C. J. Pournaras) | 607 |
| <i>II. — CLINICAL SEMIOLOGY</i> | |
| Symptoms and signs (M. Paques, C. J. Pournaras)..... | 614 |
| Clinical aspects (A. Glacet-Bernard) | 617 |
| <i>III. — TREATMENT</i> | |
| Medical treatment (A. Glacet-Bernard)..... | 627 |
| Haemodilution (A. Glacet-Bernard)..... | 629 |
| Anticoagulation, thrombolysis (C. J. Pournaras, M. Paques)..... | 636 |
| Corticosteroids and anti-VEGF agents (C. J. Pournaras, J.-A. C. Pournaras) | 639 |
| Photocoagulation (E. Mendrinos, C. J. Pournaras) | 647 |
| Surgical treatment (C. J. Pournaras, I. K. Petropoulos)..... | 657 |
| CHAPITRE 23 — ISCHEMIC MICROANGIOPATHIES | 671 |
| <i>I. — ISCHEMIA RELATED MICROANGIOPATHIES (C. J. Pournaras, E. Mendrinos)</i> | |
| Ocular ischemic syndrome..... | 671 |
| Diabetic retinopathy..... | 671 |
| Retinal venous occlusion..... | 671 |
| Hyperviscosity syndromes..... | 673 |
| Vasculitis | 674 |
| Retinopathy of prematurity | |
| Physiopathology, clinical aspects (B. Rossillion)..... | 675 |
| Treatments (G. Caputo)..... | 682 |
| Radiation related microangiopathy (L. Chamot, L. Zografos) | 686 |
| <i>II. — PRIMARY TELANGIECTASIAS</i> | |
| Coats disease (A. Balmer, F. Munier, L. Zografos)..... | 692 |
| Idiopathic juxtafoveolar retinal telangiectasias (H. Abouzeid, L. Zografos)..... | 698 |

Part six: Degeneration-related chorioretinal circulation disorders

CHAPITRE 24 — ACQUIRED DEGENERATION 711

| | |
|--|-----|
| Choriocapillary degeneration in AMD (G. A. Luty, D. S. McLeod) | 711 |
| Physiopathology of microcirculation in AMD (C. J. Pournaras, E. Mendrinou) | 716 |
| Clinical and angiographic aspects of AMD (G. Soubrane, G. Coscas) | 720 |

CHAPITRE 25 — RETINOCHOROIDAL DEGENERATIONS AND DYSTROPHIES 735 (J.-A. C. Pournaras, F. Munier)

| | |
|--|-----|
| Retinitis pigmentosa | 735 |
| Heredodegenerations of the macula | 738 |
| Heredodegenerations of the choroid | 738 |

Part seven: Anterior segment vascular impairment

CHAPITRE 26 — ANTERIOR SEGMENT VASCULAR IMPAIRMENT (G. Staurengui, P. Ramolfo, S. Palmieri) 745

| | |
|---|-----|
| Vascular disease of the conjunctiva | 745 |
| Vascular disease of the iris | 754 |
| Anterior segment ischemic syndrome | 757 |

Part eight: Tumoral vascular pathology

CHAPITRE 27 — VASCULAR TUMORS – ABNORMALLY PLACED VESSELS 765

| | |
|--|-----|
| Vascular tumors of the uvea (L. Zografos, H. Abouzeid) | 765 |
| Retinal vascular tumors (H. Abouzeid, L. Zografos) | 771 |
| Abnormally placed vessels (H. Abouzeid, L. Zografos) | 778 |

Part nine: Perspectives

CHAPITRE 28 — THERAPEUTIC OUTLOOK 789

| | |
|--|-----|
| New therapeutic approaches (F. Behar-Cohen, M. Berdugo Polak) | 789 |
| Modulation of apoptosis using intracellular peptides (N. Allaman-Pillet, R. Roduit, N. Produit-Zengaffinen, D. F. Schorderet) | 793 |
| Index | 797 |

Page blanche

Abréviations

A

| | |
|-------------------|---|
| AAPO | Anastomoses artériolaires péri-optiques |
| ABCD trial | <i>Appropriate Blood Pressure Control in Diabetes Trial</i> |
| ACA | Artères ciliaires antérieures |
| ACAS | <i>Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study</i> |
| ACCP | Artères ciliaires courtes postérieures |
| ACCP-D | Artères ciliaires courtes postérieures distales |
| ACCP-PO | Artère ciliaire courte postérieure para-optique |
| Ach | Acétylcholine |
| ACLN | Artère ciliaire longue postérieure nasale |
| ACLIP | Artères ciliaires longues postérieures |
| ACLT | Artère ciliaire longue postérieure temporale |
| ADN | Acide désoxyribonucléique |
| ADP | Adénosine diphosphate |
| AGE | Produits terminaux de la glycation avancée |
| AIF | <i>Apoptosis Inducing Factor</i> |
| AINS | Anti-inflammatoires non stéroïdiens |
| AL | Amylose |
| AMIC | Anomalies microvasculaires intrachoroïdiennes |
| AMIR | Anomalies microvasculaires intrarétiniennes |
| AMM | Autorisation de mise sur le marché |
| AMPA | Acide alpha-amino-3-hydroxy-5-méthyl-4-isoxazole-propionique |
| AMR | Angle minimum de résolution |
| Ang | Angiopoïétine |
| Apaf-1 | <i>Apoptosis protease-activating factor 1</i> |
| APase | Alcaline phosphatase |
| APMPPE | <i>Acute Posterior Multifocal Placoid Pigment Epitheliopathy</i> |
| AP-ROP | <i>Aggressive Posterior Retinopathy of Prematurity</i> |
| APS | Acide périodique-Schiff |
| aPTT | Temps de thromboplastine partielle activée |
| ARIC | <i>Atherosclerosis Risk in Communities study</i> |
| ARM | Angio-RM |
| ARN | <i>Acute Retinal Necrosis</i> |
| | Acide ribonucléique (selon contexte) |
| ARNm | ARN messenger |
| ARNt | ARN de transfert |
| ASPEN | <i>Atorvastatin Study for the Prevention of coronary heart disease ENdpoint</i> |
| ATM | <i>Ataxia Telangiectasia Mutated</i> |
| ATP | Adénosine triphosphate |
| AV | Acuité visuelle |
| AVC | Accident vasculaire cérébral |

B

| | |
|-------------------------|------------------------------------|
| BAV | Baisse d'acuité visuelle |
| β₂GP1 | β ₂ -glycoprotéine 1 |
| BFU | <i>Burst Forming Unit</i> |
| BHR_e | Barrière hémato-rétinienne externe |
| BHR_i | Barrière hémato-rétinienne interne |
| BVOS | <i>Branch Vein Occlusion Study</i> |

C

| | |
|-----------------|---|
| CADASIL | Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy (syndrome -) |
| CAI | Carboxyamidotriazole |
| CAMKII | <i>Calcium/calmodulin-dependent protein kinase II</i> |
| CFU | <i>Colony Forming Unit</i> |
| CFU-GEMM | <i>Colony Forming Unit, Granulocyte, Erythroid, Macrophage, Megakaryocyte</i> |
| CGC | Cellules ganglionnaires choroïdiennes |
| CGRP | <i>Calcitonin Gene-Related Peptide</i> |
| CIVD | Coagulation intravasculaire disséminée |
| CML | N-ε-carboxyméthyl-lysine |
| CMLNV | Cellules musculaires lisses d'origine non vasculaire |
| CMV | Cytomégalovirus |
| CNE | Couche nucléaire externe |
| CNTF | <i>Ciliary Neurotrophic Factor</i> |
| COX | Cyclo-oxygénase |
| CPP | <i>Cell Penetrating Peptides</i> |
| CRB1 | <i>Crumbs homolog 1</i> |
| CREST | <i>Calcinosis cutis, Raynaud phenomenon, Esophageal dysmotility, Sclerodactyly, and Telangiectasia (syndrome -)</i> |
| CRP | C-Reactive Protein |
| CRYO-ROP | <i>Trial of Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity</i> |
| CSPG3 | <i>Chondroitin Sulfate Proteoglycan-2</i> |
| CVOS | <i>Central Vein Occlusion Study</i> |

D

| | |
|---------------|---|
| DAG | Diacylglycérol |
| DAMAD | <i>Diabetic Microangiopathy Modification with Aspirin versus Dipyridamole study</i> |
| DCCT | <i>Diabetes Control and Complications Trial</i> |
| DDC | Disparition ou dégénérescence des capillaires |
| DED | <i>Death Effector Domain</i> |
| 3-DG | 3-Déoxyglucosone |
| DG | Déoxyglucose |
| DHP | Dihydropyridines |
| DIEP | <i>Diabetes in Early Pregnancy study</i> |
| DIRECT | <i>Diabetic Retinopathy Candesartan Trial programme</i> |
| DISC | <i>Death Inducing Signalling Complex</i> |
| DMLA | Dégénérescence maculaire liée à l'âge |
| DPP4 | Dipeptidylpeptidase 4 |
| DRVS | <i>Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study</i> |
| DRS | <i>Diabetic Retinopathy Study</i> |

E

| | |
|--------------|--|
| EAAT | Excito-Amino-Acid Transporter |
| EAGLE | <i>Multicenter study of the European Assessment Group for Lysis in the Eye</i> |
| EBV | Virus d'Epstein-Barr |

| | |
|---------------|---|
| ECST | <i>European Carotid Surgery Trial</i> |
| EDV | <i>End Diastolic Velocity (Doppler)</i> |
| EDIC | <i>Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications</i> |
| EET | Acide époxy-eicosatriénoïque |
| ELISA | <i>Enzyme-linked Immunosorbent Assay</i> |
| EOG | Électro-oculogramme |
| EPCR | <i>Endothelial cell Protein C Receptor</i> |
| EPI | <i>Echoplanar Imaging</i> |
| EPO | Érythropoïétine |
| EPR | Épithélium pigmentaire rétinien |
| ERG | Électrorétinogramme |
| ERG-mf | ERG multifocal |
| ERK | <i>Extracellular Regulated Kinases</i> |
| ET | Endothéline |
| ETDRS | <i>Early Treatment Diabetic Retinopathy Study</i> |
| ETROP | <i>Early Treatment for Retinopathy of Prematurity study</i> |
| EUCLID | <i>EURODIAB Controlled trial of Lisinopril in Insulin Dependent diabetes mellitus</i> |
| EVA | Acétate de vinyle-éthylène |

F

| | |
|--------------|--|
| FADD | Fas-associated Death Domain |
| FAM | <i>Fundus Autofluorescence in Age-related Macular Degeneration study</i> |
| FGF | Facteur de croissance fibroblastique |
| FIELD | <i>Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes study</i> |
| FLD | Fluxmétrie à laser Doppler |
| FSOP | Flux sanguin oculaire pulsatile |
| FSQP | <i>Factor VII-Activating Protease</i> |
| FZD4 | <i>Frizzled-4</i> |
| 5-FU | 5-Fluoro-uracile |

G

| | |
|--------------|--|
| GAD65 | Glutamic Acid Decarboxylase |
| GAPDH | Glycéraldéhyde-3-phosphate déshydrogénase |
| GCs | Guanylate cyclase soluble |
| GDNF | <i>Glial cell line-derived Neurotrophic Factor</i> |
| GFAP | <i>Glial Fibrillary Acidic Protein</i> |
| GH | Hormone de croissance |
| GLAST | Transporteur de glutamate et aspartate |
| GLP-1 | Glucagon-like peptide 1 |
| GPAO | Glaucome à angle ouvert |
| GPCR | Récepteurs couplés à la protéine G |
| GPN | Glaucome à pression normale |

H

| | |
|----------------|---|
| HbA1c | Hémoglobine A1c |
| HDL | Lipoprotéines de haute densité |
| HELLP | <i>Hemolysis, Elevated Liver enzymes and Low Platelet counts (syndrome -)</i> |
| 20-HETE | Acide 20-hydroxy-eicosatétraénoïque |
| HFR | <i>Heidelberg Retinal Fluxmeter</i> |
| HIF-1 | <i>Hypoxia Inducible Factor 1</i> |
| HLA | <i>Human Leucocyte Antigens</i> |
| HO-1 | Hème oxygénase 1 |
| HSP | <i>Heat Shock Protein</i> |
| HSPG | Héparan sulfate protéoglycans |
| HSV | <i>Herpes simplex virus</i> |

| | |
|--------------|---|
| HTA | Hypertension artérielle |
| HTLV | <i>Human T-cell Lymphotropic Virus</i> |
| HUVEC | <i>Human Umbilical Vein Endothelial Cells</i> |

I

| | |
|---------------|---|
| IC | Intervalle de confiance |
| ICAM-1 | <i>Intercellular Adhesion Molecule 1</i> |
| ICG | Vert d'indocyanine |
| ICROP | <i>International Classification of Retinopathy of Prematurity</i> |
| Ig | Immunoglobuline |
| IGF-1 | <i>Insulin-like Growth Factor 1</i> |
| IGFBP3 | <i>Insulin-like Growth Factor Binding Protein 3</i> |
| IL | Interleukine |
| IMC | Indice de masse corporelle |
| INR | <i>International Normalized Ratio</i> |
| IONDT | <i>Ischemic Optic Neuropathy Decompression Trial</i> |
| IR | Immunoréactif |
| IRM | Imagerie par résonance magnétique |
| IRMA | <i>Intraretinal Microvascular Anomalies</i> |
| IRMf | IRM « fonctionnelle » |
| ISCEV | <i>International Society for Clinical Electrophysiology of Vision</i> |
| IVTA | Injection intravitréenne de triamcinolone acétonide |

J

| | |
|------------|--------------------------------------|
| JAK | Janus Kinase |
| JAM | <i>Junctional Adhesion Molecules</i> |
| JNC | <i>Joint National Committee</i> |
| JNK | <i>c-Jun N-terminal Kinase</i> |

L

| | |
|---------------|---|
| LDL | Lipoprotéines de basse densité |
| L-NA | Nitro-L-arginine |
| L-NMMA | N ^G -monométhyl-L-arginine |
| Lp(a) | Lipoprotéine (a) |
| LRP5 | <i>Low density lipoprotein Receptor-related Protein 5</i> |

M

| | |
|--------------|--|
| MAPA | Mesure ambulatoire de la pression artérielle |
| MAPK | <i>Mitogen-activated Protein Kinases</i> |
| MCT | Transporteur de monocarboxylates |
| MEG | Magnétoencéphalographie |
| MELAS | <i>Myopathy, Encephalopathy, Lactic Acidosis and Stroke-like episodes (syndrome -)</i> |
| MEWDS | <i>Multiple Evanescent White Dot Syndrome</i> |
| 2ME2 | 2-méthylœstradiol |
| MHD | Mesures hygiéno-diététiques |
| MIBG | Méta-iodo-benzyl-guanidine |
| MIP | Maximum d'intensité de projection (scanner RX) |
| MLA | Maculopathie liée à l'âge |
| MMP | <i>Matrix Metalloproteinase</i> |
| MnSOD | Superoxyde dismutase à manganèse |
| MODY | <i>Maturity Onset Diabetes of the Young</i> |
| MPS | <i>Macular Photocoagulation Study</i> |
| MTHFR | Méthylène tétrahydrofolate réductase |

N

| | |
|---------------|--|
| NAD | Nicotinamide adénine dinucléotide |
| NADPH | Nicotinamide adénine dinucléotide phosphate réduit |
| NASCET | <i>North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial</i> |
| NBD | <i>NEMO-Binding-Domain</i> |
| NCI | Neurones choroïdiens intrinsèques |
| NDP | <i>Norrie Disease Protein</i> |
| NF-κB | <i>Nuclear Factor κB</i> |
| NHANES | <i>National Health and Nutrition Examination Survey</i> |
| NK | <i>Natural Killer</i> |
| NMDA | N-méthyl-D-aspartate |
| NO | Oxyde nitrique |
| NOIA | Neuropathie optique ischémique antérieure |
| NOIAA | Neuropathie optique ischémique antérieure artéritique |
| NOIANA | Neuropathie optique ischémique antérieure non artéritique |
| NOIP | Neuropathie optique ischémique postérieure |
| NOIPA | Neuropathie optique ischémique postérieure artéritique |
| NOIPNA | Neuropathie optique ischémique postérieure non artéritique |
| NOIPP | Neuropathie optique ischémique postérieure peropératoire |
| NOS | Synthase de l'oxyde nitrique |
| NPY | Neuropeptide Y |
| NRP | Neuropiline |
| NVC | Néovascularisation choroïdienne |
| NVP | Néovaisseaux papillaires |
| NVE | Néovaisseaux rétiens |

O

| | |
|----------------|---|
| OACLR | Occlusion d'une artère ciliorétinienne |
| OACR | Occlusion de l'artère centrale de la rétine |
| OBAR | Occlusion de branche artérielle rétinienne |
| OBVR | Occlusion de branche veineuse rétinienne |
| OCT | Tomographie en cohérence optique |
| 8-OH-dG | 8-Hydroxy-2'-déoxyguanosine |
| OM | Cédème maculaire |
| OMC | Cédème maculaire cystoïde |
| OMD | Cédème maculaire diabétique |
| OPHDIAT | OPHtalmO-DIAbète-TéLémédecine |
| OVCR | Occlusion de la veine centrale de la rétine |
| OVHR | Occlusion hémicentrale rétinienne |
| OVR | Occlusion veineuse rétinienne |

P

| | |
|-------------------------|--|
| PaCO₂ | Pression partielle artérielle du gaz carbonique |
| PAI | <i>Plasminogen Activator Inhibitor</i> |
| PAm | Pression artérielle moyenne |
| PaO₂ | Pression partielle artérielle de l'oxygène |
| PAOm | Pression moyenne de l'artère ophtalmique |
| PARP-1 | Poly(ADP-ribose) polymérase-1 |
| PDGF | Facteur de croissance d'origine plaquettaire |
| PECAM-1 | <i>Platelet-Endothelial Cell Adhesion Molecule 1</i> |
| PEDF | <i>Pigment Epithelium-derived Factor</i> |
| P-ERG | <i>Pattern-ERG</i> |
| PEV | Potentiels évoqués visuels |
| PG | Prostaglandine |

PGA

PHOTO-ROP

PHVP

PI3K

PIC

PIO

PKC

PKC-DRS

PLA

PLCR

PLGA

PMN

PNO

PO₂

POBF

POE

PORN

PPAR-α

PPm

PPR

PSGL-1

PSV

PUMA

PVA

Acide polyglycolique

The Photographic Screening for Retinopathy of Prematurity Study

Persistance hyperplasique du vitré primaire

Phosphatidyl-inositol-3 kinase

Punctate Inner Choroidopathy

Pression intraoculaire

Protéine kinase C

PKC-Diabetic Retinopathy Study

Acide polylactique

Pression du liquide céphalorachidien

Acide poly(lactique-co-glycolique)

Leucocytes polymorphonucléaires

Plan neuro-oculaire

Pression partielle en oxygène

Flux sanguin oculaire pulsatile

Poly(ortho-ester)

Progressive Outer Retinal Necrosis

Peroxisome Proliferator-activated Receptor alpha

Pression de perfusion moyenne

Photocoagulation panrétinienne

P-Selectin Glycoprotein Ligand 1

Peak Systolic Velocity (Doppler)

p53 Upregulated Modulator of Apoptosis

Alcool polyvinylique

Q

QO₂

Q_{RE}

Q_{RI}

Consommation en oxygène

QO₂ de la rétine externe

QO₂ de la rétine interne

R

RAGE

RAP

RAPD

RBX

RD

RDNP

RDP

Rm

RMN

RNOS

ROP

ROS

RP

RR

RRD

rtPA

Récepteurs des produits terminaux de la glycation avancée

Retinal Angiomatosis Proliferation

Relative Afferent Pupillary Defect

Ruboxistaurine

Rétinopathie diabétique

Rétinopathie diabétique non proliférante

Rétinopathie diabétique proliférante

Rétinopathie drépanocytaire proliférante

(selon contexte)

Résistance moyenne

Résonance magnétique nucléaire

Reactive Nitrated Oxygen Species

Retinopathy of Prematurity

Espèces réactives de l'oxygène

Rétinopathie pigmentaire

Risque relatif

Densité de la réponse relative (ERG multifocal)

Activateur du plasminogène tissulaire

recombinant

S

S1P

SaO₂

SCORE

SDF-1

siRNA

Sphingosine 1-phosphate

Saturation de l'oxygène dans le sang artériel

Standard Care versus Corticosteroid for Retinal

Vein Occlusion study

Stromal-derived Factor 1

Small interfering RNA

| | |
|------------------------|--|
| SLO | Ophtalmoscope à balayage laser |
| SNC | Système nerveux central |
| SOD | Superoxyde dismutase |
| SPDD | Spectre de puissance des décalages Doppler |
| STOP-ROP | <i>Supplemental Therapeutic Oxygen for Prethreshold Retinopathy Of Prematurity study</i> |
| STR | Réponse seuil scotopique (ERG) |
| SvO₂ | Saturations de l'oxygène dans le sang veineux |

T

| | |
|---------------|---|
| TAFI | Thrombin Activatable Fibrin Inhibitor |
| TAT | <i>Transactivator of Transcription</i> (du VIH) |
| TCM | Temps de circulation moyen |
| TEP | Tomographie en émission de positrons |
| TGFβ | <i>Transforming Growth Factor β</i> |
| TH | Tyrosine hydroxylase |
| THS | Tri-hydroxy-stéroïde |
| TIMP | <i>Tissue Inhibitor of Metalloproteinase</i> |
| TLR | <i>Toll-Like Receptors</i> |
| TNFα | <i>Tumor Necrosis Factor α</i> |
| TNO | Tête du nerf optique |
| TOF | <i>Time of Flight</i> (angio-RM) |
| TOPORS | <i>Topoisomerase I-binding RS protein</i> |
| TP | Temps de prothrombine |
| tPA | Activateur du plasminogène tissulaire |
| TPO | Thrombopoïétine |
| TRADD | <i>TNF Receptor-Associated Death Domain</i> |
| TSP | Thrombospondine |
| TX | Thromboxane |

U

| | |
|--------------|--|
| UCP-1 | Uncoupled Protein 1 |
| UKPDS | <i>United Kingdom Prospective Diabetes Study</i> |
| uPA | <i>Urokinase Plasminogen Activator</i> |

V

| | |
|----------------|---|
| VACHT | Transporteur vésiculaire de l'acétylcholine |
| VACTERL | <i>Vertebral anomalies, Anal atresia, Cardiac malformations, TracheoEsophageal fistula, Renal anomalies, and Limb anomalies</i> (association –) |
| VEGF | Facteur de croissance vasculaire endothélial |
| VGT | Volume globulaire total |
| VHL | Von Hippel-Lindau |
| VIH | Virus de l'immunodéficience humaine |
| VIP | Peptide vasoactif intestinal |
| VIP-IR | Immunoréactifs pour le VIP |
| VLD | Vélocimétrie à laser Doppler |
| VLDL | Lipoprotéines de très basse densité |
| VMA | Acides vanilyl-mandéliques |
| VMAT | Transporteur vésiculaire de monoamines |
| vWF | Facteur von Willebrand |
| VZV | Varicella-zoster virus |

W

| | |
|--------------|--|
| WEDRS | <i>Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy</i> |
|--------------|--|

Z

| | |
|-----------|----------------|
| ZO | Zona occludens |
|-----------|----------------|

NOTIONS HISTORIQUES

A. Franceschetti

OÙ TOUT A COMMENCÉ...

L'OPHTALMOSCOPIE DIRECTE

Il y a un peu plus de cent cinquante ans, Helmholtz publia la première description de l'ophtalmoscope, instrument dont la conception pouvait seulement venir d'un pareil génie (Helmholtz, 1851). Comme lui-même le fit observer dans un discours : « *L'ophtalmoscope, plus qu'une invention, est une découverte ; lorsqu'un physicien bien formé survint, conscient de l'importance d'un tel instrument, tous les moyens optiques avaient déjà été testés et toutes les connaissances nécessaires pour le fabriquer étaient là.* » Dès la première page de son ouvrage, on se rend compte des deux problèmes qu'il fallait résoudre : l'éclairage et la production d'une image claire de la rétine (fig. 1).

Pour ce qui est de l'éclairage, il avait connaissance par Brücke des travaux de von Erlach. Ce dernier avait observé que la réflexion totale d'une source lumineuse sur les verres de lunettes provoquait un éclaircissement de la pupille de la personne qui regardait l'image dans le miroir (Brücke, 1847). L'image rétinienne, elle, a une histoire bien plus longue. En 1704 déjà, Méry avait remarqué que l'on pouvait voir les vaisseaux rétiniens d'un chat plongé dans l'eau

(Méry, 1704). La Hire donna en 1709 la raison de cette observation, en affirmant qu'il fallait modifier les indices de réfraction du milieu pour pouvoir voir la rétine. À presque un siècle et demi de distance, Adolf Kusmaul s'intéressa à nouveau à cette question, alors qu'il était encore étudiant, à l'occasion d'un concours lancé en 1844/1845. Il eut l'idée d'utiliser, pour voir la rétine, une lentille qui avait la même courbure que la cornée, ce qui en fit le précurseur des verres de contact de Koeppel, Goldmann et Hruby (Kusmaul, 1845).

La grande percée de Helmholtz fut que, par une combinaison de verres permettant d'agrandir l'image rétinienne de vingt fois, il parvint à découvrir cette *terra incognita* et à voir les différents aspects que l'on regroupait jusque-là, faute de mieux, sous le terme « *schwarzer Star* » (fig. 2). La priorité de l'invention lui fut acquise par une communication qu'il fit à la Société de physique de Berlin en 1850. Il alla dès lors la présenter à des ophtalmologues tels que Ruete et Arlt. Très vite, tout le monde voulut cet instrument, témoin la lettre d'Albrecht von Graefe à Helmholtz, du 7 novembre 1851, qui souhaite un tel appareil et mentionne que Bowman à Londres et Desmarres à Paris en veulent également un (Von Graefe, 1851). Helmholtz apporta par la suite une modification, suggérée par son mécanicien Rekoss, consistant à introduire deux disques tournants sur lesquels étaient montés les verres auparavant libres, formule qui persiste encore aujourd'hui dans les ophtalmoscopes directs. Rarement une invention fut acceptée aussi rapidement et sans jamais être mise en doute. En 1858 déjà, von Graefe remit à son ami Helmholtz un gobelet avec la mention : « *Au créateur d'une nouvelle science, bienfaiteur de l'humanité, en souvenir reconnaissant de l'invention de l'ophtalmoscope.* ».

L'OPHTALMOSCOPIE INDIRECTE

Helmholtz avait prévu que des modifications de son instrument surviendraient au moment où les ophtalmologues en ressentiraient la nécessité, ce qui poussa Ruete à proposer un optomètre, appareil qui n'est plus d'actualité, mais dont le principe est encore appliqué aujourd'hui (fig. 3). En effet, en présence de milieux oculaires troubles, l'appareil de Helmholtz n'était pas efficace et son système d'introduction des verres n'était pas non plus pratique, puisqu'il fallait les changer à chaque patient.

Comme source de lumière, après avoir essayé différents systèmes, Ruete choisit un miroir concave avec un trou au centre, associé à une loupe convexe. Ce montage complexe fut immédiatement amélioré par Helmholtz lui-même, qui proposa de l'utiliser en tenant tout simplement un miroir dans une main et une loupe dans l'autre, système encore appliqué aujourd'hui. Bien évidemment, l'éclairage à la bougie est remplacé plus tard, par l'ampoule électrique.

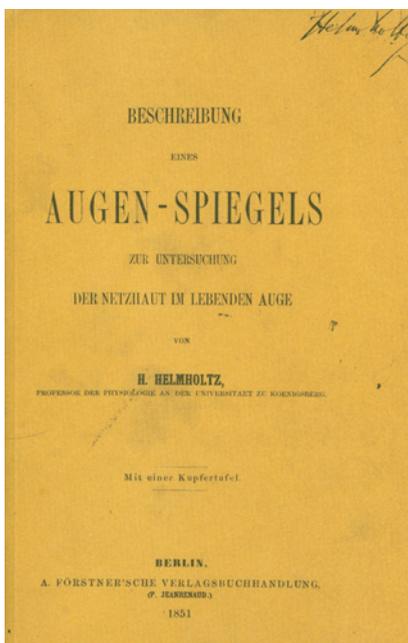


Fig. 1 – Facsimilé avec la signature de Helmholtz.

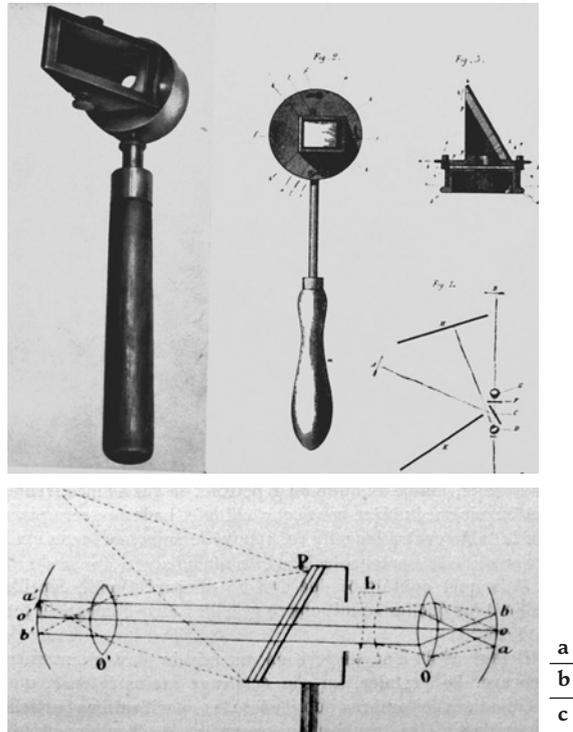


Fig. 2 – *Ophthalmoscopie directe. a. Helmholtz. b. L'ophthalmoscope de Helmholtz. c. Principe de l'ophthalmoscopie directe.*

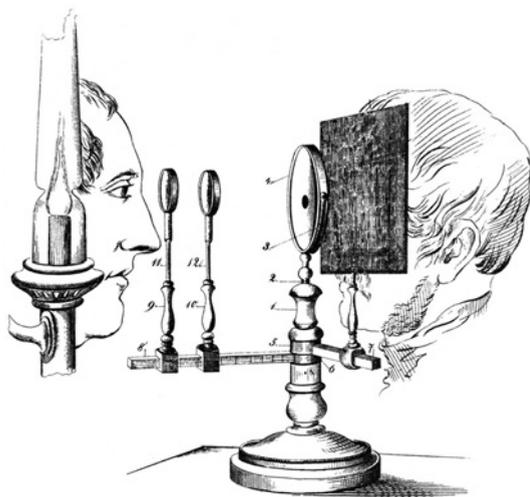


Fig. 3 – *L'ophthalmoscope indirect de Ruete (1852).*

L'OPHTALMOSCOPIE BINOCULAIRE

Contrairement à toutes les publications sur l'ophtalmoscopie qui furent purement techniques, celle de Giraud-Teulon fut déterminante. Ses connaissances de la vision binoculaire, associées à celle de la théorie de l'ophtalmoscopie, lui permirent de mettre au point un appareil permettant à l'observateur de garder une vision binoculaire (Giraud-Teulon, 1861) (fig. 4). Bien que la mise au point de la distance interpupillaire fût difficile et la manipulation peu pratique, Knapp rapporte les avantages du système en 1863 : clarté plus grande, champ de vision plus étendu, vision meilleure et perception du relief. On se demande pourquoi cette avancée mit tant de temps à pénétrer dans la pratique de l'ophtalmologie. Jaeger suggère que c'est parce que Giraud-Teulon n'appartenait pas à l'élite ophtalmologique française et que, d'autre part, il ne voulut pas faire l'article de son instrument (Jaeger, 1977). Il faut également dire qu'à l'époque on ne pratiquait pas d'opérations de rétine, si bien que la nécessité d'un examen au lit du malade ne se faisait pas sentir. Une fois les opérations de rétine introduites, il faudra encore attendre les améliorations apportées par Schepens et Fison, qui réunirent la source lumineuse et les prismes sur un casque, permettant ainsi à l'observateur de garder une main libre, pour asseoir le succès de l'ophtalmoscopie indirecte.

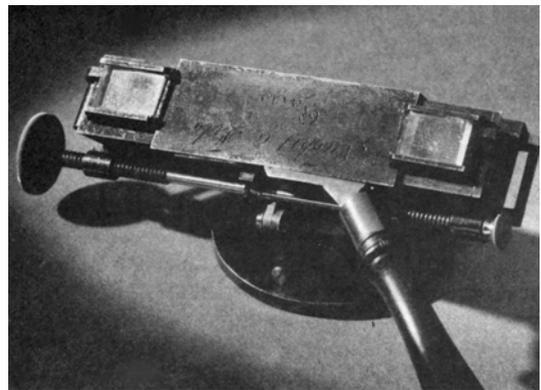


Fig. 4 – *L'ophthalmoscope binoculaire de Giraud-Teulon (1861).*

LA PÉRIPHÉRIE DU FOND D'ŒIL

Les premières études de la périphérie rétinienne datent de la fin du XIX^e siècle. Il semble que les premières images de l'ora serrata tout comme les premières images pathologiques aient été publiées par Magnus en 1889 (fig. 5), qui montra en particulier les dégénérescences palissadiques et pavimenteuses (Magnus, 1889).

Au cours des années suivantes, ce furent des auteurs français qui cherchèrent à mettre au point des dispositifs particuliers leur permettant de voir, au-delà de l'ora serrata, le corps ciliaire postérieur. C'est ainsi que Galezowski utilisa en 1892 « une lentille de foyer assez faible jointe à un prisme très fort », ce qui lui permit de publier de belles images de la périphérie rétinienne (Galezowski, 1892). Dès 1900, Trantas introduisit l'indentation, qu'il pratiquait à travers la paupière supérieure du patient avec le plat de l'ongle du pouce (Trantas, 1900). La percée suivante vint de Goldmann qui, en 1938, mit au point le verre à trois miroirs, permettant d'examiner la périphérie rétinienne à la lampe à fente. En 1950, Schepens réintroduisit l'ophtalmoscopie binoculaire — bien oubliée depuis Giraud-Teulon — qu'il associa à l'indentation préconisée par Trantas (Schepens et Bahn, 1950). Goldmann et Schmidt, suivis de Eisner, rendirent possible l'indentation avec le verre à trois miroirs, grâce à un dispositif additionnel (Goldmann et Schmidt, 1965 ; Eisner, 1967).

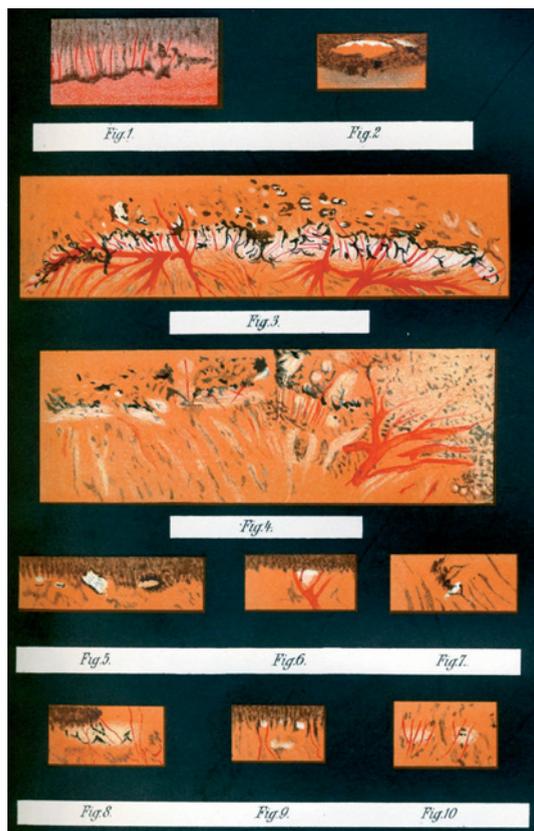


Fig. 5 – Images de la périphérie rétinienne (D'après Magnus, Graefes Arch Ophthalmol, 1889).

PHYSIOLOGIE DE L'ŒIL

Le premier essai de mesure du flux sanguin se trouverait dans le travail de 1925 du Japonais Kaneko qui étudia le flux de la veine vortiqueuse chez le chien (Kaneko, 1925). Ce travail fut suivi par ceux de Duke-Elder dans les années trente, qui observa une chute importante de la pression sanguine lorsque le sang passait des grandes artères à celles de l'œil. Puisqu'il n'était pas possible d'admettre que l'humeur aqueuse s'écoulât dans la veine, pendant de nombreuses années l'on considéra, à tort, que celle-ci était stagnante. C'est en 1952 que le Scandinave Linner réussit à calculer le flux plasmatique en se servant de la clairance de l'acide ascorbique (Linner, 1952). Ces observations purent être complétées par la suite grâce à l'arrivée de l'angiographie à la fluorescéine et des microsphères marquées, qui permirent d'obtenir une image quantitative des circulations dans les différentes parties de l'œil (Bill, 1978).

PATHOLOGIE VASCULAIRE

Rétinite albuminurique

En 1836, Bright et Barlow, dans leur travail sur la néphrite albuminurique, avaient insisté sur quatre cas présentant une amblyopie marquée (Bright et Barlow, 1836). Quelques années plus tard, Turck puis Virchow démontrèrent anatomiquement que l'amaurose urémique dépendait souvent, sinon toujours, d'altérations de la rétine (Turck, 1850 ; Virchow, 1855). Heymann en publia la description ophtalmoscopique (Heymann, 1856). C'est toutefois Landouzy qui,

en 1849, attira l'attention sur ce trouble, tout en l'attribuant, à tort, à des accidents encéphaliques (Landouzy, 1849).

Rétinopathie hypertensive

Depuis que Liebreich publia sa première description du fond d'œil dans le cadre d'une hypertension maligne en 1859 (fig. 6), les modifications du fond d'œil sont apparues comme une part importante de la maladie hypertensive (Liebreich, 1859). Volhard et Fahr en 1914 donnèrent à ces altérations le nom de « rétinopathie angiospastique » (Volhard, 1914) ; Fischberg et Oppenheimer en 1930 les dénommèrent « neuro-rétinopathie hypertensive », devenue depuis « rétinopathie hypertensive », qui devrait s'imposer comme le nom universel de cette affection (Fishberg, 1930).

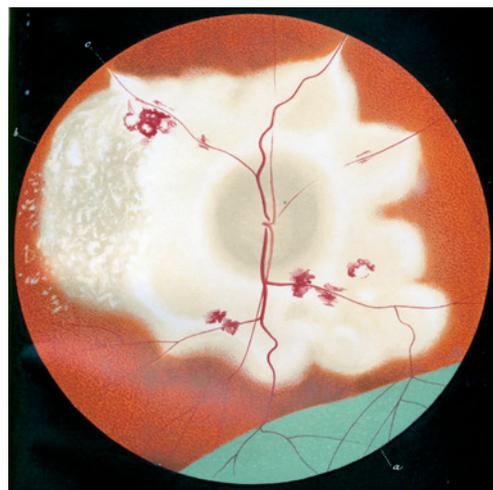


Fig. 6 – Rétinopathie hypertensive (D'après Liebreich, Arch fur Ophthalmol, 1859).

Rétinopathie diabétique

La coïncidence d'une rétinite avec le diabète avait déjà été remarquée par Jaeger et Desmarres (Jaeger, 1855 ; Desmarres, 1858). Il fallut cependant attendre Noyes en 1869 et Haltenhoff en 1873 pour reconnaître l'indépendance de cette rétinite de la néphrite des diabétiques (Noyes, 1869 ; Haltenhoff, 1873) (fig. 7).



Fig. 7 – Rétinopathie diabétique (D'après von Jaeger E., Ophthalmoskopischer HAND-ATLAS, Vienne, 1869).

Dans tous les traités de la fin du XIX^e siècle, que ce soit celui de Galezowski ou de Panas, la rétinopathie diabétique apparaît déjà comme une entité (Galezowski, 1872 ; Panas, 1894). Au cours de la première moitié du siècle suivant, l'étude de la circulation rétinienne est entreprise en France par Baillart (Baillart, 1923), puis par Bonnet et Bonamour. Dès 1945 se développe l'histologie vasculaire de la rétine et de la choroïde à l'aide d'injections intravasculaires. L'anglais Ashton, suivi par beaucoup d'autres, nous montrera la complexité des réseaux vasculaires (Ashton, 1950) (fig. 8). La digestion par la trypsine permettra enfin de comparer l'image histologique *in vitro* avec ce que l'on observe quotidiennement à l'ophtalmoscope.

Vers 1948, les Suisses Amsler et Huber mettent au point un test à la fluorescéine pour mesurer la qualité de la barrière hémato-oculaire au niveau de la chambre antérieure et du vitré. L'année 1951 marque le début de la rétinographie en couleur avec un appareil de Zeiss mis au point par Litmman. Se fondant sur cette nouvelle technologie, Larsen publie sa thèse en 1958, qu'il complètera ensuite par un traité (Larsen, 1969).

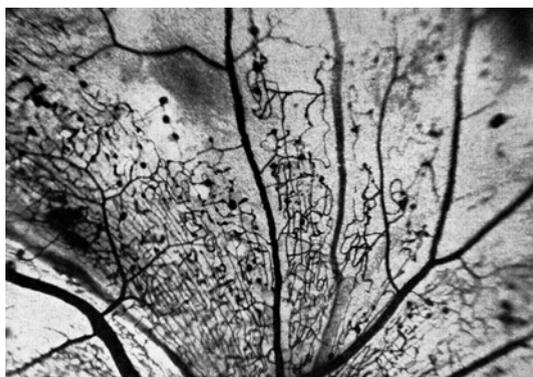


Fig. 8 – **Microanévrismes rétiens.** (D'après Ashton, Brit J Ophthalmol, 1950. Avec l'autorisation de l'éditeur).

Rétinite leucémique

La leucémie était déjà connue depuis seize ans par les travaux de Virchow, lorsqu'en 1861 Liebreich attira l'attention des ophtalmologistes sur une forme d'altération rétinienne qui paraissait être sous la dépendance de cette maladie (Liebreich, 1861). Après cela, il présenta trois nouvelles observations (Liebreich, 1863). De plus, dans son fameux atlas, il mentionne un examen microscopique pratiqué par Recklinghausen.

Maladies occlusives de la rétine

En 1837, Sichel rangeait au nombre des causes possibles de l'amaurose les altérations de l'artère centrale de la rétine, tout en ne citant aucun fait précis (Sichel, 1837). En 1856, Virchow, ayant examiné quelques yeux atteints d'ophtalmie métastatique, mentionne dans les capillaires de la rétine la présence des embolies formés d'une matière semblable à celle des embolies de l'endocard. Se fondant sur la doctrine des embolies artérielles établies par Virchow, Graefe en 1859 décrit une embolie de l'artère centrale de la rétine chez un patient atteint d'endocardite (von Graefe, 1859) (fig. 9). Dans les cinq ans qui suivirent, Schweiger décrit la corrélation histopathologique (Schweiger, 1864) et Mauthner suggéra que des contractions spasmodiques de cette artère pourraient conduire à une obstruction artérielle (Mauthner, 1868). En 1874, Loring avança qu'une atteinte obstructive locale à l'intérieur du vaisseau pouvait également en être la cause (Loring, 1874). Dès la

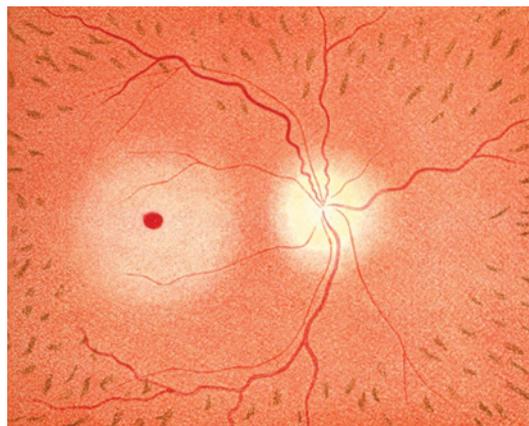


Fig. 9 – **Embolie de l'artère centrale** (D'après Magnus, Ophthalmoskopischer Atlas, 1872).

fin du XIX^e siècle, les ophtalmologues cherchèrent à étudier la circulation rétinienne par microembolisation à l'aide d'une variété de produits — huile (Herrnheiser, 1895), paraffine liquide (Shiba, 1906), mercure (Birsch-Hirschfeld, 1900), graisses (Cook, 1957), cheveux fœtaux (Hirose, 1953), cholestérol, acide urique, cristaux d'athéromes et pierre ponce (Hollenhorst *et al.*, 1962).

Les meilleurs résultats furent obtenus avec des microsphères de latex ou de verre d'un diamètre de 15 à 40 µm, une technique introduite en 1964 par Gay et ses collègues (Gay *et al.*, 1964) et largement exploitée par Ashton et Henkind (Ashton et Henkind, 1965).

Thrombose de la veine centrale

Bien que Leber l'ait déjà mentionnée dans le volume VII du grand traité allemand édité par Graefe et Saemisch, c'est Michel, en 1878, qui fut le premier à faire de la thrombose de la veine centrale un type nosologique séparé des autres apoplexies rétinienne (Michel, 1878).

Maladies vasculaires de la rétine

C'est à Isaac Michaelson, dans les années cinquante, que revient le mérite d'avoir étudié de façon approfondie l'anatomie et l'embryologie des vaisseaux rétiens. Ces études vinrent très à-propos car deux maladies avaient été reconnues comme étant les causes principales des cécités chez l'homme : la fibroplasie rétro-cristallinienne, affection iatrogène causée par un excès d'oxygène sur une vascularisation immature, et la rétinopathie diabétique, qui résulte d'une atteinte persistante pendant de nombreuses années de la vascularisation rétinienne (Henkind, 1980).

Deux découvertes capitales eurent lieu en 1960 : l'introduction de la digestion rétinienne par Kuwabara et Cogan et le développement de l'angiographie à la fluorescéine par Novotny et Alvis. La première permit d'observer la morphologie cellulaire de l'arbre vasculaire rétinien isolé et d'en analyser les altérations lors de différentes maladies ou du processus de vieillissement. La seconde permit d'analyser quantitativement et qualitativement la circulation rétinienne. De plus, l'application de l'angiographie à la fluorescéine à la clinique a rendu possible le diagnostic et le traitement de multiples maladies de la rétine. Elle permet de bien décrire les différents aspects des altérations vasculaires, que ce soit les néovascularisations, le développement de collatérales ou les « shunts ». Parallèlement au développement de l'angiographie, l'École d'Ashton étudia la barrière hémato-rétinienne, ce qui permit de comprendre le

rôle de l'endothélium vasculaire et de l'épithélium pigmentaire. Toutes ces études nous permettent aujourd'hui de mieux comprendre l'histoire naturelle des maladies rétinienues et d'apprécier les effets d'un traitement.

La première avancée dans le domaine thérapeutique eut lieu en 1949, à savoir la photocoagulation de Meyer-Schwickerath, qui fut ensuite remplacée par les traitements aux lasers de L'Espérance et de Zweng.

Dégénérescence maculaire et néovascularisation

Dans son excellent historique de 1991, Pierre Amalric résume l'histoire de la néovascularisation et de la dégénérescence maculaire (Amalric, 1991). En 1969, au congrès d'Albi organisé par Amalric lui-même, personne ne parlait encore de néovascularisation dans la dégénérescence maculaire. Depuis, bien évidemment, cette erreur a été réparée. Il faut toutefois relever que, déjà en 1939, Babel avait pu observer histologiquement les ruptures de la membrane de Bruch avec pratiquement toujours la présence de petits néovaisseaux de la choriocapillaire (Babel, 1939). L'histoire de la dégénérescence maculaire se conclut en 1967 lorsque Donald Gass publie, dans l'*American Journal of Ophthalmology*, ses travaux sur le décollement du neuroépithélium. Ses schémas, à jamais célèbres, illustrent sa pensée sur la diffusion du processus pathologique séro-hémorragique à travers la membrane de Bruch, sous la rétine (Gass, 1967).

Ce bref aperçu de la très riche histoire des découvertes réalisées grâce à l'ophtalmoscope veut souligner la grande chance pour l'ophtalmologie d'avoir pu disposer, dès le XIX^e siècle, d'une technologie lui permettant d'observer la rétine et sa circulation. Alors que de nouvelles méthodes indirectes continuent de voir le jour et permettent d'affiner toujours plus notre diagnostic, rien n'a encore remplacé l'observation directe par cet instrument génial qu'est l'ophtalmoscope.

BIBLIOGRAPHIE

Amalric P. et Coscas G. (1991). Dégénérescences maculaires acquises liées à l'âge et néovaisseaux sous-rétiens. In : *Dégénérescences maculaires acquises liées à l'âge*. Coscas G. (éd.). Rapport de la Société Française d'Ophtalmologie. Masson, Paris : 489.

Ashton N. (1950). Injection of the retinal vascular system in the enucleated eye in diabetic retinopathy. *Brit J Ophthalmol*, 34 : 38-41.

Ashton N. et Henkind P. (1965). Experimental occlusion of retinal arterioles : using graded glass Ballotini. *Br J Ophthalmol*, 49 : 225-234.

Babel J. (1939). Stades initiaux et évolution de la dégénérescence disciforme sénile de la macula. *Bull Soc Ophth franç*, 52 : 271-279.

Baillart P. (1923). *La circulation rétinienne à l'état normal et pathologique*. Douin O., Paris : 398.

Bill A. (1978). Physiology and pharmacology of the eye (1928-78). *Invest Ophthalmol, Suppl* : 81-95.

Birsch-Hirschfeld A. (1900). Beitrag zur Kenntnis der Netzhautganglienzellen unter physiologischen und pathologischen Verhältnisse. *Graefes Arch Ophthal*, 50 : 166-246.

Bright et Barlow (1836). *Guy's Hospital Report*.

Brücke E. (1847). Über das Leuchten des menschlichen Auge. *Arch f Anat Physiol und Wissenschaftl Med* : 225-227.

Cook C.A.G. (1957). Role of fat emboli in diabetic retinopathy. *Brit J Ophthal*, 41 : 741-745.

Desmarres (1858). De l'utilité de l'ophtalmoscopie dans l'amblyopie liée à l'aluminurie et à la glycosurie. *Bull de Thérapie*.

Eisner G. (1967). Traumatistische Veränderungen der pars plana corporis ciliaris. *Ophthalmologica*, 154 : 312-317.

Fishberg A.M., Oppenheimer, B.S. (1930). The differentiation and significance of certain ophthalmoscopic pictures in hypertensive diseases. *Arch Intern Med*, 46 : 901-920.

Galezowski (1892). Des altérations du cercle ciliaire et de l'examen ophtalmoscopique de cette région dans les maladies constitutionnelles et dans la myopie. *Ann Ocul*, 108 161-175.

Galezowski X. (1872). *Traité des maladies des yeux*. Paris, Baillière : 888.

Gass J.D. (1967). Pathogenesis of disciform detachment of the neuroepithelium. *Am J Ophthalmol*, 63 : Suppl :1-139.

Gay A.J., Goldor H. et Smith M. (1964). Chorioretinal vascular occlusions with latex spheres. *Invest Ophthalmol*, 3 : 647-656.

Giraud-Telon (1861). Ophtalmoscopie binoculaire ou s'exerçant par le concours des deux yeux associés. *Ann Ocul*, 14 : 233-250.

Goldmann H., Schmidt Th. (1965). Ein Kontaktglas zur Biomikroskopie der Ora serrata und der Pars plana. *Ophthalmologica*, 149 : 481-483.

Haltenhoff (1873). Retinitis haemorrhagica bei Diabetis mellitus. *Ann Ocul*, 70 : 20-31.

Helmholtz H. (1851). *Beschreibung eines Augenspiegel zur Untersuchung der Netzhaut im lebenden Auge*. A Förstner'sche Verlagsbuchhandlung, Berlin.

Henkind P. (1980). An historical look at the retina, 1880-1980. *Trans Ophthalmol Soc UK*, 100 : 20-24.

Herrnheiser J. (1895). Ueber experimentelle Erzeugung von Embolien der Blutgefäße im Innern des Auges. *Klin Mbl Augenheile*, 33 : 315-322.

Heymann F.M. (1856). Ueber Amaurose bei Brightischer Krankheit, und Fettgeneration der Netzhaut. *Graefes Arch Ophth*, 2/II : 137-150.

Hirose K., Baba K. (1953). A study of Takayasu-Ohnishi's (Pulseless) Disease. *Amer J Ophthal*, 55 : 554-568.

Hollenhorst R.W., Lensink E.R. et Whisnant J.P. (1962). Experimental embolization of the retinal arterioles. *Trans Am Ophthalmol Soc*, 60 : 316-334.

Jaeger E. (1855). *Beiträge zur Pathologie des Auges*. Taf. XII. Wien, Seidel : 33.

Jaeger W. (1977). *Die Erfindung der Ophtalmoskopie*. Von Helmholtz, Ruete und Giraud-Teulon, Heidelberg, 40.

Kaneko T. (1925). Über Sauerstoffverbrauch und Durchblutungsgrösse des Auges. *Pflügers Arch*, 209 : 122.

Kusmaul A. (1845). *Die Farben-Erscheinung im Grundes des menschlichen Auges*. Heidelberg.

Landouzy (1849). De l'affaiblissement de la vue considéré comme symptôme initial de la néphrite albumineuse. *Gazette médicale*, 32.

Larsen H.-W. (1969). *Manual and color atlas of the ocular fundus*. Munksgaard, Copenhagen : 312.

Liebreich (1861). Ueber Retinitis leucaemia. *Deutsche Klinik* : 50.

Liebreich (1863). Rétinite leucémique. In : *Atlas d'ophtalmoscopie*. vol. X : 29.

Liebreich R. (1859). IV : Ophtalmologischer Befund bei Morbus Brightii. *Arch für Ophthalmol*, 5/II : 265-268.

Linner E. (1952). Ascorbic acid as a test substance for measuring relative changes in the rate of plasma flow through the ciliary processes. *Acta Physiol Scand*, 26 : 57-103.

Loring (1874). *Amer J Med Sci*, 67 : 313.

Magnus H. (1889). Ueber ophtalmoskopische Erscheinungen in der Peripherie des Augengrundes. *Graefes Arch Ophthalmol*, 35 : 1-28.

Mauthner L. (1868). *Lehrbuch der Ophtalmoskopie*. Von Tandler et al., Wien.

Méry J. (1704). Des mouvements de l'iris et par l'occasion de la partie principale de la vue. In : *Histoire de l'Académie Royale des Sciences*. 261-271.

Michel J. (1878). Die spontane Thrombose der Vena centralis Graefes. *Graefes Arch*, 24 : 37-70.

Noyes H.D. (1869). Retinitis in glycosuria. *Trans Amer Ophthal Soc Newport 1968*, 71 : 71-75.

Panas P. (1894). *Traité des maladies des yeux*. Masson G., Paris, vol 1 : 772.

Schepens C.L., Bahn G.C. (1950). Examination of the ora serrata. Its importance in retinal detachment. *Arch Ophth*, 44 : 677-609.

Schweiger (1864). Embolie der art centr. Retinae. *Gebrauch des Augenspiegels*, 10 : 138-141.

Shiba S. (1906). Experimentelle Untersuchungen über die Embolie der Netzhaut und Aderhaut. *Graefes Arch Ophthal*, 63 : 393-417.

Sichel J. (1837). *Traité de l'ophtalmie, de la cataracte et de l'amaurose*. Paris, Germer Baillière : 752.

Trantas A. (1900). Moyens d'explorer par l'ophtalmoscope – et par translucidité – la partie antérieure du fond oculaire, le cercle ciliaire y compris. *Arch Ophthalmol*, 20 : 314-326.

Turck L. (1850). Protokoll der Sektions-Sitzung f. Physiologie und Pathologie vom 4 Januar 1850. In : *Zeitschr Gesellschaft Wiener Aerzte* : 65-66.

Virchow R. (1855). *Deutsch Klin*, 7 : 35.

Volhard F. et Fahr K.T. (1914). *Die Brightsche Nierenkrankheit. Klinik, Pathologie und Atlas*. Springer, Berlin, vol. 8.

Von Graefe A. (1851). Lettre du 7 novembre 1851. In : Engelking E. *Dokumente zur Erfindung des Augenspiegels durch Hermann von Helmholtz im Jahre 1850*. Bergmann, Munich, 1950 : 61.

Von Graefe A. (1859). Ueber Embolie der Arteria centralis retinae als Ursache plötzlicher Erblindung. *Arch Ophthal*, 5 : 136-157.

Page blanche

PREMIÈRE PARTIE

**ANATOMIE ET PHYSIOLOGIE
DE LA CIRCULATION OCULAIRE**

Page blanche

VASCULOGENÈSE

EMBRYOLOGIE DE LA CIRCULATION OCULAIRE

J. Conrath, O. Prost-Magnin, D. Denis, B. Ridings

L'embryologie oculaire est un domaine qui doit intéresser tout praticien spécialisé en ophtalmologie, puisqu'il existe un grand nombre de pathologies — et aussi de simples anomalies sans retentissement — rencontrées quotidiennement, dont le fondement physiopathogénique s'établit lors de l'embryogenèse. Du glaucome congénital à la persistance de la membrane pupillaire, du colobome choroïdien à la papille de Bergmeister, la compréhension est facilitée si on possède les bases de l'embryologie oculaire.

Lors du développement vasculaire oculaire, une séquence bien définie d'événements, suite de développements et de régressions, va se produire selon une dynamique précise. En cas d'erreur dans ce déroulement, diverses conditions pathologiques peuvent se voir, la plus démonstrative étant sans doute la persistance hyperplasique du vitré primitif. La recherche dans le développement vasculaire humain est un domaine en pleine expansion. De nombreux facteurs de croissance — dont le facteur de croissance endothélial vasculaire (VEGF), très étudié — participent au développement vasculaire oculaire. La meilleure connaissance du développement vasculaire oculaire normal permet de mieux comprendre, et permettra de mieux traiter, des conditions spécifiques de la période néonatale (rétinopathie des prématurés).

Après un rappel temporel des différentes étapes du développement oculaire général et vasculaire, les étapes du développement du système vasculaire fœtal proprement dit sont présentées en détail.

RAPPEL DES DIFFÉRENTES PÉRIODES DU DÉVELOPPEMENT FŒTAL

Les différentes étapes du développement oculaire sont présentées ici chronologiquement : ce n'est pas une énumération exhaustive ; sont fournis les principaux éléments de développement général (vasculaire et non vasculaire) ainsi que la période à laquelle ils se déroulent.

Embryogenèse

L'embryogenèse est caractérisée par le développement des bases des organes rudimentaires et se termine à la troisième semaine avec l'apparition des sillons (*sulci*) optiques de part et d'autre de la ligne médiane à l'extrémité crânienne des tubes neuraux encore ouverts (Barishak, 1992). On assiste à la migration des cellules des crêtes neurales et à la formation des vésicules cérébrales.

Organogenèse

L'organogenèse comprend le développement des organes rudimentaires, allant de la quatrième à la huitième semaine.

Quatrième semaine. — On assiste à la fermeture des tubes neuraux, à l'évagination de ses parois latérales en vésicules optiques, la formation de la cupule optique et le développement de la placode optique, du disque rétinien et de la fissure embryonnaire. Cette dernière s'étend jusqu'à la tige optique (qui connecte la cavité de la vésicule optique à la cavité du canal neural). L'artère hyaloïdienne pénètre la cupule optique par la fissure embryonnaire.

Cinquième semaine. — Les cellules de la couche externe de la cupule optique (futur épithélium pigmentaire de la rétine) se pigmentent suite à leur contact avec les capillaires du mésenchyme péri-oculaire. Ces capillaires s'anastomosent pour former le vaisseau annulaire, futur petit cercle « artériel » ou, mieux, « vasculaire » de l'iris. La placode optique va s'invaginer et se transformer en vésicule, se séparer de l'ectoderme de surface, puis former le cristallin. Dans la cupule optique, l'arbre vasculaire hyaloïdien pousse vers l'avant depuis la tête du nerf optique, puis s'épanouit derrière le cristallin et formera la *tunica vasculosa lentis posterioris*. Elle s'anastomose avec le vaisseau annulaire par la *tunica vasculosa lentis lateralis* (ou système vasculaire capsulo-lenticulaire, autour de l'équateur du cristallin). Les branches intravitréennes localisées en dehors de la *tunica vasculosa lentis posterioris* sont dénommées *vasa hyaloidea propria*. L'ectoderme situé en regard de la vésicule cristallinienne se transformera en épithélium cornéen primitif.

Sixième semaine. — On assiste à la formation du vitré secondaire, de la rétine neurosensorielle, des plis palpébraux. La fissure embryonnaire se ferme.

Septième semaine. — La cornée se forme à partir de cellules mésenchymateuses avec deux couches cellulaires (endothélium et stroma), devant le stroma irien. Les vaisseaux du vaisseau annulaire forment la *tunica vasculosa lentis anterioris*.

Huitième semaine. — La cornée acquiert un épithélium. Le vitré secondaire continue à se développer autour du vitré primitif, en le refoulant vers le centre (futur canal de Cloquet). On assiste à des anastomoses entre les systèmes vasculaires ciliaires postérieurs et le vaisseau annulaire.

Différenciation

Du début du troisième mois jusqu'à la naissance, plusieurs événements concourent à la formation de l'œil définitif.

Troisième mois. — Différenciation de la rétine et de la chorio-capillaire ; vascularisation de la tête du nerf optique ; fusion des paupières.

Quatrième mois. — Apparition de la vascularisation de la rétine et régression de la vascularisation hyaloïdienne ; développement de

la vascularisation choroïdienne maculaire, du grand cercle artériel de l'iris et des procès ciliaires ; développement des muscles oculomoteurs.

Cinquième mois. — Développement de l'artère centrale et de la veine centrale de la rétine ; différenciation des photorécepteurs ; rétraction du vitré primitif pour former le canal de Cloquet ; régression de la *tunica vasculosa lentis anterioris* qui est remplacée par la membrane pupillaire ; développement du sphincter de l'iris.

Sixième mois. — Atrophie des vaisseaux de la membrane pupillaire ; apparition du muscle dilatateur de la pupille ; développement du trabéculum ; disjonction des paupières ; différenciation des cônes.

Septième mois. — Croissance centrifuge des vaisseaux rétinien ; amincissement de la macula ; myélinisation du nerf optique ; pigmentation de la choroïde ; atrophie de la membrane pupillaire.

Huitième mois. — Les vaisseaux rétinien atteignent l'*ora serrata* en nasal ; approfondissement de la chambre antérieure.

Neuvième mois. — Arrivée jusqu'à l'*ora serrata* en temporal des vaisseaux rétinien, qui sont organisés en deux plans.

DÉVELOPPEMENT DU SYSTÈME VASCULAIRE FŒTAL

Le développement des différentes composantes du système vasculaire oculaire fœtal est présenté ici en suivant un plan tantôt anatomique (ou topographique), tantôt chronologique (Duke-Elder et Cook, 1963 ; Mann, 1964). Les anastomoses entre les différentes composantes étant nombreuses, cette découpe permet de mieux appréhender le déroulement des événements.

Développement du système vasculaire « extraoculaire » : disposition des vaisseaux orbitaires irriguant la cupule optique

Le système vasculaire fœtal, qui se développe à partir du mésoderme paraxial, tient un rôle prépondérant dans l'ontogenèse oculaire, permettant l'apport des nutriments et des facteurs de croissance nécessaires à cette différenciation rapide et complexe.

Initiation du développement fœtal vasculaire

Au niveau du mésoderme qui entoure la cupule optique apparaissent précocement des îlots de cellules précurseurs, les angioblastes. Progressivement, les cellules du mur externe vont se différencier en cellules endothéliales vasculaires, tandis que les cellules internes vont évoluer vers des hémocytoblastes, futurs érythroblastes et promyélocytes.

La prolifération cellulaire endothéliale va aboutir à la formation de tubes vasculaires qui vont former un véritable réseau capillaire en s'interconnectant les uns aux autres.

Puis, la fusion et la confluence des différents canaux vont donner des vaisseaux sanguins de plus en plus larges, sans différenciation artère/veine bien marquée. Ces vaisseaux ne présentent pas non plus de tissu mésodermique (absence d'adventice) dans leurs parois, qui ne sont constituées que de cellules endothéliales. La direction exacte du flux sanguin dans ces plexus vasculaires est encore indéterminée. Par exemple, le vaisseau annulaire entourant la cupule optique a été initialement dénommé « artère » par Fuchs (Fuchs, 1905) ; puis, à la lumière des travaux histologiques de Versari (techniques d'injection), il est devenu la « veine annulaire » (Versari, 1923) ; le terme le plus adapté demeure « vaisseau annulaire », comme le confirmera Mann ultérieurement (Mann, 1964).

Ainsi, aucune différenciation artère/veine n'a lieu avant le stade 16-18 mm (sixième semaine). Ensuite, différents processus de prolifération et d'apoptose aboutiront à la création des vaisseaux, de leurs branches et des anastomoses.

Développement du système hyaloïdien

Au stade 4-5 mm, l'artère carotide interne primitive, qui émerge du premier arc aortique, contourne par le haut la tige optique et donne naissance à un plexus de tubes endothéliaux à la partie caudale et inférieure de la vésicule optique. L'artère hyaloïdienne naît de ce plexus (vers la quatrième semaine) et chemine à la partie inférieure de la cupule, dans la fissure fœtale où elle se retrouvera ultérieurement incluse (fig. 1-1). Un second vaisseau naît de ce plexus et se divise en de multiples branches qui vont cheminer vers l'avant et gagner la marge antérieure de la fissure fœtale : à ce niveau, elles s'anastomosent à l'extrémité caudale de la cupule optique pour former le vaisseau annulaire.

Au stade 10 mm, l'artère hyaloïdienne progresse en avant, traversant le vitré primitif où elle donne de nombreuses ramifications qui forment un réseau vasculaire complexe, les *vasa hyaloidea propria*. Elle atteint la vésicule optique (futur cristallin) à son pôle postérieur et donne des branches qui vont former un fin réseau capillaire. Ce réseau entoure la vésicule optique comme une capsule et s'anastomose au niveau de sa circonférence antérieure avec le vaisseau annulaire pour créer la *tunica vasculosa lentis*.

Cette tunique vasculaire nécessaire à la formation du futur cristallin est donc constituée de trois portions :

- une portion postérieure (stade 8-9 mm) constituée par les ramifications terminales de l'artère hyaloïdienne ;
- une portion latérale (stade 10 mm) d'arrangement palissadique, issue également du vaisseau annulaire et franchissant l'équateur du cristallin pour fusionner avec les ramifications de l'artère hyaloïdienne ;
- une portion antérieure (stade 17 mm) : des branches du vaisseau annulaire pénètrent dans le tissu mésodermique en avant du cristallin et s'anastomosent à sa surface antérieure en un fin réseau capillaire.

À ce stade, il est à noter que la chambre antérieure n'est pas encore formée et que ce réseau vasculaire est donc compris dans la couche de mésoderme entourant le futur cristallin, sous l'ectoderme de surface.

C'est au stade 13 mm que les parois de l'artère hyaloïdienne se différencient et deviennent véritablement de nature artérielle. À ce stade, la fissure fœtale est toujours ouverte.

Puis, au stade 16 mm, avec la croissance de la tige optique, s'individualise l'artère *ophtalmique interne* qui naît de la carotide interne et pénètre dans l'œil par la fissure fœtale pour se poursuivre

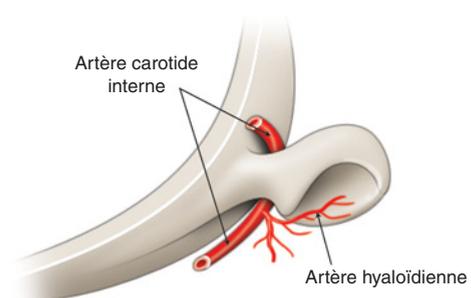


Fig. 1-1 – Cupule optique d'un embryon humain de 5 mm. (D'après Ida Mann.)

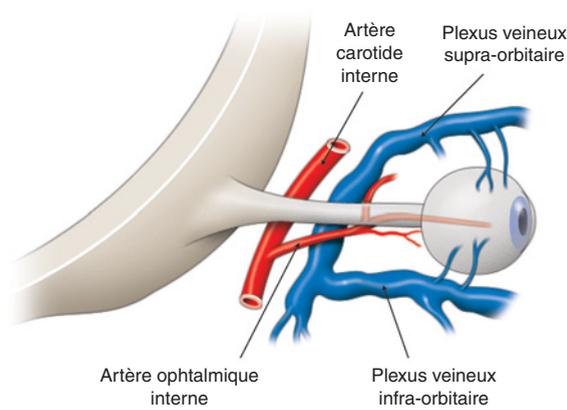


Fig. 1-2 – Individualisation des vaisseaux artériels et veineux chez l'embryon humain de 16 mm. (D'après Ida Mann.)

par l'artère hyaloïdienne. L'artère ophtalmique interne donne également le *tronc ciliaire*. Le *tronc ciliaire* passe à la face temporale du nerf optique et il se divise vers les artères ciliaires longues postérieures temporale et nasale.

À ce stade, il existe un début de différenciation des vaisseaux en artères et en veines. Les veines correspondantes se mettent en effet en place peu de temps après la différenciation artérielle, se drainant dans le réseau choroïdien puis dans deux plexus veineux infra- et supraorbitaire (fig. 1-2). La fissure fœtale se ferme progressivement d'avant en arrière, laissant un mince espace au pôle postérieur de l'œil embryonnaire.

Ainsi, jusqu'au stade 50 mm, le système hyaloïdien va croître et assurer une vascularisation riche, nécessaire au développement des structures intraoculaires (fig. 1-3) (De Schaepdrijver et al., 1989). Le système vasculaire d'origine hyaloïdienne va ensuite régresser de manière différente selon la portion considérée.

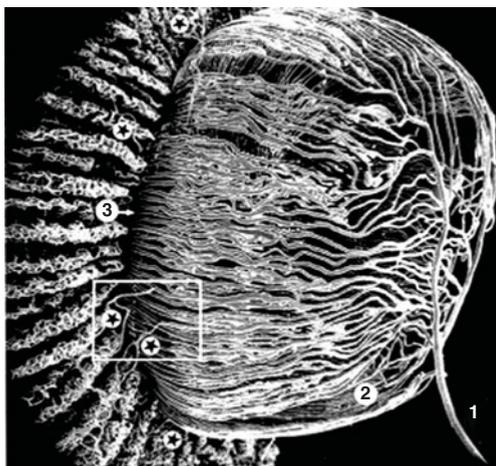


Fig. 1-3 – Vue postéro-latérale de la *tunica vasculosa lentis* chez le porc. L'artère hyaloïdienne (1) se ramifie en plusieurs branches cristalliniennes postérieures (2) qui forment un réseau continu au niveau de la zone post-équatoriale du cristallin. Les branches cristalliniennes postérieures sont continues avec les branches intermédiaires (3), qui se trouvent dans la zone équatoriale du cristallin. La régression des segments extralenticulaires des branches intermédiaires a commencé (astérisques). (D'après De Schaepdrijver et al., Anat Embryol, 1989. Avec l'autorisation de l'éditeur.)

Formation de la membrane pupillaire

La membrane pupillaire est un système vasculaire fœtal qui va suppléer puis finalement remplacer la portion antérieure de la *tunica vasculosa lentis*, laquelle va perdre ses connexions avec le reste du système hyaloïdien lors de la croissance de l'iris. La membrane pupillaire est approvisionnée par les artères longues ciliaires postérieures : elle reste donc indépendante du système hyaloïdien et continuera d'ailleurs à se développer alors que ce dernier est en pleine régression.

Son développement commence à la fin du troisième mois pour s'achever à la fin du cinquième voire au début du sixième mois : des réseaux vasculaires se mettent en place à partir du cercle majeur de l'iris et s'accroissent dans le mésoderme bordant le futur cristallin, formant des boucles et des arcades vasculaires autour de sa circonférence et envahissant progressivement tout le mésoderme aux alentours. Son développement se fait de la périphérie vers le centre. Un tissu mésenchymateux très fin, diaphane, est tendu entre les vaisseaux, donnant une véritable structure membranaire à cet élément.

On distingue alors trois principaux types de vaisseaux provenant des artères ciliaires longues postérieures et qui assurent la vascularisation de cette région complexe irido-ciliaire :

- les vaisseaux principaux formant la membrane pupillaire proprement dite ;
- les branches assurant la vascularisation du stroma irien ;
- les branches récurrentes destinées aux corps ciliaires.

La membrane pupillaire tient son développement maximal aux alentours du sixième mois puis commence peu à peu à s'atrophier du centre vers la périphérie. Au milieu du neuvième mois, la disparition complète de la membrane pupillaire donnera naissance à la *pupille* définitive : les arcades centrales perdent leurs connexions avec la périphérie et évoluent vers l'atrophie. Leur disparition laisse également, au niveau du mésoderme de la marge pupillaire, une zone amincie dénommée *cercle de Fuchs*.

Sa partie périphérique, la plus anciennement formée, donnera naissance, en étant incluse dans le stroma irien, au *petit cercle artériel de l'iris*, étroitement lié au sphincter irien.

Application clinique

Il est assez fréquent chez l'adulte d'observer un reliquat partiel de cette membrane pupillaire par défaut d'involution complète de certaines cellules mésenchymateuses. On retrouve de fins reliquats rattachés à la marge pupillaire dans 80 % des yeux foncés et 35 % des yeux clairs (fig. 1-4). La persistance complète de la membrane pupillaire a aussi été décrite, avec ou sans courant sanguin circulant : elle est beaucoup plus rare et s'accompagne fréquemment de

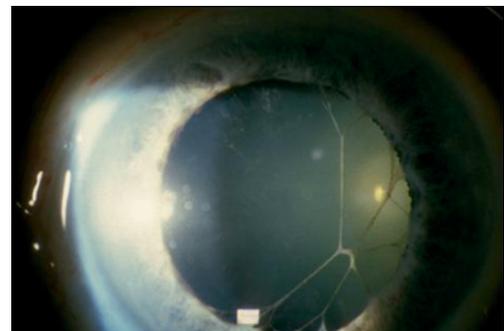


Fig. 1-4 – Reliquat de membrane pupillaire chez l'adulte. Pr L. Zografos, Clinique universitaire d'ophtalmologie, hôpital Jules-Gonin, Lausanne.

microphthalmie. On observe, moins rarement, une persistance incomplète de cette membrane, en général en périphérie de l'espace pupillaire ou segmentaire, associée ou non à une cataracte ou à un lenticône antérieur (Waardenburg, 1949).

Mise en place de la vascularisation de l'iris et du corps ciliaire

Au stade 18 mm, le tronc ciliaire (branche de l'artère ophtalmique interne) donne ses deux branches terminales (fig. 1-5) :

- l'artère ciliaire postérieure longue temporale (ACLT) ;
- l'artère ciliaire postérieure longue nasale (ACLN).

Vers la fin du troisième mois, ces deux vaisseaux ciliaires longs cheminent vers l'avant et traversent l'espace péricoroïdien pour gagner la région du futur corps ciliaire.

Système vasculaire irien

Au stade 25 mm, les deux artères ciliaires longues vont s'anastomoser en avant au niveau du vaisseau annulaire pour former le *grand cercle artériel de l'iris* ; les deux artères ciliaires longues donnent en arrière des branches qui vont rejoindre le réseau capillaire postérieur du globe : les *artères ciliaires courtes postérieures*.

Lors de la différenciation du sphincter irien, d'origine ectodermique, les branches artérielles parcourant le stroma vont donner tout un réseau capillaire qui va progressivement envahir cet espace. Puis, deux plexus capillaires vont s'individualiser :

- un plexus inter-sphinctérien localisé au sein même du muscle ;
- un plexus sous-sphinctérien qui se situe entre le muscle et l'épithélium pigmenté de l'iris.

Ainsi, l'ensemble de la vascularisation irienne est mis en place à partir du septième mois.

Système vasculaire destiné au corps ciliaire

Le système vasculaire destiné au corps ciliaire se développe à partir du quatrième mois. Comme pour le réseau choroïdien (cf. *infra*), c'est par la formation d'un réseau capillaire artérioveineux que son développement commence.

Certains vaisseaux participant à la constitution du réseau choroïdien de la marge antérieure de la cupule optique émergent à partir

de la base de l'iris et prennent un arrangement palissadique. Lorsque la région ciliaire commence à se développer, ces vaisseaux vont être inclus au sein du tissu mésodermique, pénétrant par la base de chaque procès ciliaire et émergeant par son sommet pour fusionner en regard de la base de l'iris avec le réseau capillaire du vaisseau annulaire. Ces vaisseaux intra-stromaux forment un véritable réseau capillaire qui parcourt les processus ciliaires ; ils donnent également à leurs émergences des petites collatérales qui vont se disposer en surface, assurant ainsi une vascularisation riche et complexe. Le réseau vasculaire du corps ciliaire présente donc une architecture similaire au réseau choroïdien dont il est issu et avec lequel il est en continuité, mais il reste plus fin et dépourvu de couche choriocapillaire. Une suppléance artérielle est assurée par des branches récurrentes provenant des artères ciliaires longues postérieures (ACLP) lorsqu'elles fusionnent avec les artères ciliaires antérieures pour donner le cercle majeur de l'iris.

Développement du réseau choroïdien

Au stade 5-6 mm, au niveau du mésoderme en contact avec la face externe de la cupule optique, se développent des petites lacunes sanguines, parallèlement à l'apparition de pigment ; ces lacunes vont s'organiser progressivement en réseau choroïdien.

Le réseau choroïdien s'organise en une couche anastomotique qui entoure la cupule optique.

À partir du stade 13 mm, le réseau choroïdien (future choriocapillaire) se jette dans les plexus veineux ophtalmiques supérieur et inférieur ; il communique aussi avec le vaisseau annulaire en avant.

La membrane de Bruch apparaît vers le stade 18 mm.

Pendant les deuxième et troisième mois, les branches qui drainent le réseau péri-oculaire vers les plexus veineux ophtalmiques s'organisent en quatre veines vortiqueuses.

Puis, au stade 65 mm (trois mois), une deuxième couche de vaisseaux va naître au niveau de la choroïde : une couche veineuse formée de larges vaisseaux se distingue progressivement et formera la couche la plus externe des trois couches vues chez l'adulte. Vers le quatrième mois, on assiste à la naissance de la couche moyenne, d'origine artérielle, qui naît des branches des artères ciliaires courtes postérieures.

C'est à la fin du troisième mois qu'une condensation sclérale apparaît à la face postérieure de l'œil, dans la partie la plus externe de la choroïde, et vient délimiter l'espace suprachoroïdien.

Régression du système vasculaire hyaloïdien

La régression des vaisseaux fœtaux est initiée avec l'apparition du système vasculaire définitif de l'œil. Cette régression commence en fait assez tôt, avant même que le système hyaloïdien ne soit complètement formé.

Régression de la *vasa hyaloïda propria* et de la *tunica vasculosa lentis posterioris*

La régression de la *vasa hyaloïda propria* commence au stade 50 mm. La croissance vasculaire est plus lente que celle du reste de l'œil et les vaisseaux sont étirés, deviennent fins et perdent leurs connexions proximales, tout en gardant leurs connexions distales avec les vaisseaux de la face postérieure du cristallin : ils prennent un aspect suspendu en « tire-bouchon » dans la cavité vitrénne. Ils tendent à disparaître vers le début du troisième mois, avant que l'arcade centrale de la membrane pupillaire ne soit complètement formée. Le processus de dégénérescence touche au début les vaisseaux les plus fins puis s'accélère et touche les plus gros vaisseaux dès que les artères rétinienne sont en place. Les vaisseaux

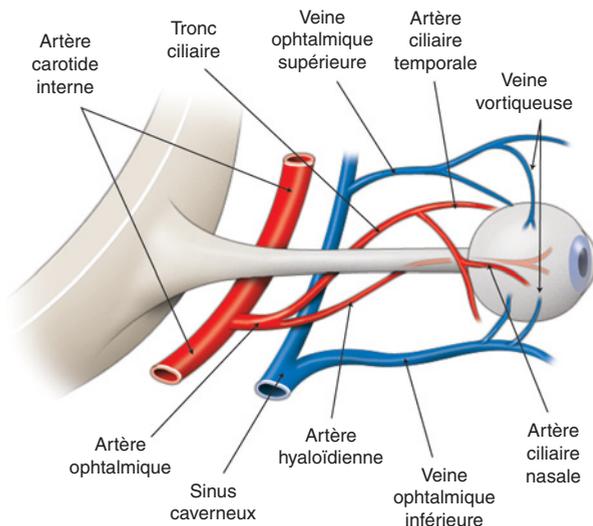


Fig. 1-5 - Vaisseaux chez l'embryon humain de 18 mm. (D'après Ida Mann.)

de la *tunica vasculosa lentis posterioris* sont les derniers touchés par cette régression.

L'artère hyaloïdienne est le siège d'une prolifération gliale qui débute à son émergence au niveau de la tête du nerf optique. Ces cellules gliales d'origine ectodermique dérivent de la papille de Bergmeister et se développent tout au long du tronc de l'artère hyaloïdienne durant le quatrième mois pour former un manchon cylindrique. Le tronc de l'artère hyaloïdienne devient très étroit et ses parois s'étirent vers le septième mois pour se fermer complètement. Elle se détache du disque optique vers le huitième mois et prend un aspect de reliquat spiralé libre dans le vitré secondaire avasculaire : le *canal de Cloquet*. Celui-ci tendra à se raccourcir sur lui-même et à se placer par gravité en arrière du cristallin à la naissance — où il est parfois visible jusqu'à quatre à cinq semaines de vie.

Le processus de séparation du disque optique aboutit à la formation de l'excavation physiologique de la papille. Une petite portion de tissu glial persiste en regard et prolifère pour prolonger la membrane limitante interne, absente à ce niveau, et séparer ainsi la papille du futur corps vitré.

Application clinique

La persistance d'un reliquat d'artère hyaloïdienne à la face postérieure du cristallin peut s'accompagner de lenticône postérieur ou de cataracte polaire postérieure. C'est le cas le plus fréquent d'anomalie d'involution de cette artère. Il existe également des cas plus rares de persistance de l'artère hyaloïdienne dans sa totalité, avec ou sans circulation sanguine.

Régression de la tunica vasculosa lentis lateralis

Il s'agit de vaisseaux courts, isolés et droits. Ils sont ensuite étirés et aussi comprimés par le bord de la cupule optique contre le cristallin en même temps que celui-ci augmente en volume : leur atrophie est ainsi amorcée et ne fait qu'accroître avec la diminution du flux sanguin secondaire à la régression du système hyaloïdien postérieur, avec lequel ils perdent toute connexion.

Régression de la tunica vasculosa lentis anterioris

On parle de membrane pupillaire au stade 25 mm lorsqu'on distingue la chambre antérieure : la membrane pupillaire sépare la chambre antérieure du cristallin. La membrane pupillaire comporte deux parties, une centrale, diaphane, et une périphérique bien plus épaisse. Par la suite, la partie centrale régresse, avec disparition progressive des arcades, du centre vers la périphérie. Lors de la croissance vers l'avant de la cupule optique et de l'augmentation de volume du cristallin, les vaisseaux de la *tunica vasculosa lentis* vont être étirés. Ils perdront également leurs connexions en arrière avec le réseau hyaloïdien qui va progressivement s'atrophier ; leur fonction de vascularisation du cristallin et des éléments de la chambre antérieure va donc s'atténuer.

La vascularisation irienne s'organise par la suite avec l'arcade restante qui formera le petit cercle artériel de l'iris. Celui-ci est anastomosé au grand cercle artériel de l'iris, qui se forme par anastomose entre les deux artères ciliaires longues, nasale et temporale. Les vaisseaux iriens sont d'autant plus visibles que l'iris est hypopigmenté.

Les vaisseaux du corps ciliaire apparaissent vers le milieu du quatrième mois, naissant depuis le réseau choroïdien veineux : lorsque les plis, qui deviendront les procès ciliaires, prennent forme, il y a des vaisseaux veineux droits qui les accompagnent, un au sommet de chaque pli. Ensuite le grand cercle artériel de l'iris se forme par anastomose des deux artères ciliaires longues. Ce n'est que plus tard (sixième mois) que le grand cercle artériel donnera des branches à destinée ciliaire.

Développement du système vasculaire rétinien

C'est la combinaison de deux processus distincts et complémentaires qui permet la formation et l'extension du système vasculaire rétinien (McLeod et al., 1987) :

- la vasculogénèse, qui correspond à la formation de *ново* des vaisseaux à partir de cellules endothéliales (angioblastes) : celles-ci migrent et se différencient, se disposent en cordons vasculaires qui donneront ultérieurement des vaisseaux sanguins ;
 - l'angiogénèse, processus différent dans lequel la prolifération des cellules endothéliales, à partir de vaisseaux sanguins préexistants, permet l'extension du réseau vasculaire.
- Le tissu rétinien n'est vascularisé que tardivement.

Croissance des vaisseaux rétinien

Vers le troisième mois, deux vaisseaux veineux satellites de l'artère hyaloïdienne se développent : ils deviendront le tronc de la veine centrale de la rétine.

Vers le quatrième mois, on aperçoit un renflement bulbaire à la base de l'artère hyaloïdienne juste avant qu'elle ne pénètre dans la cavité vitréenne. C'est depuis ce renflement que naîtront progressivement les branches (d'abord supérieure et inférieure) de l'artère centrale de la rétine.

Avant de régresser, l'artère hyaloïdienne va développer une enveloppe gliale qui l'entoure sur son tiers proximal : celle-ci, en régressant à partir du septième mois, entraînera l'excavation physiologique de la papille.

Les vaisseaux rétinien vont croître de manière centrifuge vers l'*ora serrata*, d'abord superficiellement puis en développant aussi un plexus profond.

L'*ora serrata* atteint d'abord en nasal (trente-deux à trente-six semaines de gestation) puis en temporal (peu avant le terme) ; cela est expliqué par la position excentrée en nasal de la papille.

La fovéa et l'extrême périphérie adjacente à l'*ora serrata* resteraient des zones avasculaires durant tout le développement (Gariano et al., 1994).

Particularités de la croissance des vaisseaux rétinien

La croissance vasculaire initiale est donc centrifuge, débutant à la papille, puis progressant vers la périphérie rétinienne. Les vaisseaux rétinien initiaux se trouvent au niveau du plexus vasculaire superficiel, dit plexus vasculaire de la couche des fibres optiques, se formant à la jonction Couche des fibres optiques/Couche des cellules ganglionnaires (CFO/CCG). La distribution des vaisseaux se fait de façon segmentaire, en quatre lobes, un pour chaque quadrant rétinien.

Au niveau des lobes temporaux, la croissance vasculaire imite celle des fibres optiques, de manière arciforme, circonscrivant la macula au lieu de la traverser. Ensuite, les plexus capillaires interne et externe se forment respectivement aux jonctions Couche plexiforme interne/Couche nucléaire interne (CPI/CNI) et Couche nucléaire interne/Couche plexiforme externe (CNI/CPE). Le plexus externe se forme à partir du plexus interne par bourgeonnement (Provis et al., 2000). Au niveau de la papille optique, deux autres plexus plus superficiels sont visibles au cent quarantième jour de gestation : le plexus dit de la couche ganglionnaire, à la jonction Couche des cellules ganglionnaires/Couche plexiforme interne (CCG/CPI), et le plexus de la couche des fibres optiques.

Ce qui précède est valable pour la rétine qui avoisine la papille mais, au niveau du centre de la macula, on observe un plexus vasculaire unique, le plexus de la couche ganglionnaire. Par la suite, pendant le développement fœtal, les autres couches (plexus capillai-

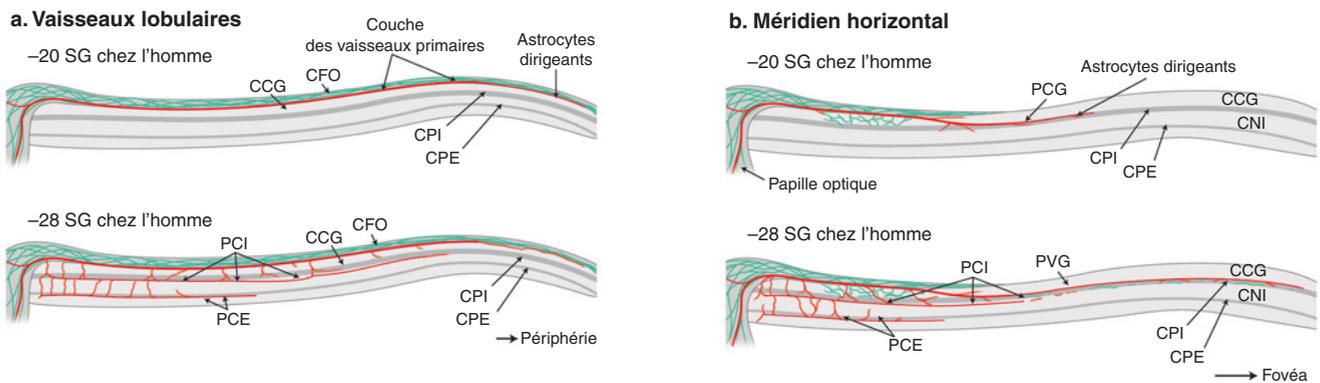


Fig. 1-6 – Représentation schématique du développement des vaisseaux primaires, des plexus capillaires interne (PCI) et externe (PCE) au niveau de lobes vasculaires et le long du méridien horizontal. a. Chacun des lobes vasculaires représente le territoire précoce d'une des quatre branches artérielles de la rétine mature. Au niveau des lobes vasculaires, les vaisseaux primaires (en rouge) sont formés sur l'interface de la couche des cellules ganglionnaires et la couche nucléaire interne (CCG/CNI), en association avec les astrocytes (en vert). Le plexus (en rouge), comprenant les plexus capillaires interne et externe, se forme initialement près de la papille optique, avec le plexus interne s'établissant légèrement en avance par rapport au plexus externe. b. Au niveau du méridien horizontal, les vaisseaux primaires se développent plus lentement et sont associés à des astrocytes, ce qui conduit les vaisseaux à travers la CCG pour former le plexus vasculaire ganglionnaire (PVG) à l'interface CCG/CNI. Le plexus profond (en rouge), comprenant les plexus capillaires interne et externe, se forme initialement près de la papille optique, avec le plexus interne s'établissant légèrement en avance par rapport au plexus externe. SG, semaine de gestation ; CFO, couche de fibres optiques ; CPI, couche plexiforme interne ; CPE, couche plexiforme externe ; CNE, couche nucléaire externe. (D'après Provis et al., Progress in Retinal and Eye Research, 2004. Avec l'autorisation de l'éditeur.)

res interne et externe) se forment depuis le plexus de la couche ganglionnaire par bourgeonnement, toujours de la partie superficielle vers la partie profonde de la rétine. La croissance vasculaire fovéolaire dans le plan rétinien se fait donc de manière centripète vers la fovéa, avec création d'anastomoses entre les trois plexus — plexus de la couche ganglionnaire, plexus capillaire interne, plexus capillaire externe (fig. 1-6).

Au fur et à mesure que l'on s'approche de la fovéa, il apparaît un plexus unique, périfovéolaire, au niveau du plexus interne, formant l'arcade anastomotique périfovéolaire, décrivant ainsi la zone avasculaire centrale. Il semble donc qu'il existe une « zone de non-franchissement » où les capillaires cessent de croître, suite à la présence d'un possible facteur anti-angiogénique ou antiprolifératif (Provis et al., 2000).

Concernant le développement de la vascularisation maculaire, deux théories s'opposent : la théorie principale, décrite ci-dessus, reste bien étayée par des études immunohistochimiques poussées (Engerman, 1976 ; Hendrickson, 1992 ; Provis et al., 2000) ; une théorie alternative, soutenue par Henkind et Mintz-Hittner, moins

bien fournie sur le plan fondamental, repose principalement sur des observations angiographiques.

Henkind a réalisé une étude histologique chez le primate montrant, de cent vingt-cinq à cent quarante-cinq jours de gestation, une macula pleinement vascularisée et la régression de cette vascularisation à cent cinquante jours de gestation ainsi qu'après la naissance à l'âge de trois jours de vie (Henkind et al., 1975). Mintz-Hittner et al. estiment qu'il y a une vascularisation initiale de la zone avasculaire centrale, avec ensuite création de la zone fovéale avasculaire par apoptose avec régression des vaisseaux tardivement lors du développement foetal (Mintz-Hittner et al., 1999). Mintz-Hittner s'appuie sur une étude observationnelle qui montre des zones avasculaires de petite taille chez des patients nés prématurément par rapport à une population appariée ayant eu une gestation normale. Elle conclue en citant les observations de Bird et Weale qui montrent que, parfois, la zone fovéale avasculaire est inexistante ou traversée par des vaisseaux (Bird et Weale, 1974), qu'elle subit un remodelage, à l'instar d'autres parties de l'œil primitivement vascularisées et secondairement avasculaires (le cristallin, le corps vitré).

À RETENIR

- ✓ Le système vasculaire foetal se forme à partir des angioblastes au niveau du mésoderme qui entoure la cupule optique. Des processus de prolifération et d'apoptose aboutissent à la création des vaisseaux.
- ✓ L'artère carotide interne donne naissance à l'artère hyaloïdienne et au vaisseau annulaire. Ces deux vaisseaux et leurs branches s'anastomosent pour former la tunica vasculosa lentis.
- ✓ Le tronc ciliaire provient de l'artère ophtalmique interne. Il se divise en artères ciliaires postérieures longues temporale et nasale. Ces deux artères ciliaires vont s'anastomoser avec le vaisseau annulaire pour former le grand cercle artériel de l'iris et vont donner les artères ciliaires courtes postérieures.
- ✓ La membrane pupillaire est un système vasculaire foetal indépendant du système hyaloïde, qui va suppléer puis finalement remplacer la portion antérieure de la tunica vasculosa lentis. Sa régression donne naissance à la pupille définitive, au cercle de Fuchs et au petit cercle artériel de l'iris.
- ✓ La régression de l'artère hyaloïdienne forme le canal de Cloquet.
- ✓ Les vaisseaux rétinien vont croître de manière centrifuge vers l'ora serrata, associés à la migration des astrocytes, d'abord superficiellement puis en développant aussi un plexus profond. Au niveau de la fovéa, il apparaît un plexus anastomotique périfovéolaire.

D. F. Schorderet

Le développement de l'arbre vasculaire de la partie interne de l'œil est un processus complexe qui se déroule selon plusieurs étapes de croissance et de réduction (Garner, 1994).

Dans un premier temps, l'artère et la veine hyaloïdiennes accompagnent la croissance de la tige optique pendant le développement de la vésicule optique et de la placode cristalline vers la trente-deuxième semaine. Prenant son origine de l'artère ophtalmique, l'artère hyaloïdienne vascularise le cristallin, le vitré et la rétine pour sortir par un anneau vasculaire dans la partie antérieure de l'œil. Au cours du développement du cristallin, lorsque ce dernier n'a plus besoin de support, ces deux vaisseaux régressent et laissent la place au canal hyaloïdien qui persistera dans l'œil adulte. La portion proximale de l'artère hyaloïdienne devient alors l'artère centrale de la rétine.

Dans un deuxième temps et chez l'homme vers la vingtième semaine de gestation, l'arbre vasculaire hyaloïdien est remplacé par le réseau vasculaire rétinien qui se développe à partir de la tête du nerf optique, traverse la couche ganglionnaire pour s'enfoncer dans la neurorétine. Chez la souris, le plexus primaire atteint la périphérie de la rétine vers le huitième jour postnatal et, durant tout ce processus, il existe un gradient de maturité entre les vaisseaux de la rétine centrale et de la périphérie.

Le système vasculaire de la rétine est double. Un premier système se développe à la surface de la rétine de façon centrifuge par rapport à la tête du nerf optique. Par la suite, un second système est mis en place en profondeur. Des connexions perpendiculaires relient les deux systèmes. Sur le plan embryonnaire, on observe également deux modes de développement vasculaire : une vasculogénèse dans le premier réseau et une angiogénèse dans le second.

L'ensemble du développement de la vascularisation est sous le contrôle fin d'un programme génétique complexe. Ce chapitre détaille la contribution de quelques gènes parmi les plus importants (tableau 1-1). Pour plus de détails, le lecteur est renvoyé à différentes revues récentes (Bicknell et Harris, 1996, 2004 ; Fruttiger, 2002, 2007).

ASTROCYTES

Le développement du réseau vasculaire de la rétine est précédé d'un envahissement d'astrocytes qui passent par la tête du nerf optique et se répartissent vers la périphérie en formant une matrice cellulaire qui apporte un support au développement des vaisseaux. La présence d'astrocytes est absolument nécessaire. Les organismes qui en sont totalement ou partiellement dépourvus, comme le possum ou le cheval, ne développent pas de vascularisation ou en développent une très localisée. Chez l'homme, en revanche, la vascularisation couvre l'ensemble de la rétine, mis à part la fovéa.

Les astrocytes rétiniens dérivent d'une lignée précurseur présente dans le nerf optique par l'activation du gène *Pax2*. Deux sous-lignées se différencient : celle des astrocytes du nerf optique et celle des astrocytes rétiniens.

L'un des premiers facteurs qui se retrouvent exprimés de façon différenciée dans les astrocytes rétiniens est le récepteur α au facteur de croissance plaquettaire (*Platelet-derived Growth Factor Receptor alpha*, PDGFR α). Le ligand de ce récepteur, le facteur de croissance plaquettaire A (PDGF-A) est sécrété par les cellules ganglionnaires et possède une activité mitotique très importante. Ainsi, la cellule ganglionnaire module directement le nombre

d'astrocytes rétiniens et participe de ce fait au développement d'une vascularisation appropriée.

Après s'être différenciés, les astrocytes rétiniens poursuivent leur migration vers la périphérie de la rétine où ils acquièrent une maturation terminale. Ils expriment deux protéines du cytosquelette caractéristiques des filaments dits intermédiaires (impliqués dans l'établissement de la forme de l'astrocyte et les mouvements cellulaires) : la protéine gliale fibrillaire acide (*Glial Fibrillary Acidic Protein*, GFAP) et la vimentine.

L'augmentation de la masse cellulaire a pour conséquence une diminution de la pression partielle d'oxygène (PO_2), ce qui entraîne une activation du facteur de croissance vasculaire endothélial (*Vascular Endothelial Growth Factor*, VEGF). Le VEGF est un des facteurs pro-angiogéniques les plus importants. Sous son action, un réseau vasculaire se superpose aux astrocytes rétiniens qui se différencient sous l'effet de l'augmentation de la pO_2 . À ce stade, les astrocytes rétiniens surexpriment GFAP et sous-expriment VEGF. La vimentine voit aussi son expression diminuer, pour finalement disparaître en périnatal.

Il existe donc un système de rétrocontrôle entre l'oxygène, la croissance des astrocytes et la vascularisation (Fruttiger et al., 1996 ; Gerhardt et al., 2003 ; West et al., 2005).

VEGF, vimentine et GFAP ne sont pas les seules protéines caractéristiques de ce processus. D'autres molécules, comme NR2E1, sont également impliquées. NR2E1 est un membre de la famille des récepteurs nucléaires. Miyawaki et al. ont montré, dans un modèle de souris où le gène *NR2E1* a été invalidé, que les astrocytes rétiniens ne parvenaient pas à un stade mature, caractérisé par une forme stellaire des cellules, mais gardaient une forme allongée tout en présentant d'autres caractéristiques de cellules matures comme une expression importante de GFAP (Miyawaki et al., 2004). Il existe certainement d'autres facteurs encore inconnus, peut-être présents dans la matrice extracellulaire.

CROISSANCE VASCULAIRE

La croissance des vaisseaux se fait essentiellement selon deux processus complémentaires : angiogénèse et vasculogénèse. Dans l'angiogénèse, le développement de nouveaux vaisseaux se fait par bourgeonnement à partir de vaisseaux préexistants, tandis que dans la vasculogénèse, des cellules angioblastiques ou endothéliales se réunissent pour former une colonne qui se creuse par apoptose des cellules centrales, générant ainsi un tube.

Il est probable que les deux modes de développement se rencontrent dans la rétine. Toutefois, l'absence de marqueurs biochimiques ou moléculaires univoques rend difficile ces études et de nouvelles hypothèses sont à envisager. Pour McLeod et al., la présence de cellules positives pour CD39, la principale nucléotidase du tissu endothélial — aussi dénommée nucléoside triphosphate diphosphohydrolase-1 (NTPDase 1) —, et CXCR4, un récepteur à la chimiokine SDF-1 (*Stromal-Derived Factor 1*), démontre l'existence d'un pool d'angioblastes qui participent à la vasculogénèse (McLeod et al., 2006). Fruttiger et al., en revanche, démontrent que les cellules fusiformes localisées dans les régions où de nouveaux vaisseaux se forment, sont des astrocytes rétiniens immatures et non des précurseurs vasculaires, ce qui soutiendrait l'hypothèse de l'angiogénèse (Fruttiger, 2002). Ce même groupe a également mis en évidence la présence d'une avant-garde de cellules endothéliales particulières au front du développement du réseau vasculaire (Gerhardt et al., 2003). Ces études ont été effectuées sur des espèces différentes — la première sur des rétines fœtales humaines, les autres chez la souris —, mais il est certainement trop simpliste de n'y voir qu'une spécificité d'espèce et, comme souvent, il est probable que les deux mécanismes coexistent dans un même organisme.

Tableau 1-I

Principaux gènes impliqués dans le développement et la différenciation vasculaires.

| Nom | Abréviation | Localisation (homme) |
|---|------------------------|----------------------|
| Angiopoéitine 1 | <i>Ang1</i> | 8q22 |
| Angiopoéitine 2 | <i>Angpt2/Agpt2</i> | 8p23 |
| Protéine morphogénétique osseuse 4 | <i>BMP4</i> | 14q22 |
| Delta-like 4 | <i>DLL4</i> | 15q21.1 |
| Tyrosine kinase EPH A1 | <i>EphA1</i> | 7q32-q36 |
| Tyrosine kinase EPH B4 | <i>EphB4</i> | 7q22 |
| Ligand A1 du récepteur tyrosine kinase à EPH | <i>Ephrin A1</i> | 1q21 |
| Ligand B1 du récepteur tyrosine kinase à EPH | <i>Ephrin B1</i> | Xq12 |
| Tyrosine kinase 1 liée à fms/Récepteur 1 au VEGF | <i>FLT1/Vegfr1</i> | 13q12 |
| Forkhead box D1 | <i>FoxD1</i> | 5p12-q13 |
| Forkhead box G1 | <i>FoxG1</i> | 14q13 |
| Frizzled homolog 4 | <i>Fzd4</i> | 11q14-q21 |
| Protéine gliale fibrillaire acide | <i>GFAP</i> | 17q21 |
| Intégrine alpha V | <i>ITGAV</i> | 2q31-q32 |
| Intégrine bêta 3 | <i>ITGB3</i> | 17q21.32 |
| Molécule d'adhésion jonctionnelle 1 | <i>JAM-1</i> | 1q21.2 |
| Molécule d'adhésion jonctionnelle 2 | <i>JAM-2</i> | 21q21.2 |
| Molécule d'adhésion jonctionnelle 3 | <i>JAM-1</i> | 11q25 |
| Norrin | <i>NDP/Ndph</i> | Xp11.4 |
| Récepteur nucléaire, sous-famille 2, membre 1 | <i>NR2E1</i> | 6q21 |
| Paired box gene 2 | <i>PAX2</i> | 10q23.3 |
| Polypeptide bêta du facteur de croissance dérivé des plaquettes | <i>PDGFβ</i> | 22q12.3 |
| Récepteur au polypeptide alpha du facteur de croissance dérivé des plaquettes | <i>PDGFRα</i> | 4q12 |
| Polypeptide alpha du facteur de croissance dérivé des plaquettes | <i>PDGFα</i> | 7p22 |
| Polypeptide bêta du facteur de croissance dérivé des plaquettes | <i>PDGFβ</i> | 22q12.3 |
| Protéine O-mannosyltransférase 1 | <i>POMT-1</i> | 9q34.1 |
| Protéine O-mannosyltransférase 2 | <i>POMT-2</i> | 14q24.3 |
| Tbox 5 | <i>Tbx5</i> | 12q24.1 |
| TEK tyrosine kinase, endothéliale | <i>Tie2</i> | 9p21 |
| Protéine 1 de la jonction serrée/zone occludens 1 | <i>ZO-1/TJP1</i> | 15q13 |
| Protéine 2 de la jonction serrée/zone occludens 2 | <i>ZO-2/TJP2</i> | 9q12 |
| Transforming growth factor beta 1 | <i>TGFβ1</i> | 19q13.1 |
| Tyrosine kinase 1 avec domaine immunoglobuline et EGF | <i>Tie1</i> | 1p34 |
| Facteur de croissance endothéliale vasculaire | <i>VEGF</i> | 6p12 |
| Récepteur 2 au facteur de croissance endothéliale vasculaire | <i>VEGFR2/KDR/FLK1</i> | 4q12 |
| Homéobox ventral antérieur 2 | <i>Vax2</i> | 2p13 |
| Site wingless-type MMTV integration family, member 1 | <i>WNT1</i> | 12q13 |
| Site wingless-type MMTV integration family, member 7B | <i>WNT7B</i> | 22q13 |

BOURGEONNEMENT ET GUIDANCE

Différentes études ont démontré que le plexus vasculaire primitif se développe par bourgeonnement. Ce processus repose sur la différenciation de plusieurs types de cellules endothéliales, en particulier les cellules de la pointe du néovaisseau et celles du pédoncule. Les cellules de la pointe se caractérisent par la présence de longs filopodes pouvant atteindre plus de 100 μm . Sur le plan moléculaire, elles expriment les marqueurs habituels des cellules endothéliales, comme PECAM-1 (*Platelet-Endothelial Cell Adhesion Molecule 1*) et l'endomucine, ainsi que des protéines plus spécifiques telles que PDGF-B, VEGFR-2 (ou KDR, Flk1), *delta-like 4* (DLL4), le peptide apéline, la nétrine et Unc5b (Gerhardt et al., 2003 ; Gogat et al., 2004). Cette différence d'expression génétique entre les cellules du pédoncule et de la pointe du vaisseau se traduit par un comportement cellulaire très différent : la croissance du vaisseau se fait essentiellement au niveau du pédoncule, alors que les cellules de la pointe servent plus à indiquer la direction. Bien que les facteurs impliqués dans cette différenciation ne soient pas tous connus, VEGF semble jouer un rôle prépondérant. Les concentrations de VEGF sont élevées en périphérie de la rétine suite à une hypoxie locale relative ce qui établit un gradient entre les régions centrales bien vascularisées et la périphérie rétinienne. Les filopodes des cellules de pointe, pourvus du récepteur VEGFR2, sont sensibles à ce gradient et orientent la croissance vers ces régions à fortes concentrations de VEGF.

VEGF n'est pas le seul signal à exercer une activité polarisante. D'autres molécules, comme FoxD1, FoxG1, les éphrines A (et leurs récepteurs EphA), BMP4, ventroptine, Tbx5, Vax2, les éphrines B (et leurs récepteurs EphB), sont également impliquées dans la polarité rétinienne (Harada et al., 2007). L'activité de ces molécules a surtout été étudiée dans la neurogenèse ; leur contribution à la vasculogenèse reste encore à déterminer.

MATURATION

Le plexus vasculaire est en constant remodelage. Si en périphérie la direction est indiquée par les cellules de pointe, la croissance se fait au niveau du pédoncule vasculaire. Les artères se différencient des veines et on assiste à un élagage important au niveau capillaire, qui favorise certains embranchements plutôt que d'autres. L'origine moléculaire de ces phénomènes n'est que partiellement connue. Là aussi, VEGF semble être un acteur incontournable. En effet, la souris invalidée pour les isoformes VEGF₁₆₄ et VEGF₁₈₈ présente un défaut sévère de la croissance et de la distribution vasculaire ; le déficit des formes VEGF₁₆₄ et VEGF₁₂₀ s'accompagne quant à lui d'un développement veineux normal mais artériel anormal. En revanche, lorsque la souris n'exprime que VEGF₁₆₄ par invalidation des formes 120 et 188, l'angiogenèse se fait correctement (Stalmans et al., 2002).

Cependant, des expériences récentes — tout en confirmant son implication dans la néovascularisation pathologique — mettent en doute le rôle de l'expression du VEGF liée à l'hypoxie dans les cas du développement vasculaire normal de la rétine (Vinores et al., 2006).

D'autres gènes, comme ceux codant le TGF β (*Transforming Growth Factor β*) ou des inducteurs de l'apoptose, jouent également un rôle dans la maturation des vaisseaux (Nishishita et Lin, 2004).

Sur le plan fonctionnel, la maturité du système vasculaire peut être testée par sa capacité de réponse à une hyperoxie. Des vaisseaux immatures vont se contracter, pour finalement disparaître si l'hyperoxie locale persiste. Il s'agit d'un mécanisme d'autorégulation très important dont l'origine moléculaire n'est qu'imparfaitement connue. Il repose, en partie, sur la signalisation entre les

cellules endothéliales et les cellules musculaires lisses vasculaires/péricytes qui tapissent la lumière. La sécrétion par les cellules endothéliales de PDGF-B recrute les péricytes via leur récepteur au PDGF-B (Hellstrom et al., 1999). Ceux-ci, à leur tour, signalent leur présence par l'angiopoïétine 1 (Ang1) qui active le récepteur Tie2 des cellules endothéliales (Suri et al., 1996). PDGF-B, en attirant les péricytes, régule également l'expression de TGF β à travers la voie des MAP-kinase, essentiellement ERK, qui, par rétrorégulation inhibe Ang1. On voit qu'il existe un réseau d'interactions très complexe entre les cellules endothéliales et les cellules musculaires lisses vasculaires/péricytes.

Au stade final de la maturation, la circulation rétinienne établit une barrière entre la circulation sanguine et la rétine, structure similaire à la barrière hémato-encéphalique. À ce jour, la recherche moléculaire s'est focalisée essentiellement sur les protéines des jonctions serrées, qui limitent les échanges paracellulaires (à travers l'espace intercellulaire). L'occludine, protéine transmembranaire de 65 kDa, est un constituant majeur, avec les claudines, des jonctions serrées : le rapprochement des membranes de deux cellules adjacentes est établi par l'interaction homophile des domaines extracellulaires des occludines. L'occludine lie dans sa partie carboxyterminale intracellulaire la protéine *zona occludens 1* (ZO-1), qui crée le pont entre la jonction serrée et le cytosquelette d'actine. D'autres molécules comme ZO-2, ZO-3, cinguline et l'antigène 7H6 font également partie du complexe ; leur rôle dans la barrière n'est pas encore totalement élucidé (Konari et al., 1995 ; Gardner et al., 1999). De même, les protéines *Junctional Adhesion Molecules* (JAM) pourraient jouer un rôle, comme le suggère l'expression dans la rétine de JAM-1, JAM-2 et JAM-3 (Cottet et al., 2006).

DÉVELOPPEMENT DE L'ARBRE VASCULAIRE PROFOND

Le plexus externe se développe par bourgeonnement à partir du plexus interne dès que ce dernier atteint la périphérie. La croissance perpendiculaire de néovaisseaux est sous le contrôle de VEGF exprimé localement dans des cellules de la couche nucléaire interne et suit les cellules de Müller. Arrivés aux limites interne et externe de la couche nucléaire interne, les nouveaux vaisseaux obliquent à 90° pour longer le plan et former deux plexus vasculaires. L'origine moléculaire est à rechercher dans des facteurs attractants ou répulsifs similaires à ceux impliqués dans le développement neuronal mais, à ce jour, nos connaissances sont encore lacunaires. Luhmann et al. ont montré chez la souris invalidée pour le gène orthologue de la maladie de Norrie (*Ndph*) un développement très retardé de l'arbre vasculaire superficiel et une absence de développement de la vasculature profonde (Luhmann et al., 2005). Dans ce modèle, l'invalidation du gène *Ndph* est associée à une modulation positive ou négative d'un grand nombre de gènes (*Agpt2*, *EphB4*, *Fzd4*, *Itgav*, *Itgb3*, *Pdgfb*, *Pdgfbr*, *Tie1*, *Tie2*, *Vegfa*, *Vegfr1* et *Vegfr2*), ce qui laisse supposer l'existence d'un réseau d'interactions complexe. Comme l'analyse de ces gènes a été guidée par leur implication *a priori* dans la vasculogenèse, il est probable que d'autres gènes encore inconnus soient impliqués.

RÉGRESSION DE LA VASCULATURE HYALOÏDIENNE

Lors de son développement, la vascularisation initiale du cristallin et de la rétine est assurée par l'artère hyaloïdienne. Dès la mise en place des systèmes matures, l'artère hyaloïdienne subit une régression, principalement sous l'action de macrophages spécialisés expri-

mant Wnt7b. L'interaction de cette protéine avec son récepteur spécifique, Fzd4, exprimé dans l'artère hyaloïdienne, entraîne une activation de la régression par apoptose (Lobov *et al.*, 2005). La souris invalidée pour le gène *Fzd4* montre une anomalie de la régression de l'artère hyaloïdienne, ce qui confirme le rôle de la voie WNT dans ce processus (Xu *et al.*, 2004).

La régression de la vasculature hyaloïdienne n'est pas sous le contrôle unique et spécifique du système WNT, car des souris totalement ou partiellement invalidées pour d'autres gènes peuvent aussi montrer une persistance de cette vascularisation (Chang *et al.*, 2001 ; Fukai *et al.*, 2002 ; Rousseau *et al.*, 2003 ; Luhmann *et al.*, 2005).

PATHOLOGIE VASCULAIRE

Les maladies humaines impliquant une vascularisation anormale sont nombreuses et représentent une cause majeure de cécité dans les pays développés. La rétinopathie diabétique et la dégénérescence maculaire liée à l'âge en sont les exemples classiques. Une description exhaustive est trouvée dans les chapitres correspondants. Seules seront évoquées ici quelques affections à transmission clairement héréditaire associées à une vascularisation globalement anormale ou une persistance de l'artère hyaloïdienne.

Persistance hyperplasique du vitré primaire

La persistance hyperplasique du vitré primaire (PHVP) se rencontre le plus souvent de façon sporadique. Quelques rares cas familiaux ont été décrits (Menchini *et al.*, 1987 ; Lin *et al.*, 1990 ; Khaliq *et al.*, 2001). Quand elle est héréditaire, cette pathologie peut se transmettre de façon dominante ou récessive.

Syndrome de Wagner

Cette pathologie à transmission dominante est due à une mutation dans le gène codant le protéoglycane chondroïtine sulfate 2 (CSPG2, *Chondroitin Sulfate Proteoglycan 2*) sur le chromosome 5 (Miyamoto *et al.*, 2005). Sur le plan clinique, ce syndrome est caractérisé par une dégénérescence vitréorétinienne et une atrophie

choriorétinienne. On peut retrouver une cataracte, un glaucome, une atrophie optique et une perte de la vision.

Syndrome de Walker-Warbug

Syndrome à transmission récessive, il est dû principalement à des mutations des gènes codant les protéines O-mannosyltransférase 1 (POMT-1) (Beltran-Valero de Bernabe *et al.*, 2002) et 2 (POMT-2) (Van Reeuwijk *et al.*, 2005). D'autres mutations, plus rares, ont été associées aux gènes *FKRP* (Beltran-Valero de Bernabe *et al.*, 2004), *LARGE* (Van Reeuwijk *et al.*, 2007) et *Fukutine* (Beltran-Valero de Bernabe *et al.*, 2004). Cliniquement, on retrouve une hydrocéphalie associée à des pathologies ophtalmiques (dysplasie et décollement rétinien, microphthalmie, anomalie de la chambre antérieure, cataracte...). Les anomalies cérébrales se présentent sous forme de lissencéphalie, d'agyrie et d'hypoplasie ou aplasie du corps calleux.

Nanisme oculo-palato-cérébral

Ce syndrome, rare (Frydman *et al.*, 1985), est caractérisé par une persistance hyperplasique du vitré primaire, une microphthalmie, une petite taille, une microcéphalie, une fente palatine et un retard du développement. À transmission récessive, le gène responsable n'a pas encore été découvert.

Maladie de Norrie

La maladie de Norrie est une maladie à transmission récessive liée au chromosome X et due à des mutations dans le gène codant la norrine (Berger *et al.*, 1992). Elle est caractérisée par la présence d'une cécité due à une dégénérescence associée à des modifications prolifératives de la rétine. Sur le plan systémique, on retrouve un trouble du développement (50 % des cas) et une surdité (25 % des cas). Des formes plus graves peuvent s'accompagner de troubles de la croissance et de convulsions.

D'autres pathologies héréditaires peuvent s'accompagner d'anomalie de la vascularisation. Certaines sont détaillées dans les chapitres appropriés.

À RETENIR

- ✓ Le développement de la vascularisation rétinienne se déroule en deux vagues.
- ✓ Initialement, l'artère et la veine hyaloïdiennes se mettent en place en même temps que le développement des structures de l'œil.
- ✓ Un premier réseau couvre la rétine interne de façon centrifuge. Par la suite, un second réseau prend forme par bourgeonnement et croissance en profondeur de la rétine. Ces deux réseaux correspondent à une croissance vasculogénique et angiogénique.
- ✓ Même si, parmi les gènes les plus importants, VEGF et PDGF-A occupent une place de choix, le développement de la vasculature fait intervenir un nombre considérable de gènes. Chaque mutation dans ces gènes peut potentiellement être associée à des troubles de la vasculogénèse.

BIBLIOGRAPHIE

- Barishak Y.R. (1992). Embryology of the eye and its adnexae. *Dev Ophthalmol*, 24 : 1-142.
- Beltran-Valero de Bernabe D., Currier S., Steinbrecher A. *et al.* (2002). Mutations in the O-mannosyltransferase gene POMT1 give rise to the severe neuronal migration disorder Walker-Warburg syndrome. *Am J Hum Genet*, 71 : 1033-1043.
- Beltran-Valero de Bernabe D., V oit T., Longman C. *et al.* (2004). Mutations in the FKRP gene can cause muscle-eye-brain disease and Walker-Warburg syndrome. *J Med Genet*, 41 : e61.
- Berger W., Meindl A., Van de Pol T.J. *et al.* (1992). Isolation of a candidate gene for Norrie disease by positional cloning. *Nat Genet*, 1 : 199-203.
- Bicknell R. et Harris A.L. (1996). Mechanisms and therapeutic implications of angiogenesis. *Curr Opin Oncol*, 8 : 60-65.

- Bicknell R. et Harris A.L. (2004). Novel angiogenic signaling pathways and vascular targets. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 44 : 219-238.
- Bird A.C. et Weale R.A. (1974). On the retinal vasculature of the human fovea. *Exp Eye Res*, 19 : 409-417.
- Chang B., Smith R.S., Peters M. *et al.* (2001). Haploinsufficient Bmp4 ocular phenotypes include anterior segment dysgenesis with elevated intraocular pressure. *BMC Genet*, 2 : 18.
- Cottet S., Michaut L., Boisset G. *et al.* (2006). Biological characterization of gene response in Rpe65^{-/-} mouse model of Leber's congenital amaurosis during progression of the disease. *FASEB J*, 20 : 2036-2049.
- De Schaepdrijver L., Simoens P., Lauwers H. *et al.* (1989). The hyaloid vascular system of the pig. A light and scanning electron microscopic study. *Anat Embryol (Berl)*, 180 : 549-554.
- Duke-Elder S. et Cook C. (1963). The ocular vascular system. In : *System of Ophthalmology, Embryology*. Vol. 3. Henry Kimpton, London : 179-262.
- Engerman R.L. (1976). Development of the macular circulation. *Invest Ophthalmol*, 15 : 835-840.

- Fruttiger M., Calver A.R., Kruger W.H. *et al.* (1996). PDGF mediates a neuron-astrocyte interaction in the developing retina. *Neuron*, 17 : 1117-1131.
- Fruttiger M. (2002). Development of the mouse retinal vasculature : angiogenesis versus vasculogenesis. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 43 : 522-527.
- Fruttiger M. (2007). Development of the retinal vasculature. *Angiogenesis*, 10 : 77-88.
- Frydman M., Kauschansky A., Leshem I. *et al.* (1985). Oculo-palato-cerebral dwarfism : a new syndrome. *Clin Genet*, 27 : 414-419.
- Fuchs H. (1905). Zur Entwicklungsgeschichte des Wirbeltierauges. Ueber die Entwicklung der Augengefäße des Kaninchens. *Anat. Hefte* : 1-251.
- Fukai N., Eklund L., Marmoros A.G. *et al.* (2002). Lack of collagen XVIII/endothelin results in eye abnormalities. *Embo J*, 21 : 1535-1544.
- Gardner T.W., Antonetti D.A., Barber A.J. *et al.* (1999). The molecular structure and function of the inner blood-retinal barrier. Penn State Retina Research Group. *Doc Ophthalmol*, 97 : 229-237.
- Gariano R.F., Iruela-Arispe M.L. et Hendrickson A.E. (1994). Vascular development in primate retina : comparison of lamellar plexus formation in monkey and human. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 35 : 3442-3455.
- Garner A. (1994). Pathobiology of ocular disease. In : Garner A., Klintworth G.K. (éd.). *Pathobiology of ocular disease*. Marcel Dekker, New York : 1625-1710.
- Gerhardt H., Golding M., Fruttiger M. *et al.* (2003). VEGF guides angiogenic sprouting utilizing endothelial tip cell filopodia. *J Cell Biol*, 161 : 1163-1177.
- Gogat K., Le Gat L., Van den Berghe L. *et al.* (2004). VEGF and KDR gene expression during human embryonic and fetal eye development. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 45 : 7-14.
- Harada T., Harada C. et Parada L.F. (2007). Molecular regulation of visual system development : more than meets the eye. *Genes Dev*, 21 : 367-378.
- Hellstrom M., Kalen M., Lindahl P. *et al.* (1999). Role of PDGF-B and PDGFR-beta in recruitment of vascular smooth muscle cells and pericytes during embryonic blood vessel formation in the mouse. *Development*, 126 : 3047-3055.
- Hendrickson A. (1992). A morphological comparison of foveal development in man and monkey. *Eye*, 6 (Pt 2) : 136-144.
- Henkind P., Bellhorn R.W., Murphy M.E. *et al.* (1975). Development of macular vessels in monkey and cat. *Br J Ophthalmol*, 59 : 703-709.
- Khaliq S., Hameed A., Ismail M. *et al.* (2001). Locus for autosomal recessive nonsyndromic persistent hyperplastic primary vitreous. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 42 : 2225-2228.
- Konari K., Sawada N., Zhong Y. *et al.* (1995). Development of the blood-retinal barrier in vitro : formation of tight junctions as revealed by occludin and ZO-1 correlates with the barrier function of chick retinal pigment epithelial cells. *Exp Eye Res*, 61 : 99-108.
- Lin A.E., Biglan A.W. et Garver K.L. (1990). Persistent hyperplastic primary vitreous with vertical transmission. *Ophthalmic Paediatr Genet*, 11 : 121-122.
- Lobov I.B., Rao S., Carroll T.J. *et al.* (2005). WNT7b mediates macrophage-induced programmed cell death in patterning of the vasculature. *Nature*, 437 : 417-421.
- Luhmann U.F., Lin J., Acar N. *et al.* (2005). Role of the Norrie disease pseudoglioma gene in sprouting angiogenesis during development of the retinal vasculature. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 46 : 3372-3382.
- Mann I. (1964). *The development of the human eye*. British Medical Association, London, 189-197.
- McLeod D.S., Luty G.A., Wajer S.D. *et al.* (1987). Visualization of a developing vasculature. *Microvasc Res*, 33 : 257-269.
- McLeod D.S., Hasegawa T., Prow T. *et al.* (2006). The initial fetal human retinal vasculature develops by vasculogenesis. *Dev Dyn*, 235 : 3336-3347.
- Menchini U., Pece A., Alberti M. *et al.* (1987). Vitre primitif hyperplasique avec persistance de l'artère hyaloïde, chez deux frères non jumeaux. *J Fr Ophthalmol*, 10 : 241-245.
- Mintz-Hittner H.A., Knight-Nanan D.M., Satriano D.R. *et al.* (1999). A small foveal avascular zone may be an historic mark of prematurity. *Ophthalmology*, 106 : 1409-1413.
- Miyamoto T., Inoue H., Sakamoto Y. *et al.* (2005). Identification of a novel splice site mutation of the CSPG2 gene in a Japanese family with Wagner syndrome. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 46 : 2726-2735.
- Miyawaki T., Uemura A., Dezawa M. *et al.* (2004). Tlx, an orphan nuclear receptor, regulates cell numbers and astrocyte development in the developing retina. *J Neurosci*, 24 : 8124-8134.
- Nishishita T. et Lin P.C. (2004). Angiopoietin 1, PDGF-B, and TGF-beta gene regulation in endothelial cell and smooth muscle cell interaction. *J Cell Biochem*, 91 : 584-593.
- Provis J.M., Sandercoe T. et Hendrickson A.E. (2000). Astrocytes and blood vessels define the foveal rim during primate retinal development. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 41 : 2827-2836.
- Rousseau B., Larrieu-Lahargue F., Bikfalvi A. *et al.* (2003). Involvement of fibroblast growth factors in choroidal angiogenesis and retinal vascularization. *Exp Eye Res*, 77 : 147-156.
- Stalmans I., Ng Y.S., Rohan R. *et al.* (2002). Arteriolar and venular patterning in retinas of mice selectively expressing VEGF isoforms. *J Clin Invest*, 109 : 327-336.
- Suri C., Jones P.F., Patan S. *et al.* (1996). Requisite role of angiopoietin-1, a ligand for the TIE2 receptor, during embryonic angiogenesis. *Cell*, 87 : 1171-1180.
- Van Reeuwijk J., Janssen M., Van den Elzen C. *et al.* (2005). POMT2 mutations cause alpha-dystroglycan hypoglycosylation and Walker-Warburg syndrome. *J Med Genet*, 42 : 907-912.
- Van Reeuwijk J., Grewal P.K., Salih M.A. *et al.* (2007). Intragenic deletion in the LARGE gene causes Walker-Warburg syndrome. *Hum Genet*, 121 : 685-690.
- Versari R. (1923). Le fasi di sviluppo e di regresso de la tunica vasculosa lentis e la morphogenesis dei vasi sanguiferi nei processi ciliari e nell'iride. *Ric. Morf.* 3, Fasc. 2 e 3.
- Vinore S.A., Xiao W.H., Aslam S. *et al.* (2006). Implication of the hypoxia response element of the Vegf promoter in mouse models of retinal and choroidal neovascularization, but not retinal vascular development. *J Cell Physiol*, 206 : 749-758.
- Waardenburg P.J. (1949). Gross remnants of the pupillary membrane, anterior polar cataract and microcornea in a mother and her children. *Ophthalmologica*, 118 : 828-842.
- West H., Richardson W.D. et Fruttiger M. (2005). Stabilization of the retinal vascular network by reciprocal feedback between blood vessels and astrocytes. *Development*, 132 : 1855-1862.
- Xu Q., Wang Y., Dabdoub A. *et al.* (2004). Vascular development in the retina and inner ear : control by Norrin and Frizzled-4, a high-affinity ligand-receptor pair. *Cell*, 116 : 883-895.

Page blanche

ANATOMIE DE LA CIRCULATION OCULAIRE

ANATOMIE ET HISTOLOGIE DES VAISSEAUX DESTINÉS AU GLOBE OCULAIRE

A. Ducasse, M. Labrousse, J.-F. Delattre,
C. Avisse, J.-B. Flament

ARTÈRES

Embryologie des artères à destinée craniocéphalique

L'appareil de la vision (globe oculaire et annexes de l'œil) est situé à la jonction du crâne et du massif facial, donc à la jonction de deux systèmes artériels, carotidien interne et carotidien externe. Le drainage veineux est également situé à la jonction entre le drainage endocrânien par le sinus caverneux et le drainage facial. Cette situation carrefour se retrouve également du point de vue embryologique.

La mise en place des artères à destinée oculaire ne peut être dissociée de celle des artères à destinée cérébrale. La vascularisation artérielle de l'appareil visuel dépend habituellement chez l'homme du système carotidien interne. Ceci est vrai en particulier pour les structures visuelles contenues dans le globe oculaire. En revanche, il arrive que certaines annexes reçoivent un apport artériel issu du système carotidien externe et ceci s'explique embryologiquement (Ducasse et al., 1985 ; Ducasse, 1992).

L'artère centrale de la rétine et les artères ciliaires postérieures qui vascularisent les structures visuelles rétinienne et choroïdienne dérivent embryologiquement d'une artère ophtalmique primitive, elle-même issue de la future carotide interne (Padget, 1948). Au cours de l'embryogenèse, une deuxième artère, la branche supraorbitaire de l'artère stapédienne, dépendante de la future artère carotide externe, pénètre dans l'orbite et va prendre en charge principalement les annexes oculaires : glande lacrymale, muscles oculomoteurs. L'artère ophtalmique définitive provient de l'anastomose de l'artère ophtalmique primitive et de cette branche supraorbitaire de l'artère stapédienne, ce qui, chez l'homme, aboutit habituellement à une artère ophtalmique unique issue de l'artère carotide interne. Cette double mise en place embryologique explique toutefois l'éventualité d'une artère ophtalmique provenant intégralement du système carotidien externe et, surtout, de branches orbitaires provenant du système carotidien externe comme, par exemple, l'artère méningolacrurale, branche de l'artère méningée moyenne (Ducasse et al., 1985).

Ainsi, le globe oculaire, en particulier la rétine, tissu embryologiquement d'origine nerveuse dérivé du tube neural, est vascularisé

par le système carotidien interne comme la majeure partie du système nerveux central intracrânien.

Anatomie macroscopique des artères

Troncs à destinée encéphalique : tronc artériel brachiocéphalique, carotides communes, carotides interne et externe

Les artères destinées au cou, à la face et à l'endocrâne proviennent de l'aorte par trois troncs dits supra-aortiques.

L'aorte thoracique émerge du ventricule gauche du cœur. Elle a un trajet en arc de cercle avec une portion ascendante, une portion horizontale, dénommée arc de l'aorte, puis une portion descendante. De la portion horizontale placée en regard de la quatrième vertèbre thoracique, naissent les trois troncs supra-aortiques, d'avant en arrière : le tronc artériel brachiocéphalique, l'artère carotide commune gauche et l'artère sous-clavière gauche.

Tronc brachiocéphalique

Le tronc brachiocéphalique se divise en arrière de l'articulation sterno-claviculaire droite en artère sous-clavière droite et artère carotide commune droite (fig. 2-1).

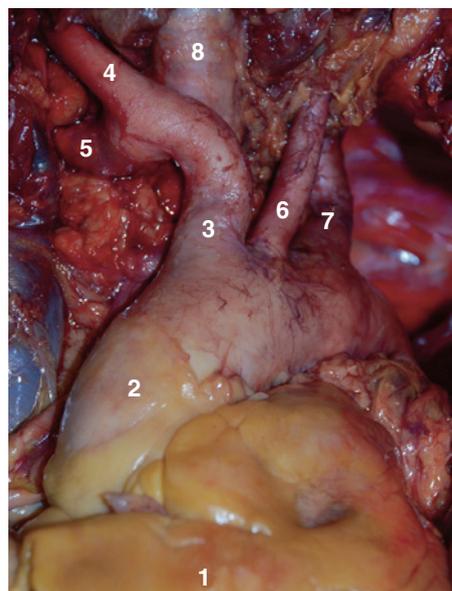


Fig. 2-1 – Aorte et troncs supra-aortiques, vue de face. 1. Cœur. 2. Aorte thoracique. 3. Tronc brachiocéphalique. 4. Artère carotide commune droite. 5. Artère sous-clavière droite. 6. Artère carotide commune gauche. 7. Artère sous-clavière gauche. 8. Trachée.

Artères sous-clavières

Les artères sous-clavières sont destinées principalement à la vascularisation des membres supérieurs. Du fait de cette origine différente, l'artère sous-clavière gauche présente un segment thoracique, moulé sur le dôme pleural, qui n'existe pas pour son homologue droit. Au niveau cervical, les deux artères sous-clavières décrivent une courbe concave vers le bas enjambant la face supérieure de la première côte et vont traverser le défilé scalénique compris entre les muscles scalène ventral et scalène moyen. En avant de l'artère se place la veine sous-clavière. Deux anses nerveuses à gauche et trois à droite croisent la face antérieure de cette artère : le nerf vague à droite uniquement, l'anse sous-clavière et le nerf phrénique. Le nerf vague abandonne le nerf laryngé récurrent qui vient contourner l'artère sous-clavière par en dessous puis remonte pour gagner l'angle œsotrachéal en devenant le nerf laryngé inférieur. Après avoir traversé le défilé des scalènes, l'artère sous-clavière se dirige vers le creux axillaire où elle devient l'artère axillaire.

L'artère sous-clavière donne naissance à l'artère vertébrale qui monte obliquement en haut, en arrière et en dedans vers le foramen transversaire de la sixième vertèbre cervicale. Elle traverse le foramen transversaire de cette vertèbre puis les foramen transversaires des vertèbres cervicales de CVI à CII et les espaces inter-transversaires correspondants. Traversant le foramen magnum, elle vient contourner la face latérale de la moelle allongée (bulbe rachidien) pour s'unir à son homologue controlatéral en formant l'artère basilaire.

Artères carotides communes

Les artères carotides communes montent verticalement au niveau du cou et se divisent au niveau de la quatrième vertèbre cervicale en une artère carotide interne destinée à l'endocrâne et une artère carotide externe destinée à la face (fig. 2-2 et 2-3) (Rouvière, 1967). Tout au long de leur trajet cervical, les artères carotides communes sont accompagnées sur leur bord latéral par la veine jugulaire interne et par le nerf vague (X^e nerf crânien) dans l'angle dièdre postérieur formé par ces deux vaisseaux. L'ensemble artère carotide commune, veine jugulaire interne et nerf vague forme le paquet vasculo-nerveux du cou situé dans la gaine carotidienne.

Les deux artères carotides communes montent de chaque côté de l'axe médian formé par la trachée et le larynx en avant, l'œsophage et le pharynx en arrière. Elles sont situées dans l'espace carotidien contenant également les nœuds lymphatiques cervico-latéraux profonds. Cet espace carotidien, ou région sternocléidomastoïdienne, est limité en avant par un plan musculaire constitué principalement par le muscle sternocléidomastoïdien, lui-même composé de deux chefs sternaux et deux chefs claviculaires. Latéralement, la région est limitée par le muscle homohyoïdien. Plus en avant se trouvent le platysma et la peau du cou.

À sa terminaison, l'artère carotide commune présente une dilatation, le sinus carotidien, contenant un organe chémorécepteur, le glomus carotidien.

Artère carotide interne

L'artère carotide interne poursuit vers le haut la direction de l'artère carotide commune. Elle présente successivement :

- une partie cervicale au niveau de l'espace rétro-stylien (fig. 2-4) ;
- une partie pétreuse dans le canal carotidien présentant une forme en baïonnette avec un segment vertical, un coude, puis un segment horizontal ;
- une partie caverneuse dans le sinus caverneux après avoir quitté le canal carotidien au niveau de l'apex de la pyramide pétreuse. Dans le sinus caverneux, l'artère présente une forme en « S » couché et est croisée sur sa face latérale par le nerf abducens (VI^e nerf crânien). Les autres nerfs, nerf oculomoteur (III), trochléaire

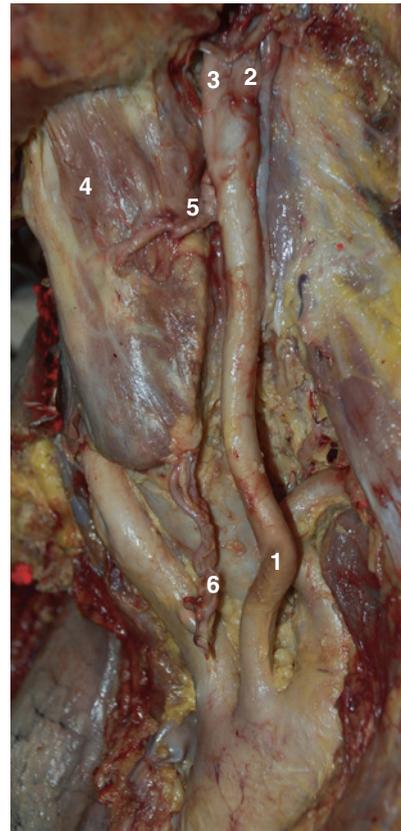


Fig. 2-2 – Artère carotide commune dans son trajet cervical, vue latérale gauche. 1. Artère carotide commune. 2. Artère carotide interne. 3. Artère carotide externe. 4. Larynx. 5. Artère thyroïdienne supérieure. 6. Artère thyroïdienne inférieure (issue de façon paradoxale du tronc brachiocéphalique).

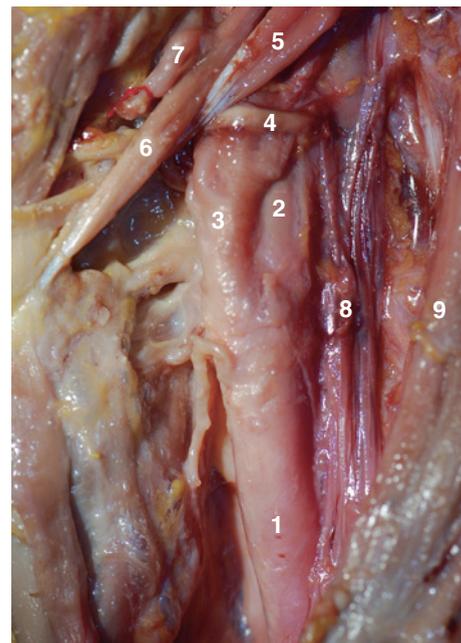


Fig. 2-3 – Bifurcation carotidienne, vue latérale gauche. 1. Artère carotide commune. 2. Artère carotide interne. 3. Artère carotide externe. 4. Nerf hypoglosse (XII). 5. Muscle digastrique (ventre postérieur). 6. Muscle stylohyoïdien. 7. Artère faciale sectionnée. 8. Veine jugulaire interne. 9. Muscle sternocléidomastoïdien.

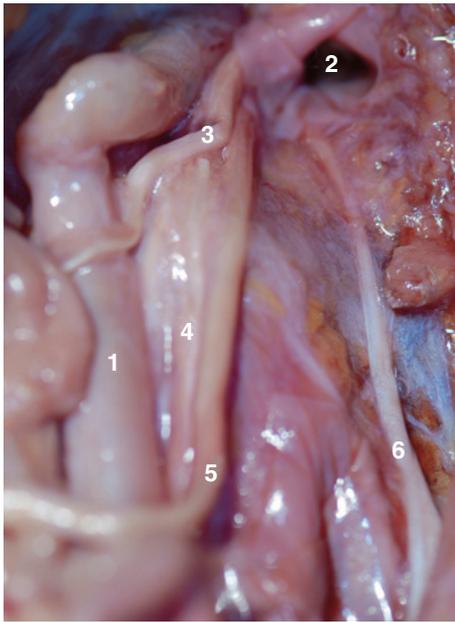


Fig. 2-4 – **Vue de la base du crâne.** 1. Artère carotide interne. 2. Veine jugulaire interne émergeant du foramen jugulaire. 3. Nerf glosso-pharyngien (IX). 4. Nerf vague (X). 5. Nerf hypoglosse (XII). 6. Rameau externe du nerf accessoire (XI).

(IV), ophtalmique (branche du trijumeau V), sont dans la paroi latérale du sinus, plus en dehors ;

– enfin, une partie cérébrale : l'artère perfore le toit du sinus caveux, se retourne vers l'arrière, donne sa seule branche collatérale importante, l'artère ophtalmique, puis se divise en ses branches terminales destinées au système nerveux central : les artères cérébrales moyenne et antérieure, l'artère choroïdienne antérieure et l'artère communicante postérieure (fig. 2-5).

Artère carotide externe

L'artère carotide externe, elle, se dirige vers la face, traversant la partie basse de l'espace rétro-stylien, puis la parotide, et se divise en deux branches terminales, l'artère temporale superficielle et l'artère maxillaire qui donnera l'artère infraorbitaire.

À la partie haute de l'espace rétro-stylien, la veine jugulaire interne s'écarte de l'artère carotide interne, se dirigeant vers le foramen jugulaire faisant suite au sinus sigmoïde. Dans cet espace est également présent le nerf facial émergeant par le foramen stylo-mastoidien, se dirigeant vers la région parotidienne en passant entre les muscles digastrique et stylo-hyoïdien. Le nerf hypoglosse, émergeant du canal du nerf hypoglosse, passe entre la veine jugulaire et l'artère carotide internes.

Parmi les nombreuses branches collatérales de l'artère carotide externe figurent les artères faciale, linguale et auriculaire postérieure (Fontaine et Drizenko, 1996).

Artère ophtalmique

L'artère ophtalmique est une branche de l'artère carotide interne naissant de la portion supra-caveuse de cette artère. Son calibre moyen à l'origine est de 2 mm. Elle se dirige vers le globe oculaire, présentant trois segments :

- un segment intracrânien dans la fosse crânienne antérieure sous le nerf optique (fig. 2-6) ;
- un segment intracanalair dans le canal optique, étant situé au-dessous puis sur le bord latéral du nerf optique ;

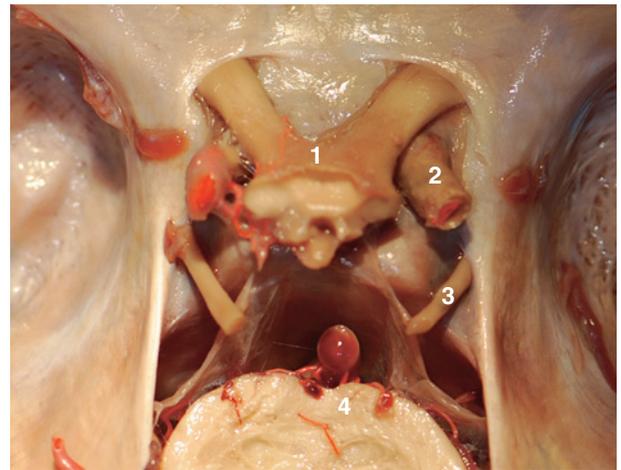


Fig. 2-5 – **Cercle artériel de la base du crâne, vue supérieure.** 1. Chiasma optique. 2. Artère carotide interne. 3. Nerf oculomoteur (III) pénétrant dans le sinus caveux. 4. Tronc cérébral (protubérance) et tronc basilaire juste en avant.

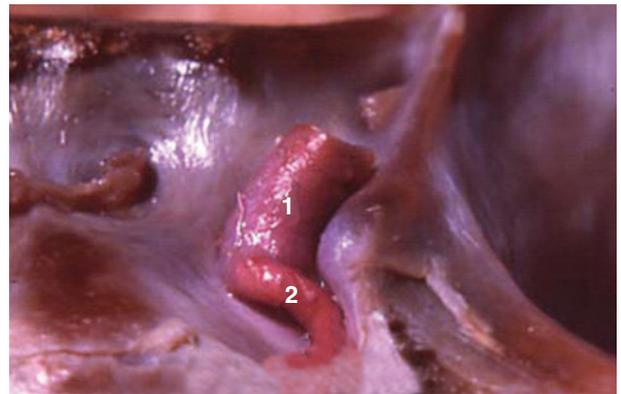


Fig. 2-6 – **Origine de l'artère ophtalmique.** 1. Artère carotide interne. 2. Artère ophtalmique.

– un segment orbitaire lui-même subdivisé en trois parties : latéro-optique, supra- ou infraoptique au niveau du croisement avec le nerf optique qui se fait habituellement par le dessus, plus rarement (20 %) (Ducasse, 1998) par le dessous, enfin une portion médio-optique, l'artère étant placée très près de la paroi médiale de l'orbite. L'artère ophtalmique se termine à l'angle supéro-médial de l'orbite en plusieurs artères frontales et une artère angulaire qui s'anastomose ou non avec les branches terminales de l'artère faciale.

Parmi les très nombreuses branches collatérales données par l'artère ophtalmique, certaines sont destinées au globe oculaire :

- les artères du nerf optique ;
- l'artère centrale de la rétine ;
- les artères ciliaires postérieures ;
- les artères ciliaires antérieures.

Les autres branches collatérales de l'artère ophtalmique sont à destinée annexielle et ne participent pas à la vascularisation du globe oculaire.

Artères du nerf optique

Artères piales, très fines, elles assurent la vascularisation du nerf dans sa partie postérieure, en arrière du point de pénétration de l'artère centrale de la rétine.

Artère centrale de la rétine

L'artère centrale de la rétine est issue dans 50 % des cas directement de l'artère ophtalmique, parfois d'une artère ciliaire longue postérieure. D'un calibre moyen de 0,2 mm, l'artère centrale de la rétine longe la face inférieure du nerf optique puis pénètre dans le nerf environ 8 à 12 mm en arrière de la papille. En avant de ce point de pénétration, elle assure la vascularisation artérielle du nerf. Arrivée au niveau de la papille optique, elle se divise en ses branches terminales, en général quatre, deux artères temporales, deux artères nasales (fig. 2-7).

Artères ciliaires postérieures

Il serait plus logique de parler de troncs ciliaires postérieurs, se divisant près du globe oculaire en de très nombreuses branches, certaines étant des artères ciliaires longues postérieures allant jusqu'en avant pour participer à la formation du grand cercle artériel de l'iris et des artères ciliaires courtes postérieures qui pénètrent dans le globe oculaire autour du nerf optique et se distribuent dans la choroïde (fig. 2-8 et 2-9) (Ducasse et al., 1986).

Le nombre d'artères ciliaires longues postérieures varie suivant les auteurs — surtout en raison d'un flou sur la définition des artères ciliaires postérieures — : deux (Henry, 1959), d'une à quatre (Hamard et al., 1977), deux ou trois (Hayreh, 1963), et trois dans 50 % des cas et plus de trois dans 25 % des cas (Ducourneau et al., 1981). Le plus souvent, il existe deux troncs ciliaires postérieurs (lorsqu'il en existe un troisième, il est habituellement supérieur, très rarement latéral ou inférieur) :

– un tronc ciliaire long postérieur latéral relativement fixe naissant de l'artère ophtalmique dans 92 % des cas, situé en dehors du nerf optique qu'il longe. Son calibre varie entre 0,3 et 1 mm ;

– un tronc ciliaire long postérieur médial dont l'origine est plus variable : il naît de l'artère ophtalmique dans 82 % des cas, de l'artère musculaire inférieure dans 17 % des cas. Il peut naître en dedans du nerf optique et rester médial par rapport à ce nerf mais il peut également (dans 45 % des cas) naître en dehors du nerf optique et alors le croiser pour gagner sa face médiale. Il le croise par en dessous dans 87 % des cas. Son calibre est également compris entre 0,3 et 1 mm (Ducasse et al., 1986 ; Ducasse, 1998).

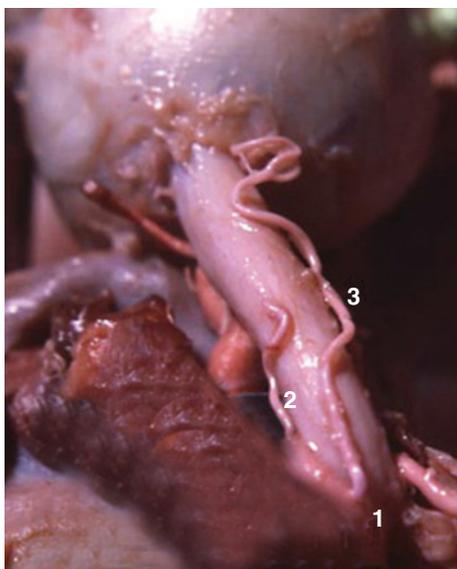


Fig. 2-7 – Artère centrale de la rétine provenant de l'artère ophtalmique. 1. Artère ophtalmique. 2. Artère centrale de la rétine. 3. Artère ciliaire longue latérale.

Les moyennes sont de 0,56 mm pour le tronc latéral (0,61 mm chez l'homme, 0,53 mm chez la femme) et pour le tronc médial de 0,51 mm (0,57 mm chez l'homme, 0,39 mm chez la femme) (Lang et Kageyama, 1990).

Artère ciliaire longue postérieure médiale et latérale, artères ciliaires courtes postérieures

Les troncs ciliaires longs postérieurs médial et latéral donnent naissance à :

– respectivement une artère ciliaire longue postérieure médiale et latérale, qui va pénétrer dans le globe oculaire et cheminer d'arrière en avant dans l'espace suprachoroïdien pour participer au grand cercle artériel de l'iris ;

– des artères ciliaires courtes postérieures destinées à la vascularisation choroïdienne. Ces artères ciliaires courtes pénètrent autour du nerf optique, Ducourneau sépare ces artères ciliaires courtes en deux groupes, un groupe para-optique formé de quatre à cinq artères restant près du nerf optique et un groupe distal perforant la sclère plus à distance de la papille (Ducourneau et al., 1981).



Fig. 2-8 – Troncs ciliaires longs postérieurs. 1. Muscle droit supérieur. 2. Artère ophtalmique. 3. Tronc ciliaire long latéral. 4. Tronc ciliaire long médial.

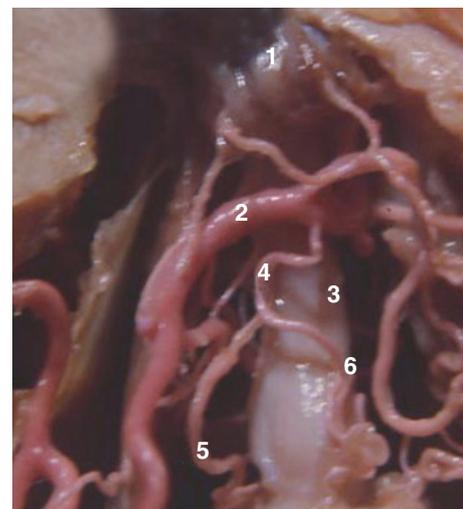


Fig. 2-9 – Troncs ciliaires longs. 1. Muscle droit supérieur. 2. Artère ophtalmique. 3. Nerf optique. 4. Tronc ciliaire unique se divisant en : 5. Tronc ciliaire postérieur médial, et 6. Tronc ciliaire postérieur latéral.

Histologie des artères destinées au globe oculaire

Les artères sont constituées par trois couches concentriques :

- une couche interne, ou intima, formée d'un endothélium reposant sur une membrane basale ;
- une couche médiane, ou média, la plus épaisse, constituée de fibres élastiques, de fibres de collagène et de faisceaux de muscles lisses ;
- une couche externe, l'adventice, formée de tissu conjonctif et de fibroblastes.

En fonction de la taille de l'artère, ces trois couches sont plus ou moins importantes. Ce sont principalement la constitution et l'épaisseur de la média qui varient.

VEINES

Drainage du bulbe oculaire

Le globe oculaire se draine par la veine centrale de la rétine et par quatre veines vortiqueuses.

Veine centrale de la rétine. — Elle quitte le nerf optique à sa face inférieure, en arrière du point de pénétration de l'artère centrale de la rétine. Elle gagne la veine ophtalmique supérieure directement ou en se jetant dans la veine épisclérale postéro-latérale.

Veines vortiqueuses. — Ces quatre veines émergent du globe oculaire en arrière de l'équateur, une par quadrant (supéro-médiale, supéro-latérale, inféro-latérale, inféro-médiale) :

- les deux veines vortiqueuses inférieures se terminent dans les veines épisclérales : les veines épisclérales sont en général au nombre de trois, une médiale et deux latérales, et reçoivent du sang veineux musculaire en provenance des veines vortiqueuses inférieures. Ces trois veines épisclérales s'anastomosent à la partie inférieure du globe oculaire ; elles se terminent dans la veine ophtalmique supérieure ;

- les deux veines vortiqueuses supérieures se terminent dans la veine ophtalmique supérieure.

Ainsi, la *veine ophtalmique supérieure* (fig. 2-10) draine la veine centrale de la rétine et le sang arrivant par les veines vortiqueuses. Cette veine ophtalmique supérieure naît à l'angle supéro-médial de l'orbite, se dirige en dehors et en arrière vers la fissure orbitaire supérieure après avoir traversé le cône fascio-musculaire. Située à l'origine sous la trochlée du muscle oblique supérieur, elle se forme par deux racines, une supérieure, issue des veines frontales, et une inférieure, issue de la veine angulaire. Ces deux racines, qui passent au-dessus et au-dessous du tendon réfléchi du muscle oblique supérieur, se rejoignent 5 à 6 mm en arrière de la trochlée pour former la veine ophtalmique supérieure. Celle-ci présente un premier segment extra-conique puis pénètre dans le cône et chemine sous le muscle droit supérieur, au-dessus de l'artère ophtalmique ; enfin, un nouveau segment extra-conique l'amène au niveau de la fissure orbitaire supérieure où elle se jette dans le sinus caverneux.

Les autres veines ophtalmiques moyenne et inférieure, inconstantes, reçoivent principalement un contingent veineux musculaire.

Un drainage péri-orbitaire vers le système facial est assuré par la veine angulaire qui reçoit principalement la veine orbito-lacrymo-faciale. La veine angulaire se poursuit dans la veine



Fig. 2-10 – *Veine ophtalmique supérieure*. 1. *Veine ophtalmique supérieure*. 2. *Veine lacrymale*. 3. *Nerf optique*.

faciale qui, par le tronc thyro-linguo-facial, rejoint la veine jugulaire interne.

Le sinus caverneux, qui reçoit la veine ophtalmique supérieure, se déverse dans les sinus pétreux supérieur et inférieur et, par eux, dans les sinus sigmoïdes. Au niveau du foramen jugulaire, le sinus sigmoïde devient la veine jugulaire interne. Celle-ci va rejoindre rapidement l'artère carotide interne pour se placer en dehors de cette artère. Elle suivra ensuite l'artère carotide commune, toujours en dehors, avec, dans l'angle dièdre postérieur de ces deux vaisseaux, le nerf vague. L'ensemble veine jugulaire interne, artère carotide interne et nerf vague sont dans la gaine carotidienne. Ces rapports sont ceux décrits déjà pour l'artère carotide interne et l'artère carotide commune.

La veine jugulaire interne se termine en arrière de l'extrémité sternale de la clavicule en s'unissant à la veine sous-clavière pour donner naissance à la veine brachio-céphalique. Les deux veines brachio-céphaliques se réunissent pour former la veine cave supérieure qui ramène le sang veineux au niveau de l'oreillette droite du cœur.

Histologie des veines

Les veines comportent un endothélium reposant sur une membrane basale, entouré par une couche musculaire lisse et une adventice relativement épaisse contenant du collagène.

INNERVATION DES VAISSEAUX À DESTINÉE OCULAIRE

Les artères de la tête et du cou sont richement innervées. Cette innervation dépend du système nerveux autonome, principalement du système nerveux sympathique par le biais de plexus accompagnant les artères carotides commune, interne, externe et vertébrale le long de leur ascension. Des branches de ces plexus accompagnent les différentes collatérales de ces artères, en particulier l'artère ophtalmique et ses branches.

À RETENIR

- ✓ Le globe oculaire est principalement dépendant du réseau artériel de l'artère carotide interne, branche de l'artère carotide commune issue du tronc brachiocéphalique à droite et de l'aorte thoracique à gauche.
- ✓ L'artère carotide interne présente successivement une partie cervicale, pétreuse, caverneuse et cérébrale, pour donner naissance à sa branche collatérale, l'artère ophtalmique.
- ✓ L'artère ophtalmique donne les branches suivantes : les troncs ciliaires longs postérieurs médial et latéral qui donnent chacun naissance aux artères longues et courtes postérieures, les artères ciliaires longues antérieures, les artères du nerf optique, l'artère centrale de la rétine.
- ✓ Le globe oculaire se draine par la veine centrale de la rétine et par des veines vortiqueuses. Ces veines gagnent la veine ophtalmique supérieure, puis les sinus caverneux et sigmoïdes, avant d'atteindre la veine jugulaire interne.
- ✓ La veine jugulaire interne s'unit à la veine sous-clavière pour donner naissance à la veine brachiocéphalique. Les deux veines brachiocéphaliques se réunissent pour former la veine cave supérieure.

CHOROÏDE : CIRCULATION, INNERVATION

AFFÉRENTS ET EFFÉRENTS CHOROÏDIENS

A. Cerulli, E. Carella, L. Iuliano, C. Nucci, G. Carella

La compréhension de la distribution du réseau vasculaire choroïdien est d'importance fondamentale en vue d'analyser les processus pathologiques qui ont une origine dans ce tissu ; ceux-ci peuvent se présenter dans divers secteurs de la choroïde, particulièrement dans la région maculaire où surviennent les pathologies ayant les répercussions fonctionnelles les plus dommageables.

La circulation choroïdienne est indispensable en soutien énergétique de l'épithélium pigmentaire rétinien et aux couches externes de la rétine, mais aussi aux fonctions telles que la dissipation de la chaleur produite par la réaction photochimique rétinienne. Ces propriétés dérivent du flux sanguin élevé dans un réseau d'une architecture vasculaire extrêmement dense.

L'architecture traditionnelle des vaisseaux sanguins est composée, de l'extérieur vers l'intérieur :

- de la couche des grands vaisseaux (couche de Haller) ;
- d'une couche intermédiaire de vaisseaux de moyen calibre (couche de Sattler) ;
- d'une couche interne, la choriocapillaire (ou couche de Ruysch).

Contingent afférent

La choroïde est approvisionnée par les artères ciliaires antérieures et les artères ciliaires longues et courtes postérieures.

Artères ciliaires antérieures

Les artères ciliaires antérieures émergent en nombre de six à huit à partir des branches musculaires de l'artère ophtalmique. Elles suivent les tendons des muscles droits ; en général, il existe deux artères pour chaque tendon. Après avoir fourni des branches conjonctivales et épisclérales, elles perforent la sclère pour arriver à la choroïde au niveau du muscle ciliaire. De là partent huit à douze branches qui se dirigent postérieurement, s'anastomosant aux artères ciliaires longues postérieures.

Les artères ciliaires antérieures participent à la formation du grand cercle artériel de l'iris.

Artères ciliaires postérieures

Les artères ciliaires postérieures, en plus d'être la source principale du flux sanguin de la tête du nerf optique, alimentent la choroïde, du pôle postérieur jusqu'à l'équateur (fig. 2-11, a et b). De plus, les artères ciliaires postérieures alimentent la partie médiale et latérale du corps ciliaire et de l'iris.

Les artères ciliaires postérieures ont leur origine au niveau de l'artère ophtalmique qui se divise en une artère ciliaire postérieure latérale et une médiane.

Avant de pénétrer dans la sclère, ces vaisseaux se divisent chacun en une artère ciliaire longue postérieure et en un nombre variable (sept à dix) d'artères ciliaires courtes postérieures.

Artères ciliaires courtes postérieures

Elles se divisent en para-optiques et distales suivant qu'elles pénètrent dans la sclère à proximité ou à courte distance du nerf optique (fig. 2-11, a et b). Les artères ciliaires courtes postérieures para-optiques contribuent à la vascularisation du nerf optique, de la choroïde péripapillaire et du cercle de Zinn-Haller (Bisantis et Carella, 1998). Les artères ciliaires courtes postérieures distales se dirigent radialement vers l'équateur. Les branches qui pénètrent dans la sclère du côté temporal du nerf optique contribuent à la vascularisation de la région maculaire. Chacune de celles-ci alimente un secteur de la choroïde, qui s'étend généralement du pôle postérieur jusqu'à l'équateur. Chaque secteur alimenté par ces vaisseaux varie considérablement en forme, dimension et localisation. Les différents secteurs, bien que présentant des bords irréguliers, s'entrecroisent comme dans une mosaïque. Des subdivisions ultérieures des artères ciliaires courtes postérieures correspondent à des segments plus petits, de forme et grandeur irrégulières : plus petite est l'artère et plus réduite est la dimension de l'aire alimentée (fig. 2-11b).

Artères ciliaires longues postérieures

Elles pénètrent le globe sur un plan horizontal à 3-4 mm environ du nerf optique, une du côté latéral et une du côté médial. De là, elles s'étendent sur le méridien horizontal le long de l'espace suprachoroïdien jusqu'à l'ora serrata. À ce niveau naissent trois ou quatre ramifications qui se dirigent postérieurement pour alimenter la choriocapillaire jusqu'à l'équateur. Du côté temporal, l'artère ciliaire longue postérieure alimente un secteur triangulaire temporal à la macula, dont l'apex est orienté postérieurement. De plus, chaque artère alimente un petit secteur du corps ciliaire et de l'iris soit du côté médial, soit du côté latéral (Hayreh, 1974a).



Fig. 2-11 – **Choroïde : contingent afférent.** **a.** Système ciliaire péri-optique. **b.** Artères ciliaires courtes postérieures transsclérales (région maculaire). **c.** Ramification en chevron des artères ciliaires postérieures post-sclérales. **d.** Unité choriovasculaire centrée sur l'artériole précapillaire. **e.** Schéma d'une unité choriocapillaire. **f.** Unité choriocapillaire dans la moyenne périphérie. **g.** Artériole précapillaire au centre et afférente au lobule. En périphérie se distinguent les troncs veineux primitifs. **h.** Choriocapillaire maculaire avec un shunt injecté en noir. **i.** Lobule choriocapillaire fovéal. **j.** Gros troncs veineux au premier plan qui surplombent une unité en forme de palme de la choriocapillaire. **k.** Périphérie de la choroïde avec raréfaction lobulaire par unité de surface. **l.** L'ora serrata sépare la riche vascularisation de la choroïde (au-dessous) de celle raréfiée de la pars plana (au-dessus).

| | | | |
|---|---|---|---|
| a | b | c | d |
| e | f | g | h |
| i | j | k | l |

Choriocapillaires

Le réseau des choriocapillaires possède une épaisseur variant entre 10 et 30 μm et d'une densité plus forte au pôle postérieur qu'à la périphérie. La choriocapillaire est constituée d'un réseau dense de capillaires (40 à 60 μm de diamètre) qui permet le passage simultané de deux ou trois érythrocytes sans aucune déformation, particularité qui ne se réalise dans aucun autre système capillaire de l'organisme (fig. 2-11, c et d).

La paroi vasculaire est particulièrement fine, privée de péricytes. Les cellules endothéliales ont de nombreuses fenestrations circulaires, dont le diamètre est d'environ 80 nm. Elles sont situées exclusivement sur les cellules endothéliales en regard de la membrane de Bruch et sont très régulièrement distribuées sur la surface interne du réseau des choriocapillaires. De ce fait, elles permettent le passage de molécules de fluorescéine durant l'angiographie à la fluorescéine.

Les choriocapillaires sont disposés en forme de mosaïque d'unités choriocapillaires, dénommées « lobules ». Leur distribution morphologique a été mise en évidence par des travaux fondés sur l'injection de chromopolymères (Morone *et al.*, 1981 ; Olver, 1990).

Nous avons pu relever comment chaque artériole précapillaire est connectée à une seule unité et se place au centre même de l'unité (fig. 2-11, d à h). Le drainage veineux est garanti par un réseau de veinules post-capillaires qui sont disposées en forme de couronne à la périphérie du lobule (fig. 2-11i). La forme et la grandeur des différents lobules varient dans les diverses régions de la choroïde : polygonale au pôle postérieur, puis en forme de palme et d'éventail jusqu'à la périphérie extrême (fig. 2-11, j et k). En périphérie, l'artère peut être située à la limite du lobule et la veine au centre de celui-ci. On note que l'ora serrata sépare la riche vascularisation de la choroïde de celle raréfiée de la pars plana (fig. 2-11).

Les lobules des choriocapillaires forment des unités fonctionnelles, la partie artérielle des capillaires étant située au centre du lobule et la partie veineuse à la périphérie de chacun de ces lobules (Hayreh, 1974b). Il n'existe que peu d'anastomoses fonctionnelles entre ces choriocapillaires et, par conséquent, un infarctus choroiidien uniforme pourrait survenir (Hayreh, 1983 ; Olver, 1990).

La principale fonction de la choriocapillaire est l'apport d'oxygène et de nutriments pour la rétine externe.

Contingent efférent

Le drainage veineux de la choriocapillaire se réalise substantiellement par quatre (à six) veines vortiqueuses, localisées à l'équateur dans les quatre quadrants. Seul un flux sanguin minime passe par les veines ciliaires antérieures.

Les veinules post-capillaires donnent naissance aux veines efférentes qui confluent au niveau des parties internes de la sclère (fig. 2-12, a à c). Ces vaisseaux convergent à travers une grosse ampoule (1-2 mm de largeur, 4-5 mm de longueur) dans les veines vortiqueuses (fig. 2-12, d à f). À proximité de l'ampoule, les veines présentent un rétrécissement caractéristique. Les veines vortiqueuses émergent au niveau de la sclère, 2-

3 mm postérieurement à l'équateur, plus près du méridien vertical que de l'horizontal, puis se prolongent dans la veine ophtalmique inférieure et supérieure. La première quitte l'orbite par la fente orbitale inférieure, la seconde par la fente supérieure.

Le système veineux de chaque quadrant se draine indépendamment dans une veine vortiqueuse. Le drainage veineux au niveau maculaire peut avoir une distribution asymétrique. Celui-ci suit soit — le plus souvent — une direction préférentielle supéro-temporale, soit une voie inféro-temporale ou supéro-nasale.

La distribution vasculaire par secteur est visible sur la figure 2-12f. Une zone de partage des eaux (*watershead zone*) est visible entre deux territoires vasculaires adjacents.

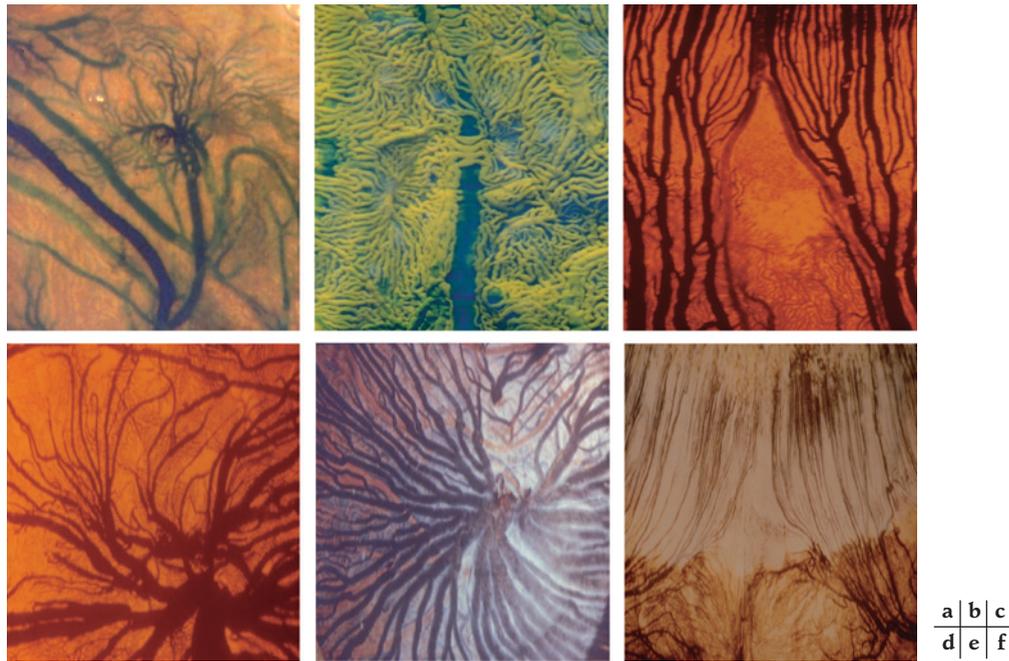


Fig. 2-12 – **Choroïde : contingent efférent.** a. Présence d'une veinule post-capillaire au centre, source primaire du drainage du lobule. b. Tronc veineux vertical qui s'entrevoit à travers le réseau dense de la choriocapillaire. c. Candélabres veineux sectoriels. d. Veine vortiqueuse périphérique centrée sur l'ampoule. e. Réseau d'une veine vortiqueuse : les veines efférentes convergent de façon centripète vers l'ampoule. f. Zone verticale de partage des eaux au centre de l'image entre deux territoires vasculaires adjacents.

À RETENIR

- ✓ L'architecture traditionnelle de la choroïde est composée, de l'extérieur vers l'intérieur, de la couche des grands vaisseaux (couche de Haller), d'une couche intermédiaire de vaisseaux de moyen calibre (couche de Sattler), et d'une couche interne, la choriocapillaire (ou couche de Ruysch).
- ✓ La choroïde est approvisionnée essentiellement par les artères ciliaires longues et courtes postérieures, et les artères ciliaires antérieures.
- ✓ Les choriocapillaires sont disposés en forme de mosaïque d'unités, les lobules.
- ✓ Le lobule est composé d'une artériole précapillaire au centre même de l'unité. Le drainage veineux est garanti par un réseau de veinules post-capillaires qui sont disposées en forme de couronne à la périphérie du lobule.
- ✓ Le drainage veineux de la choriocapillaire s'effectue par les veines efférentes puis par les veines vortiqueuses.

INNERVATION CHOROÏDIENNE : FOCALISATION SUR LES NEURONES INTRINSÈQUES

E. Lütjen-Drecoll, W. Neuhuber

Aspects généraux morphologiques

Morphologie fonctionnelle de la choriocapillaire

La morphologie vasculaire de la choroïde se voit principalement déterminée par le trajet et l'aspect ramifié des quinze à vingt artères ciliaires. À l'intérieur de l'œil, les artères se déplacent à proximité et de manière parallèle les unes par rapport aux autres mais aussi parallèlement à la surface interne de la sclère, créant ainsi la structure principale de la suprachoroïde (couche de Haller).

Les artérioles qui proviennent des artères au sein de la suprachoroïde traversent pratiquement perpendiculairement dans le tissu conjonctif, arrangé de manière non serrée et riche en mélanocytes, vers le stroma de la choroïde (couche de Sattler). Elles irriguent le réseau des choriocapillaires disposé en forme de lobules (fig. 2-13a).

L'endothélium des capillaires est hautement fenestré et se colore de manière intense par marquage de l'anhydrase carbonique (AC) (Lütjen-Drecoll et al., 1985) à l'endroit où leur circonférence fait face à l'épithélium pigmentaire rétinien (Lütjen-Drecoll et al., 1983). L'implication de l'AC dans l'échange ionique et nutritionnel massif entre la choriocapillaire et la rétine, via l'épithélium pigmentaire, n'a pas encore été élucidée.

Les capillaires fenestrés sont perméables aux protéines (Spitznas et Reale, 1975), de sorte qu'une forte pression oncotique existe dans le stroma de la choroïde. La pression oncotique a été évaluée à environ 12 mm Hg dans la choroïde de lapin et pourrait contribuer à la déshydratation de la rétine vers la choroïde (Bill, 1968). De ce fait, il existe un échange intense non seulement entre la choroïde et la rétine mais également entre la rétine et la choroïde.

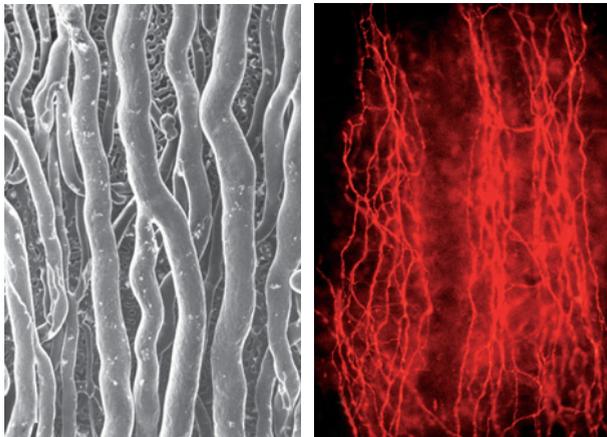


Fig. 2-13 – **Morphologie fonctionnelle de la choriocapillaire.** **a** | **b**
a. Image au microscope électronique d'un moulage de la choroïde de singe, telle qu'elle est visualisée du côté scléral. Des branches des artères ciliaires courtes s'alignent étroitement et parallèlement les unes par rapport aux autres. En dessous, le réseau en forme de mailles formé par la choriocapillaire est visible. **b.** Reconstruction de la choroïde humaine colorée par immunofluorescence de la synthèse de l'oxyde nitrique d'origine neuronale (NOS-1). Les artères choroïdiennes sont densément entremêlées par des fibres nerveuses variqueuses NOS-1-positives.

Les artères choroïdiennes sont richement innervées, alors qu'aucune fibre ni terminaison nerveuse n'ont été observées dans la couche des choriocapillaires.

Réseau contractile dans le stroma choroïdien et la suprachoroïde humains et aviaires

Dans l'œil de l'être humain, la choroïde contient un réseau dense de fibres élastiques. Ce réseau s'étend entre la membrane de Bruch et la paroi adventitielle des artères dans la suprachoroïde. Postérieurement, les fibres élastiques de la choroïde forment un anneau autour du nerf optique. Antérieurement, elles sont en continuité avec le tissu conjonctif situé entre les faisceaux postérieurs du muscle ciliaire. Une partie des tendons postérieurs du muscle ciliaire s'insère dans le réseau élastique de la choroïde (Rohen, 1952) et dans les gaines adventitielles de la pars plana et des vaisseaux choroïdiens (Lütjen-Drecoll et Kaufman, 1979 ; Lütjen-Drecoll, 1982, 1992).

Les tendons élastiques et le réseau élastique choroïdien étant connectés aux fibres élastiques de la paroi des vaisseaux, un déplacement du réseau, durant l'accommodation, pourrait également influencer le diamètre des vaisseaux choroïdiens.

Par l'utilisation de préparations reconstituées et de coupes en série ultrafines, il a été démontré que, chez l'humain, la choroïde renferme un réseau élaboré de cellules étoilées ou fusiformes se colorant par marquage de l'actine α du muscle lisse, mais pas pour la desmine : les cellules musculaires lisses d'origine non vasculaire (CMLNV) (Flugel-Koch et al., 1996). Leurs caractéristiques ultrastructurales les distinguent des cellules des muscles ciliaires. Des processus cytoplasmiques cellulaires sont en contact direct avec les fibres élastiques de la choroïde mais également avec le collagène et les fibres élastiques de la paroi des vaisseaux. De plus, des contacts étroits entre ces cellules et des terminaisons nerveuses se colorant pour le neuropeptide Y (NPY) ont été décrits (May et al., 2004). Ces fibres NPY proviennent probablement des cellules ganglionnaires de la choroïde (cf. *infra*). Les CMLNV sont particulièrement nombreuses dans les quadrants temporaux de la choroïde et dans la région sous-maculaire (Flugel-Koch et al., 1996 ; Poukens et al., 1998).

La signification fonctionnelle de ces cellules contractiles, connectées au réseau élastique de la choroïde, n'est pas encore élucidée. Chez les oiseaux, la présence de CMLNV a été décrite dans la choroïde (Von Wittich, 1855 ; Pagenstecher, 1860). Plus nombreuses et plus différenciées que les cellules visualisées dans les yeux humains, elles sont intensément innervées par des cellules ganglionnaires locales de la choroïde (Schrodl et al., 2000). L'implication des CMLNV a été proposée dans le cadre de la régulation du volume de la choroïde pour l'ajustement de la fovéa chez les oiseaux (Wallman et Winawer, 2004). Il est tentant de spéculer que les CMLNV dans les yeux humains, particulièrement celles qui sont localisées dans la région maculaire, pourraient avoir une fonction similaire.

Innervation de la choroïde

Dans le stroma choroïdien, les artères et les artérioles sont entourées par un dense plexus de fibres nerveuses (fig. 2-13b). Cette innervation autonome de la choroïde des primates suit des voies sympathiques et parasympathiques.

Efférence parasympathique

Contrairement à l'innervation du muscle ciliaire et du sphincter pupillaire, l'efférence parasympathique pour la choroïde ne provient pas du ganglion ciliaire mais du ganglion ptérygopalatin qui reçoit ces efférences d'origine pré-ganglionnaire via le nerf facial (Ruskell,

1970 ; Ruskell, 1971). Cependant, chez les oiseaux, le ganglion ciliaire héberge également, en plus des neurones destinés au segment antérieur de l'œil (neurones ciliaires), des cellules nerveuses innervant la choroïde (neurones choroïdiens) qui sont caractérisés par leur contenu en somatostatine (De Stefano *et al.*, 1993). Les nerfs périsvasculaires parasympathiques sont immunoréactifs pour la synthèse de l'oxyde nitrique d'origine neuronale (NOS-1) et pour le peptide intestinal vasoactif (VIP) (Bergua *et al.*, 1993 ; Yamamoto *et al.*, 1993 ; Flugel-Koch *et al.*, 1994). La stimulation du nerf facial induit une vasodilatation de l'arbre vasculaire choroïdien (Stjernschantz et Bill, 1980 ; Nilsson *et al.*, 1985).

Efférence sympathique

Des neurones sympathiques adrénérgiques d'origine postganglionnaire, à partir du ganglion cervical supérieur, affectent la vasomotricité des vaisseaux choroïdiens.

Cellules ganglionnaires choroïdiennes

Dans la choroïde de l'humain, en plus des nombreuses fibres nerveuses, la présence de cellules ganglionnaires choroïdiennes isolées (CGC) a été rapportée de longue date (Müller, 1859 ; Iwanoff, 1874 ; Lauber, 1936 ; Kurus, 1955 ; Wolter, 1960 ; Fee-ney et Hogan, 1961 ; Castro-Correia, 1967). Les études histochimiques et immuno-histochimiques, effectuées sur des préparations reconstituées, ont permis une classification plus précise et une quantification des CGC. Dans une étude comparative sur des yeux de différents mammifères, il a été démontré que les CGC se trouvaient en plus grand nombre (jusqu'à deux mille par œil chez l'humain) uniquement dans les yeux de primates avec une fovéa centrale bien développée (fig. 2-14) (Flugel-Koch *et al.*, 1994).

Les cellules ganglionnaires se colorent par marquage de la NOS-1 et du VIP (Bergua *et al.*, 1993 ; Flugel-Koch *et al.*, 1994 ; Flugel *et al.*, 1994).

Des CGC ont été découvertes chez plusieurs espèces aviaires également ; leur nombre s'élèverait jusqu'à six mille par œil chez l'oie (Bergua *et al.*, 1996 ; Schroedl *et al.*, 2004). Chez les oiseaux, elles sont dénommées de préférence neurones choroïdiens intrinsèques (NCI) afin d'éviter une confusion avec les neurones choroïdiens du ganglion ciliaire (Schrodl *et al.*, 2000). Les NCI ne sont pas colorés par marquage de la somatostatine, comme le sont les neurones choroïdiens du ganglion ciliaire (Schrodl *et al.*, 2005).

Les quelque deux mille CGC de la choroïde de l'humain ne sont pas réparties de manière régulière au sein du stroma choroïdien mais elles montrent des variations significatives selon les régions. Approximativement 50 % des neurones sont localisés dans la région périfovéale de la choroïde. Les 50 % restants sont répartis de manière irrégulière à travers les autres quadrants. Le nombre de cellules nerveuses diminue vers la périphérie (Flugel-Koch *et al.*, 1994).

Dans les yeux de singe, environ cinq cents CGC, réparties de manière régulière à travers tous les quadrants, ont été dénombrées. Les CGC apparaissent soit isolées soit en groupes de plus de dix cellules. Elles sont souvent adjacentes aux parois des plus grandes artères choroïdiennes et n'ont pas été retrouvées dans la couche des choriocapillaires (fig. 2-15).

Des groupes de CGC sont connectés entre eux par des projections axonales (fig. 2-14) (Schrodl *et al.*, 2003). Par conséquent, les CGC établissent des connexions intrinsèques et forment ainsi un réseau neuronal local, probablement capable d'une activité réflexe autonome comme, typiquement, les ganglions intramuraux du tractus gastro-intestinal (Furness, 2006).

Un petit nombre de CGC, principalement situés à l'intérieur ou adjacents aux nerfs ciliaires longs postérieurs, forment des nerfs post-ganglionnaires qui se dirigent vers le segment antérieur de l'œil puis rejoignent un plexus qui innerve les tissus d'évacuation de l'humeur aqueuse (May *et al.*, 2002).

Dans la partie interne du muscle ciliaire des yeux humains, environ deux mille neurones à NOS-1 et immunoréactifs pour le VIP (VIP-IR) ont également été découverts en plus des CGC (Tamm *et al.*, 1995). Les axones de ces neurones ne rejoignent pas les nerfs périsvasculaires mais innervent la région circulaire du muscle ciliaire. Une implication possible dans la régulation fine de l'accommodation a été présumée (Tamm *et al.*, 1995).

Chez les oiseaux, le nombre de NCI est aussi considérablement élevé. Chez le canard, environ mille neurones par œil ont été trouvés, et l'oie possède jusqu'à six mille NCI par œil (Bergua *et al.*, 1996 ; Schroedl *et al.*, 2004). Chez le poulet, qui sert de modèle important dans l'ophtalmologie expérimentale, la quantité de NCI dépasse les deux mille par œil. Lorsqu'elles sont normalisées en fonction de la taille de l'œil, les densités de NCI chez différentes espèces aviaires

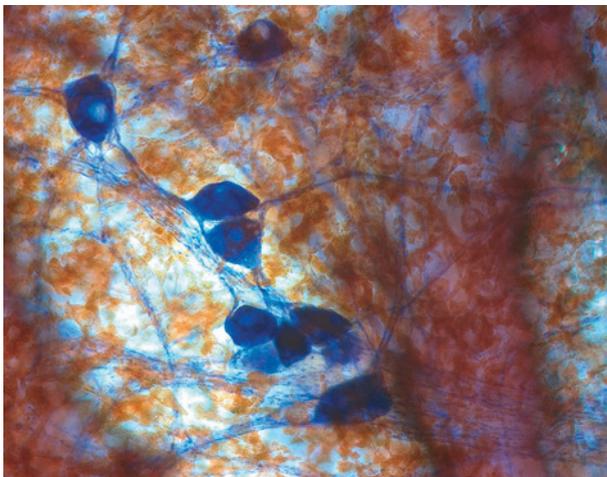


Fig. 2-14 – Préparation reconstituée de la choroïde humaine marquée pour caractériser par histochimie l'activité NADPH-diaphorase (équivalente à la NOS). Les neurones développant le produit de réaction noir bleu sont regroupés et forment de petits ganglions ; ces derniers, interconnectés par des faisceaux d'axones réactifs, forment un réseau neuronal intrinsèque. De nombreuses cellules pigmentées renferment des granules bruns de mélanine.

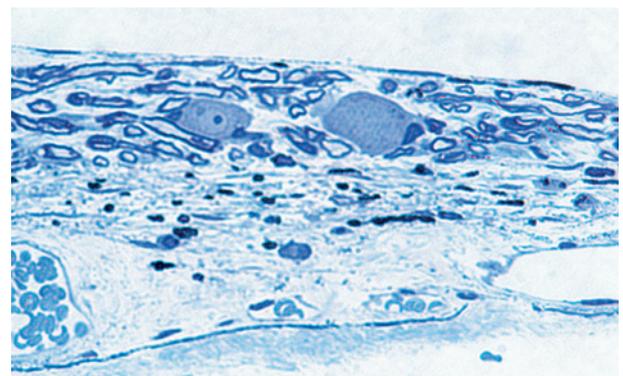


Fig. 2-15 – Coupe semi-fine plastique de choroïde humaine colorée au bleu de méthylène. Le bord de la sclère se situe en haut de l'image. Deux corps cellulaires neuronaux, localisés dans la couche de la suprachoroïde entre les axones myélinisés, sont visibles. Au bas de l'image, la choriocapillaire ne contient ni corps cellulaires neuronaux, ni axones.

varient entre 1,89 et 12,62/mm², valeurs relativement comparables à celles de l'humain (environ 2/mm² ; Schroedl et al., 2004).

Apport des expériences d'immunomarquage et d'électrophysiologie

Le marquage pour la NOS-1 et le VIP ne constitue pas une caractéristique unique des CGC : il est également observé au niveau des neurones du ganglion ptérygopalatin. Par conséquent, la question qui s'est posée est de savoir si les CGC devaient être uniquement considérées comme des neurones délocalisés du ganglion ptérygopalatin. Une classification immuno-histochimique et ultra-structurale supplémentaire a clairement démontré qu'il existe des différences marquées entre les CGC et les cellules du ganglion ptérygopalatin. Les neurones de ce ganglion, en plus de se colorer par marquage de la NOS-1 et du VIP, le font également pour le transporteur vésiculaire de l'acétylcholine (VACHT), ce qui n'est pas le cas pour les CGC. Par ailleurs, approximativement 50 % des CGC se sont révélées immunoréactives pour la calrétinine, environ 5 % pour le NPY et 1,5 % pour la galanine (May et Lutjen-Drecoll, 2004). Les NCI des espèces aviaires partagent largement cet immunomarquage avec les CGC des primates, bien que des différences subtiles existent. Comme les CGC, les NCI ont des propriétés nitrergiques/VIPergiques et sont dépourvus de marqueurs cholinergiques. La plupart d'entre eux se colorent par marquage de la galanine, alors que seulement 30 % des cellules du ganglion ptérygopalatin aviaire sont immunopositives pour ce peptide (Schrodl et al., 2000).

Toutes les CGC ont présenté une juxtaposition de terminaisons NOS-1 et VIP-IR, ce qui démontre l'existence de connexions inter-neuronales intrinsèques ou d'efférences provenant du ganglion ptérygopalatin. De nombreux boutons immunoréactifs pour la calrétinine étaient également présents. Cependant, ces boutons étaient uniquement visualisés au niveau des CGC non immunoréactives à la calrétinine (fig. 2-16). La moitié des CGC étaient entourées par des fibres nerveuses tyrosine hydroxylase (TH)-positives, un tiers d'entre elles montrant une colocalisation avec le transporteur vésiculaire de monoamines 2 (VMAT-2) et certaines avec le VACHT.

Cette constatation indique l'existence d'une *efférence sympathique d'origine post-ganglionnaire*. Au niveau des CGC, il n'a pas été observé de boutons immunoréactifs pour la substance P (SP-IR). Cependant, certaines fibres immunoréactives pour le peptide lié au gène de la calcitonine (CGRP-IR) ont été découvertes étroitement juxtaposées aux CGC, ce qui pourrait démontrer une efférence provenant des

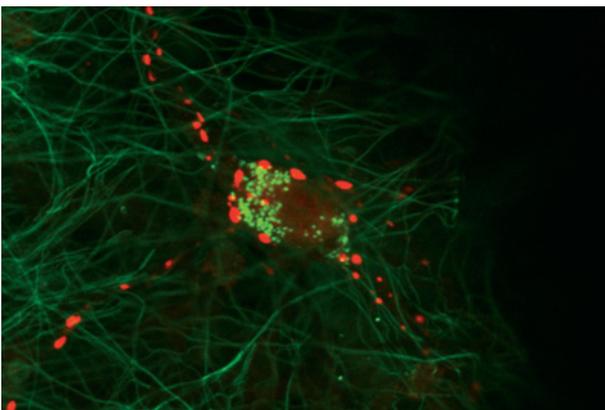


Fig. 2-16 – Péricaryon de la choréïde humaine rempli avec des granules verts de lipofuscine et entouré de varicosités immuno-positives pour la calrétinine. Les fibres du tissu conjonctif du stroma choréïdien montrent une autofluorescence verte.

collatérales sensorielles du nerf trijumeau (Schrodl et al., 2003). Cette caractéristique synaptique a également été visualisée dans les NCI aviaires (Schrodl et al., 2000, 2001a, 2001b). En particulier, des fibres post-ganglionnaires TH/dopamine β-hydroxylase (DBH)-positives et des collatérales du nerf trijumeau CGRP-positives ont été découvertes. Les NCI établissaient des contacts avec des boutons immunoréactifs pour la somatostatine, vraisemblablement dérivés des neurones choroïdiens du ganglion ciliaire, indiquant ainsi l'existence d'une efférence parasympathique post-ganglionnaire à travers la voie des nerfs oculomoteur/ciliaire (Schrodl et al., 2003).

Récemment, les CGC ont pu être visualisées grâce à un colorant vital fluorescent, et leurs propriétés électrophysiologiques déterminées au moyen d'enregistrements intracellulaires (Schrodl et al., 2003). Les neurones démontraient un comportement de décharge phasique lors de la stimulation, mais sans activité spontanée. Lors de l'enregistrement, les neurones étaient remplis avec de la neurobiotine. Des fibres et des boutons neurobiotine-positifs ont été trouvés en relation étroite avec la paroi des artères choroïdiennes ainsi qu'avec les CMLNV. De façon importante, les fibres remplies avec la neurobiotine se situaient en contact avec d'autres CGC, indiquant ainsi la présence d'une connectivité intrinsèque.

Il faudrait insister sur le fait que les caractéristiques de base des CGC, leur immunomarquage et leur connectivité neuronale en particulier, ressemblent fortement, s'ils ne sont pas identiques, aussi bien à ceux des primates supérieurs qu'à ceux des oiseaux. Ainsi, l'œil des oiseaux pourrait fournir un modèle permettant d'étudier la signification fonctionnelle des CGC/NCI.

La connectivité extrinsèque et intrinsèque des CGC/NCI et leurs cibles sont résumées dans la figure 2-17.

Modifications des CGC au niveau d'yeux glaucomeux

Le nombre de CGC se voit fortement diminué, en particulier dans la choréïde qui entoure le nerf optique, sur une série de vingt-cinq yeux humains atteints de glaucome (May et Lutjen-Drecoll, 2004) ; ces observations sont similaires à celles des yeux de singe présentant un glaucome induit expérimentalement (May et al., 1997).

Signification fonctionnelle

La signification fonctionnelle des CGC et de la dense innervation à effet de vasodilatation de l'arbre vasculaire choroïdien n'est pas encore élucidée. Les cibles innervées par les CGC comprennent les artères et les CMLNV attachées au réseau choroïdien élastique et aux parois des artères choroïdiennes.

Ainsi, les CGC pourraient être impliquées dans le contrôle du volume ou dans l'épaisseur de la choréïde et dans le débit sanguin choroïdien.

Des modifications de ces paramètres pourraient également induire des variations de la pression intraoculaire (PIO). Ces suppositions sont également valables pour les neurones du ganglion ptérygopalatin.

Les fibres nerveuses post-ganglionnaires des CGC et les neurones soutiennent vraisemblablement la fonction de vasodilatation du nerf facial. Cependant, il existe aussi des différences entre les CGC et les neurones du ganglion ptérygopalatin qui indiqueraient l'existence d'une fonction plus complexe du système CGC.

Même si les données morphologiques seules ne permettent pas d'avancer une signification fonctionnelle, le type de boutons juxtaposés aux neurones, le marquage immuno-histochimique, l'ultra-structure des neurones et les relations morphologiques entretenues avec leur environnement et avec les cibles des axones fournissent un certain nombre d'indications sur les possibles fonctions du système ganglionnaire choroïdien.

Régulation du volume

Les CGC sont entourées par un certain nombre de contacts synaptiques VACHT-IR-positifs, qui proviennent vraisemblablement du ganglion ciliaire (May *et al.*, 2004). Nous présumons que les fibres post-ganglionnaires du ganglion responsable de l'innervation des cellules du muscle ciliaire pour l'accommodation innervent, de manière concomitante, les CGC via leurs collatérales.

Ainsi, lorsque la forme du système musculaire choroïdien élastique se modifie, du fait de la contraction du muscle ciliaire, le volume de la choroïde peut être modulé en conséquence afin de maintenir en place la fovéa lors de l'accommodation.

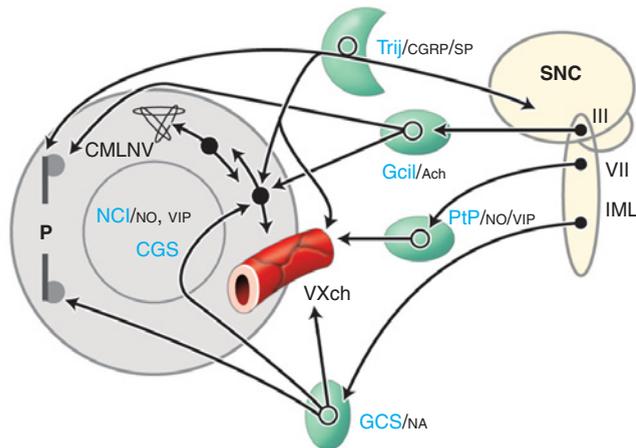


Fig. 2-17 – Diagramme récapitulatif de la connectivité intrinsèque et extrinsèque et des cibles des neurones choroïdiens intrinsèques (NCI)/des cellules ganglionnaires choroïdiennes (CGC) (cercles noirs pleins). Les NCI innervent les vaisseaux sanguins de la choroïde et les cellules musculaires lisses d'origine non vasculaire (CMLNV), en utilisant l'oxyde nitrique (NO) et le peptide intestinal vasoactif (VIP) comme transmetteurs. À leur tour, ils sont la cible des neurones sympathiques adrénérergiques situés dans le ganglion cervical supérieur (GCS), par des neurones cholinergiques du ganglion ciliaire (GCil), par des collatérales de neurones sensitifs peptidergiques du ganglion trijumeau semi-lunaire (Trij) et par des connexions interneuronales intrinsèques ou d'efférences provenant du ganglion ptérygopalatin (PtP). VXch, vaisseaux choroïdiens ; ACh, acétylcholine ; CGRP, Calcitonin Gene-Related Peptide, peptide lié au gène de la calcitonine ; SP, substance P ; SNC, système nerveux central ; NA, noradrénaline ; P, pupille ; PtP, ganglion ptérygopalatin ; III, noyau d'Edinger-Westphal du nerf oculomoteur ; VII, noyau salivaire supérieur du nerf facial ; IML, noyau intermédiaire-latéral.

Influence du système nerveux sympathique sur l'effet de vasoconstriction

De nombreux boutons sont présents au niveau des CGC marquées pour le NPY, la TH et le VMAT-2. Les boutons TH/VMAT-2-IR proviennent vraisemblablement du ganglion cervical supérieur. Ce type d'apports synaptiques originaires du système nerveux sympathique, également trouvé dans la choroïde de canard (Schrodl *et al.*, 2001a), pourrait restreindre fonctionnellement — via l'activation des CGC nitreurgiques vasodilatatrices — l'effet vasoconstricteur des fibres nerveuses sympathiques qui innervent les artères choroïdiennes.

Réflexes précentraux

De manière similaire aux NCI des oiseaux (Schrodl *et al.*, 2001a), les CGC dans les yeux humains sont reliées par des fibres CGRP-positives qui représentent, le plus probablement, des collatérales des neurones afférents primaires du nerf trijumeau (Schrodl *et al.*, 2003). Des collatérales d'afférences primaires peptidergiques à petit calibre relie aussi des neurones dans d'autres ganglions autonomes, tels le sphéno- ou ptérygopalatin (Suzuki *et al.*, 1989), le prévertébral (Matthews *et al.*, 1987) et l'entérique (Mazzia et Clerc, 1997).

Les CGC sont utiles en tant que liens dans la régulation des réflexes précentraux, comme les fonctions gastro-intestinales et vasculaires. Ces réflexes précentraux pourraient éventuellement survenir aussi dans la choroïde et les NCI/CGC seraient capables de former le bras efférent de tels réflexes.

Fonction mécanosensorielle

L'ultrastructure des CGC montre certaines spécialisations caractéristiques de celles qui sont visibles dans les neurones entériques de l'intestin et de la vésicule biliaire (Gabella, 1982 ; Cornbrooks *et al.*, 1992), mais pas dans les autres ganglions du système autonome. Il existe des données électrophysiologiques montrant que les neurones entériques sont eux-mêmes mécanosensitifs (Wood, 1987 ; Kunze *et al.*, 2000). Il serait tentant de spéculer que les CGC utilisent une fonction mécanosensorielle similaire. Ceci est soutenu par la découverte de calcitonine (présente dans approximativement 50 % des CGC) au niveau des neurones afférents mécanosensitifs à bas seuil de diverses espèces (May *et al.*, 2004).

Dans les cas de pathologie glaucomateuse, il existe une diminution significative du nombre de cellules ganglionnaires choroïdiennes (May et Lutjen-Drecoll, 2004). Par conséquent, nous déduisons qu'une augmentation de la PIO contribue à la physiopathologie de la dégénérescence des cellules ganglionnaires de la choroïde dans des yeux glaucomateux. Les mécanismes survenant dans la neuropathie glaucomateuse doivent encore être éclaircis.

À RETENIR

- ✓ Les artères et les artéioles choroïdiennes reçoivent une innervation autonome par des voies sympathiques et parasymphiques. L'efférence parasymphatique, en direction de la choroïde, provient du ganglion ptérygopalatin et les neurones sympathiques adrénérergiques sont situés dans le ganglion cervical supérieur.
- ✓ Des neurones choroïdiens intrinsèques (NCI) ou cellules ganglionnaires choroïdiennes (CGC) innervent les vaisseaux sanguins de la choroïde et les cellules musculaires lisses d'origine non vasculaire (CMLNV), en utilisant le NO et le VIP comme transmetteurs.
- ✓ Les NCI/CGC sont la cible des neurones sympathiques adrénérergiques situés dans le ganglion cervical supérieur, des neurones cholinergiques du ganglion ciliaire, des collatérales de neurones sensitifs peptidergiques du ganglion trijumeau semi-lunaire, et des connexions interneuronales intrinsèques ou d'efférences provenant du ganglion ptérygopalatin.
- ✓ L'innervation dense de l'arbre vasculaire choroïdien pourrait être impliquée dans le contrôle du débit sanguin choroïdien, du volume ou de l'épaisseur de la choroïde, des réflexes précentraux et des fonctions mécanosensorielles.

CIRCULATION RÉTINIENNE

C. J. Pournaras, T. Bek, E. Rungger-Brändle

Chez les mammifères inférieurs, la rétine est pratiquement non vascularisée, le réseau vasculaire rétinien étant limité au voisinage immédiat du nerf optique. Le reste de la rétine est dépourvu de vaisseaux et dépend, pour ses besoins énergétiques, de la circulation choroïdienne. Chez les mammifères supérieurs, notamment chez l'homme et la plupart des primates, la rétine est vascularisée jusqu'à l'ora serrata. La rétine ne possède pas de vaisseaux lymphatiques.

RÉSEAU ARTÉRIEL

La vascularisation rétinienne émerge de l'artère centrale (0,2 mm de diamètre), branche de l'artère ophtalmique, et aboutit au réseau artériel rétinien. L'artère centrale longe la face externe du nerf optique et traverse, dans la portion inféro-médiale, la dure-mère et l'arachnoïde à 10 mm \pm 5 mm postérieurement au globe oculaire, puis chemine dans l'espace sous-arachnoïdien. Après avoir gagné le centre du nerf optique, 2 à 3 mm en arrière du globe, l'artère centrale chemine conjointement avec la veine centrale et quelques fibres sympathiques.

Suite au passage de la lame criblée à travers un orifice étroit, susceptible de générer une pathologie occlusive, l'artère centrale apparaît à l'intérieur du globe au centre de la papille où elle se divise en une branche supérieure et une branche inférieure de 100 μ m de diamètre environ.

Chacune de ces branches se subdivise en une artère temporale et nasale ; ces dernières se séparent en artères secondaires (artéριοles) et se distribuent dans les quadrants correspondants de la rétine (fig. 2-18a), bien qu'exceptionnellement des artéριοles dans les quadrants temporaux s'entrecroisent (fig. 2-18b). Toutefois, la distribution et le nombre des branches primaires et secondaires peuvent être très variables (fig. 2-18c).

Dans environ 25 % des yeux, une artère ciliorétinienne irrigue une portion du territoire temporal à la papille. Elle constitue une connexion anastomotique de moindre importance entre les circulations rétinienne et choroïdienne (Hayreh, 1963) (fig. 2-18d).

La rétine possède un réseau artériel terminal exempt d'anastomoses entre les artéριοles et, par conséquent, sans possibilité de suppléance artérielle en cas d'occlusion.

Les artères et les veines rétinienne se divisent par ramifications dichotomiques et par embranchements latéraux (fig. 2-19). La branche terminale des artéριοles de plus petit calibre se sépare du vaisseau principal pratiquement à angle droit. Les artères et veines secondaires sont localisées au niveau de la couche des cellules ganglionnaires proche de la membrane limitante interne. D'autres artères secondaires mènent aux réseaux capillaires plus profonds dans la rétine, à savoir aux couches nucléaire interne et plexiforme externe.

La couche des photorécepteurs n'est pas vascularisée. Ces cellules reçoivent leur apport métabolique exclusivement de la choroïde.

En traversant la lame criblée, les artères rétinienne perdent leur couche élastique.

L'intima consiste en une couche de cellules endothéliales orientées en direction longitudinale du vaisseau. Leur face abluminale est recouverte d'une lame basale.

La média est constituée de plusieurs couches de cellules musculaires lisses, disposées principalement de façon circulaire. Ces cellules sont riches en microfilaments qui leur confèrent une contractilité élaborée. À proximité de la papille, la paroi artérielle comporte cinq à sept couches de cellules musculaires lisses, se réduisant à deux ou

trois au niveau de l'équateur et à une ou deux en périphérie rétinienne. Les cellules musculaires lisses sont entourées par une lame basale qui contient une quantité croissante de collagène en direction de l'adventice (Hogan et Feeney, 1963).

Dès qu'elle traverse la lame criblée, la partie intraoculaire de l'artère centrale est dépourvue de couche élastique. Pour cette raison structurale, certaines pathologies, telles que l'athérome et la maladie de Horton, touchant les artères périphériques peuvent affecter le trajet artériel extraoculaire le long du nerf optique et entraîner, à cet endroit, une occlusion partielle ou complète. En revanche, la partie intraoculaire de l'artère centrale représente une cible directe d'un embolie issu, entre autres, d'une valve aortique ou d'une plaque d'athérome carotidien.

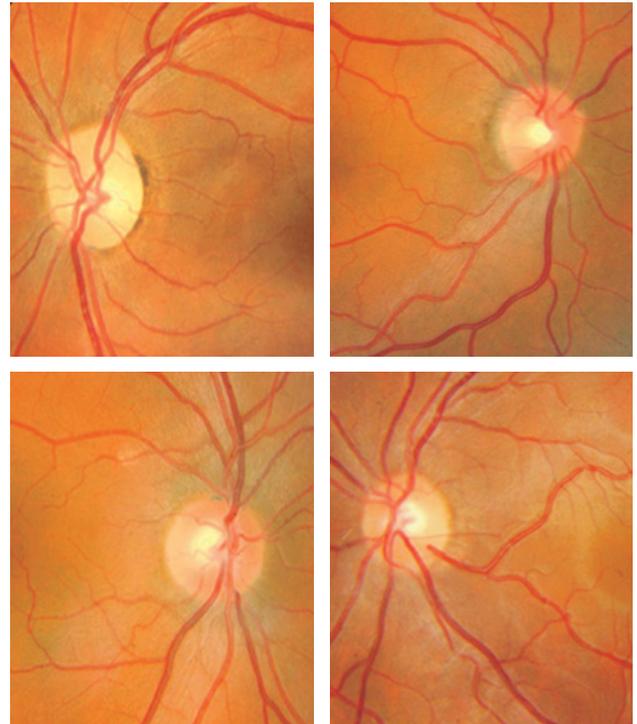


Fig. 2-18 – Réseau artériel rétinien. a. Distribution normale du réseau artériel : l'artère centrale de la rétine donne naissance à une branche supérieure et une branche inférieure, chacune d'elles se subdivisant en une branche temporale et une branche nasale. b. Branche secondaire de l'artère temporale inférieure irriguant le territoire maculaire supérieur. c. Multiples subdivisions des branches supérieure et inférieure. d. Artère ciliorétinienne à distribution péri-fovéale.

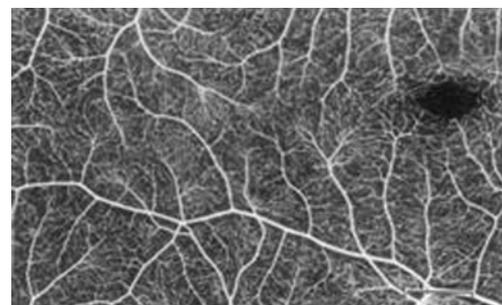


Fig. 2-19 – Les artères et veines rétinienne se divisent par ramifications dichotomiques et par embranchements latéraux. (Bek et al., Acta Ophthalmol. Scand, 1993. Avec l'autorisation de l'éditeur.)

L'adventice est une matrice extracellulaire riche en collagène et fibres élastiques. Mis à part quelques axones non myélinisés, elle est acellulaire. Par conséquent, la paroi vasculaire est en contact étroit avec les processus des cellules gliales, à savoir les astrocytes et les cellules de Müller, formant la glie limitante. Cette gaine gliale joue un rôle de support structural et trophique pour les cellules vasculaires, contribuant ainsi au maintien de l'intégrité (Zhang et Stone, 1997) et de l'étanchéité des vaisseaux. Les vaisseaux localisés à proximité de la membrane limitante interne sont principalement entourés d'astrocytes (Rungger-Brandle et al., 1993) (fig. 2-20 et 2-21 ; et cf. *infra* « Barrières hémato-oculaires »).

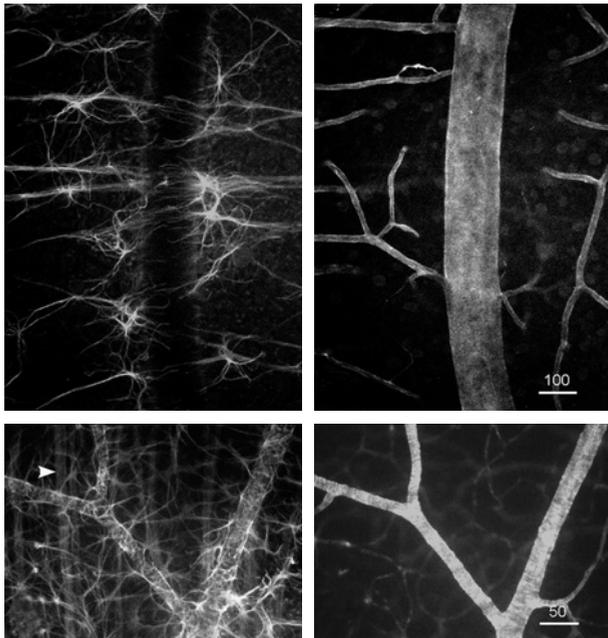


Fig. 2-20 – Les astrocytes engainent les vaisseaux dans la rétine interne. a. et b. Rétine du chat (barre : 100 µm). c. et d. Rétine centrale du rat (barre : 50 µm). Préparations de face et en double coloration par immunofluorescence indirecte. a. et c. Mise en évidence des astrocytes par un anticorps contre le GFAP (glial fibrillary acidic protein). b. et d. Mise en évidence du réseau vasculaire par un anticorps soit contre le collagène IV (b), soit contre l'actine α des cellules musculaires lisses (d). Dans la rétine centrale du rat, la distribution astrocytaire montre la richesse des structures gliales entourant les grands et les petits vaisseaux. Au contraire, dans la rétine du chat, les processus astrocytaires entourent seulement les grands vaisseaux. À noter que le GFAP colore également des filaments gliaux accompagnant les axones des cellules ganglionnaires (tête de flèche, c).

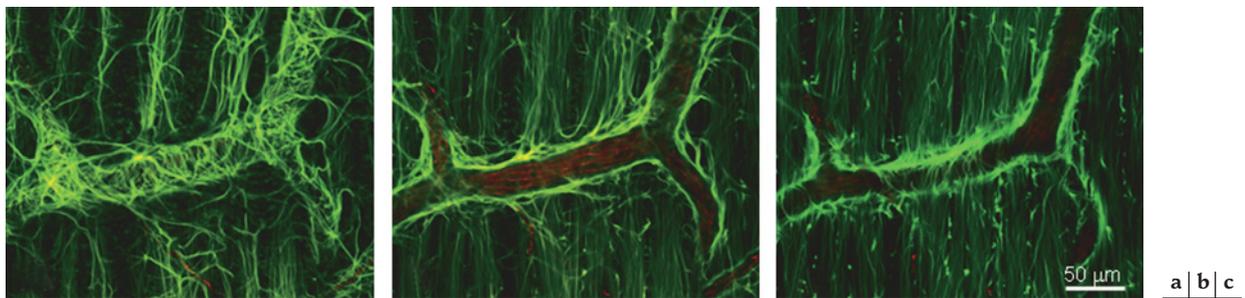


Fig. 2-21 – Distribution des structures astrocytaires dans la rétine interne du porc miniature. Double coloration par immunofluorescence indirecte pour le GFAP (astrocytes, vert) et l'occludine (jonctions serrées de l'endothélium vasculaire, rouge). Préparation de face vue en microscopie confocale. Coupes optiques individuelles. a. Aspect vitréen de la gaine astrocytaire. b. Association étroite de la glie à la paroi vasculaire. c. Aspect rétinien avec engainement astrocytaire moins important. (Barre : 50 µm.)

Chez certains animaux, des anneaux précapillaires ont été observés au niveau des ramifications par embranchements latéraux des artérioles. Cependant, chez l'humain, il n'existe aucune évidence de structures musculaires ou élastiques au niveau des bifurcations qui pourraient correspondre à la présence de tels anneaux (Henkind et de Oliveira, 1968).

RÉSEAU VEINEUX

D'une certaine manière, le système veineux suit l'arrangement artériolaire. Les veines rétinienne accompagnent les artères en se croisant par endroits. Elles convergent dans la région péripapillaire formant la veine centrale de la rétine. Celle-ci possède un diamètre d'environ 200 µm. En quittant le globe, la veine centrale traverse le nerf optique, drainant le sang dans la veine ophtalmique, puis le sinus caverneux.

La structure de la paroi veineuse, similaire à la paroi artérielle, est formée d'une seule couche de cellules endothéliales dont la face abluminale est recouverte d'une lame basale. Les cellules musculaires lisses de la média veineuse sont moins abondantes et contiennent des faisceaux de microfilaments plus fins. La matrice extracellulaire est riche en fibres élastiques. La veine est entourée d'une adventice qui, au niveau des croisements artérioveineux, est commune à celle de l'artère. Dans la rétine interne, l'adventice fusionne avec la membrane limitante interne.

Ces rapports anatomiques étroits entre les veines et les artères rétinienne représentent un risque d'occlusion, aussi bien au niveau des croisements artérioveineux intrarétiniens qu'au niveau du trajet commun de ces vaisseaux le long du nerf optique. Un flux sanguin ralenti se manifeste par l'aspect veineux moniliforme (en « chapelet de saucisses »). Cette déformation se retrouve, entre autres, lors d'une rétinopathie diabétique, d'une ischémie carotidienne, au cours des syndromes d'hyperviscosité ou lors d'une occlusion veineuse.

Les vaisseaux terminaux, à savoir les artérioles précapillaires et les veinules post-capillaires, sont contigus au lit capillaire. Bien qu'il n'existe pas de shunts artérioveineux au niveau de la rétine normale, les artérioles terminales et les veinules situées autour de la fovéa (Bek et Jensen, 1993) et à la périphérie rétinienne sont reliées par des capillaires anastomotiques (fig. 2-22).

Au niveau des sites de croisement artérioveineux, les vaisseaux les plus profonds parviennent jusqu'à la couche plexiforme externe ou la couche nucléaire externe (Wise et al., 1975).

RÉSEAU CAPILLAIRE

Les capillaires bourgeonnent à partir des artérioles, formant des tubules de 5 à 6 µm de diamètre. Les réseaux capillaires s'organi-

sent en trois couches ; la première se situe à la surface interne de la rétine dans la couche des cellules ganglionnaires, distribuée essentiellement le long des vaisseaux temporaux. Les deux autres couches sont interconnectées et réparties, l'une dans la couche nucléaire interne et l'autre au niveau de la couche plexiforme externe (fig. 2-23) (Henkind, 1967 ; Wise et al., 1975 ; Bek et Jensen, 1993). Dans la zone périfovéolaire et à la périphérie rétinienne, les capillaires sont disposés en une seule couche.

Absent de la zone fovéolaire, c'est au niveau de la macula que le réseau capillaire est le plus dense. Les capillaires périfovéolaires anastomotiques connectent les artérioles terminales aux veinules, laissant une région avasculaire de 400 à 500 µm de diamètre.

L'approvisionnement de la fovéa en nutriments et en oxygène dépend donc entièrement de la choriocapillaire. Cette particularité permet aux photorécepteurs de la zone centrale de la rétine de recevoir la lumière directement, sans risque de diffusion par des structures non neuronales. De façon exceptionnelle, des capillaires peuvent cependant traverser la zone fovéolaire.

À proximité immédiate de la paroi artériolaire se trouve une zone libre de capillaires. Ceci est lié à l'absence de développement dans un territoire où la pression d'oxygène est élevée en raison de sa diffusion depuis les artères primaires et secondaires (fig. 2-24).

Vers l'extrême périphérie de la rétine, le réseau capillaire se réduit à une seule couche, formant de larges mailles, et s'arrête en laissant une zone avasculaire de 1,5 mm derrière la partie postérieure des bords de l'ora serrata.

Le réseau des capillaires radiaires, issus des artérioles précapillaires intrarétiniennes, s'étend autour du disque optique et le long des vaisseaux temporaux supérieurs et inférieurs sur un trajet arciforme le long des fibres nerveuses. Il est très faiblement anastomotique (Henkind, 1967 ; Henkind et de Oliveira, 1967 ; Bek et Jensen, 1993) (fig. 2-25).

La structure des capillaires est traitée en détail dans la section « Barrières hémato-oculaires ». En bref, la paroi des capillaires se compose de trois éléments structuraux : les cellules endothéliales, les péricytes et la membrane basale. Les cellules endothéliales sont orientées le long de l'axe du capillaire. Leurs noyaux protrudent dans la lumière du vaisseau (cf. fig. 2-41b). Les cellules avoisinantes sont reliées par des complexes jonctionnels contenant des jonctions serrées (Shakib et Cunha-Vaz, 1966). La couche des cellules endothéliales est séparée des péricytes par une lame basale. Les péricytes forment une couche discontinue ; ils sont contractiles (Haefliger et al., 1994 ; Peppiatt et al., 2006) et exercent un contrôle local sur le flux sanguin (Funk, 1997 ; Puro, 2007). Le rapport cellules endothéliales/péricytes dans une rétine normale est de 1:1.

INNERVATION DES VAISSEaux RÉTINIENS

Une distribution dense des nerfs autonomes vasoactifs au niveau des vaisseaux de la choroïde, mais non pas au niveau de la rétine, a été mise en évidence par des études histologiques et immuno-histochimiques. Les nerfs sympathiques, provenant du ganglion sympathique cervical supérieur, sont distribués sur le lit vasculaire de la choroïde et l'artère centrale de la rétine jusqu'à la lame criblée (Ehinger, 1966 ; Laties, 1967).

Les vaisseaux rétiniens sont dépourvus d'innervation par le système nerveux autonome. Cependant, des récepteurs α- et β-adrénergiques (Denis et Elena, 1989) et des récepteurs pour l'angiotensine II (Ferrari-Dileo et al., 1987) ont été identifiés dans la tête du nerf optique et au niveau des fibres axonales rétiniennes. Leur signification fonctionnelle n'est par définie.

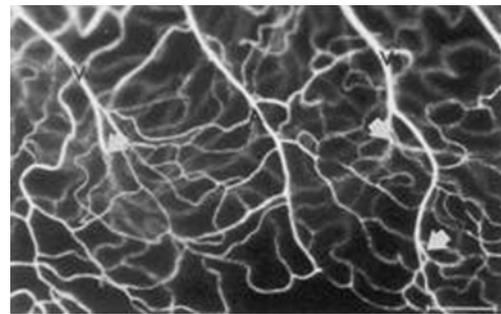


Fig. 2-22 – **Capillaires anastomotiques connectant les artérioles (A) aux veinules (V) périfovéolaires.** Notez les vaisseaux anastomotiques entre le réseau capillaire profond et les veinules (têtes de flèches). (Bek et al., Acta Ophthalmol Scand, 1993. Avec l'autorisation de l'éditeur.)

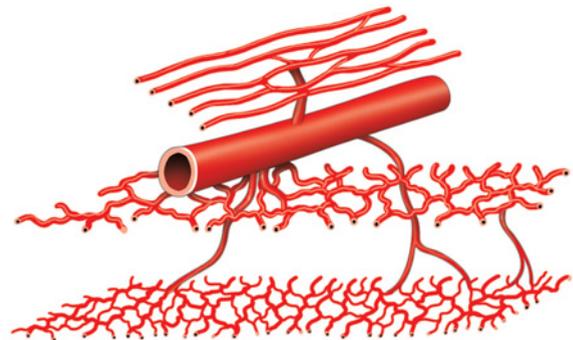


Fig. 2-23 – **Représentation schématisque des réseaux capillaires rétiniens, en trois couches.**

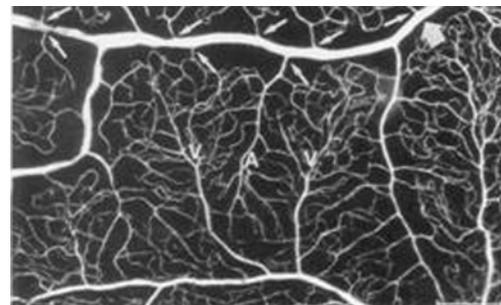


Fig. 2-24 – **Zone libre de capillaires à proximité immédiate de la paroi artériolaire (flèches).** Branches artériolaires émergent à angle droit de l'artériole principale. (Bek et al., Acta Ophthalmol Scand, 1993. Avec l'autorisation de l'éditeur.)

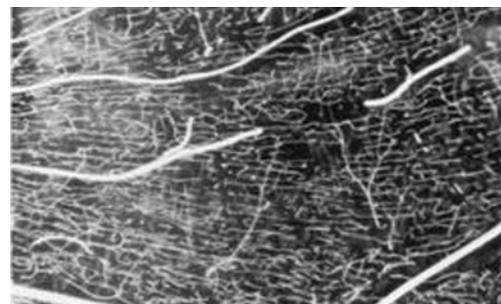


Fig. 2-25 – **Capillaires radiaires péripapillaires le long des gros vaisseaux rétiniens.** Le réseau est faiblement anastomotique. Les interruptions du trajet des vaisseaux sont un artefact de la préparation. (Bek et al., Acta Ophthalmol Scand, 1993. Avec l'autorisation de l'éditeur.)

À RETENIR

- ✓ La vascularisation rétinienne émerge de l'artère centrale et aboutit au réseau artériel rétinien. Elle est ensuite répartie en trois couches capillaires dans la rétine interne.
- ✓ L'une des trois couches est distribuée dans la couche des cellules ganglionnaires, essentiellement au niveau péripapillaire et le long des vaisseaux temporaux. Les deux autres couches sont interconnectées et se répartissent, l'une dans la couche nucléaire interne et l'autre au niveau de la couche plexiforme externe.
- ✓ Dans la zone périfovéolaire et à la périphérie rétinienne, les capillaires sont disposés en une seule couche.
- ✓ Le système veineux suit l'arrangement artériolaire. Les veines rétinienne accompagnent les artères en se croisant par endroits. La veine est entourée d'une adventice qui, au niveau des croisements artérioveineux, est commune à celle de l'artère.
- ✓ La paroi des artéiololes est en contact étroit avec les processus des cellules gliales, telles que les astrocytes et les cellules de Müller. La gaine gliale joue un rôle de support structural et trophique pour les cellules vasculaires, contribuant ainsi au maintien de l'intégrité, de l'étanchéité et de la vasomotricité des vaisseaux.
- ✓ Dès qu'elles traversent la lame criblée, l'artère centrale et les artères rétinienne sont dépourvues de couche élastique ; pour cette raison structurale, les pathologies pariétales touchant les artères périphériques ne peuvent affecter que le secteur artériel extraoculaire.

CIRCULATION DU NERF OPTIQUE ET DE LA RÉGION PÉRI-OPTIQUE

J. Olver

Une connaissance de l'anatomie microvasculaire normale de l'œil humain fournit une base pour la compréhension de l'hémodynamique et de la physiopathologie de la circulation oculaire ; celle au niveau de la tête du nerf optique et de la région péri-optique est une parmi les quatre circulations oculaires importantes. Certaines pathologies systémiques, telles que l'hypertension, le diabète, l'ischémie, les vascularites, des pathologies locales comme les œdèmes papillaires, le glaucome à angle ouvert primaire, et des agents pharmacologiques — bêtabloquants, sympathomimétiques — peuvent affecter la circulation du nerf optique antérieur et menacer la vue (Hayreh, 1995 ; Hayreh et al., 1998).

D'un point de vue historique, la circulation du nerf optique antérieur a été étudiée *in vitro* au moyen de diverses techniques :

- dissection microscopique ;
- coupes histologiques en série avec ou sans injection de colorant ;
- préparations par digestion enzymatique ;
- moulages microvasculaires.

L'arbre vasculaire du nerf optique antérieur est complexe et des techniques utilisant des coupes histologiques en série ou l'injection de colorant ne permettent pas d'étudier pleinement la microvasculature. Les techniques de moulages rigides permettent une meilleure observation tridimensionnelle de l'architecture des vaisseaux. Celle-ci a été réalisée par microscopie électronique à balayage sur des moulages vasculaires de l'œil humain en méthacrylate de méthyle (Ojima, 1977 ; Olver et McCartney, 1989).

Il est particulièrement important d'examiner l'architecture des vaisseaux au niveau du nerf optique antérieur des yeux humains, du fait qu'ils diffèrent même de ceux d'espèces voisines, telles que les primates (Anderson et Braverman, 1976 ; Ojima, 1977 ; Risco et al., 1981).

Concernant l'arbre vasculaire du nerf optique antérieur, plusieurs controverses persistent sur la présence du cercle de Haller et de Zinn, la contribution de la choroïde vers la tête du nerf optique, et l'irrigation sanguine de la région prélaminaire.

APPORT DES ARTÈRES CILIAIRES COURTES POSTÉRIEURES

Les artères ciliaires courtes postérieures (ACCP) sont regroupées en temporal et médial de chaque côté du nerf optique, comprenant entre cinq et dix artères par groupe (fig. 2-26). Au sein de chaque groupe de vaisseaux, la plupart des ACCP transpercent la sclère à angle droit afin d'approvisionner de manière centrifuge la choroïde par des artères choroïdiennes.

Au sein de chaque groupe, il est possible de distinguer de nombreuses ACCP distales (ACCP-D), situées vers l'avant et loin du nerf optique, et une seule artère ciliaire courte postérieure paraoptique (ACCP-PO) plus à proximité du nerf optique.

Cette différenciation devient plus évidente pour les ACCP temporales, là où un écart distinct est visible entre l'ACCP-PO et les ACCP-D (fig. 2-26). Les ACCP-D se déplacent antérieurement, comme l'artère ciliaire longue postérieure (ACLPL).

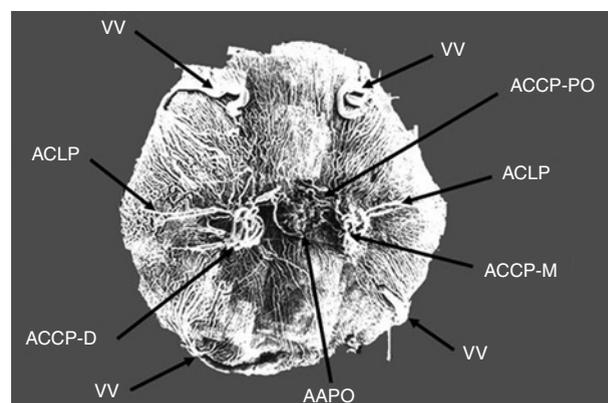


Fig. 2-26 – Montage de microphotographies en microscopie à balayage montrant une vue postérieure du globe oculaire et des groupes de vaisseaux ciliaires dans un œil humain. On observe les groupes de vaisseaux ciliaires courts postérieurs temporaux et médiaux ainsi que les vaisseaux ciliaires longs postérieurs. Par ailleurs, les quatre branches des veines vorticeuses sont visibles. VV, veines vorticeuses ; ACCP-D, artères ciliaires courtes postérieures distales ; ACCP-M, artères ciliaires courtes postérieures médiales ; ACLP, artères ciliaires longues postérieures ; ACCP-PO, artères ciliaires courtes postérieures paraoptiques ; AAPO, anastomoses artériolaires péri-optiques.

Les ACCP-PO se déplacent de manière centripète en direction du nerf optique et forment des anastomoses artériolaires péri-optiques supérieures et inférieures (AAPO), habituellement connues sous le nom de cercle de Haller et de Zinn (fig. 2-27).

Les AAPO possèdent trois types de ramifications qui se dirigent vers le nerf optique antérieur et la région péri-optique :

- les artérolas piales, vers la région rétrolaminaire ;
- les artérolas centripètes directes, vers la région laminaire ;
- les artérolas choroïdiennes récurrentes, vers la région prélaminaire et les secteurs supérieur et inférieur de la choroïde péripapillaire.

Le nerf optique antérieur est potentiellement vulnérable à l'ischémie, du fait qu'un seul vaisseau provenant de chaque groupe des ACCP — soit une ACCP-PO temporale et une médiale — se déplace de manière centripète et forme le cercle de Haller et de Zinn (Olver et al., 1994).



Fig. 2-27 – Les anastomoses des artères ciliaires courtes postérieures para-optiques (ACCP-PO) temporale et nasale s'anastomosent entre elles autour du nerf optique, formant des anastomoses artériolaires péri-optiques (AAPO) supérieures et inférieures. On observe également la section de l'artère centrale et de la veine centrale de la rétine au milieu du réseau capillaire du nerf optique. (Barre : 600 µm.)

CERCLE DE HALLER ET DE ZINN

L'observation des AAPO est fréquente chez les yeux humains, avec une certaine variabilité anatomique. Olver et al. (1994) rapportent que, dans quinze sur dix-huit yeux (84 %), elles sont alimentées par les ACCP-PO temporale et médiale. Dans l'un des moulages, une ACCP-PO supérieure supplémentaire les approvisionnait. Dans deux des moulages (11 %), une seule ACCP-PO temporale alimentait la totalité des AAPO (fig. 2-27). Un cercle de Haller et de Zinn complet, par anastomoses entre les ACCP-PO et les AAPO supérieure et inférieure, était présent dans quatorze moulages (77 %). Dans six moulages, les anastomoses, bien que complètes, présentaient des portions réduites, aussi bien au niveau des AAPO supérieure qu'inférieure. Dans quatre moulages (22 %), il existait une anastomose partielle, représentant soit une rupture liée à la préparation soit une discontinuité réelle (Olver et al., 1994).

D'autres études utilisant des moulages de méthacrylate de méthyle ont également confirmé l'existence du cercle artériolaire

autour du nerf optique antérieur (Fryczkowski et al., 1984 ; Zaho et Li, 1987 ; Onda et al., 1995).

Ce secteur anastomotique est en partie intra-scléral et, par conséquent, pas toujours détecté en microdissection. En revanche, la technique des moulages permet la dissolution de tout tissu périvasculaire et permet une observation tridimensionnelle des moulages microvasculaires sous microscope électronique à balayage. Les anastomoses ressemblent au cercle de Haller et de Zinn décrit en 1755 (Zinn, 1755).

Les AAPO étaient présentes, parfois incomplètes, dans tous les spécimens des yeux humains observés. La morphologie de l'arbre vasculaire du nerf optique antérieur diffère entre les humains et les primates, ces derniers ne possédant pas d'AAPO (Anderson et Braverman, 1976 ; Ojima, 1977 ; Risco et al., 1981).

Il est intéressant de constater que des anastomoses semblables au cercle de Haller et de Zinn ont été découvertes chez de nombreux mammifères, tels que le porc, le lapin et le chien beagle, mais pas chez les singes.

Puisqu'il ne s'agit pas d'un vrai cercle anatomique, le terme « anastomoses artériolaires péri-optiques » (AAPO) est une description plus appropriée que « cercle de Haller et de Zinn » (Olver et al., 1994).

La présence d'anastomoses anatomiques situées entre les ACCP-PO n'implique pas un cercle vasculaire fonctionnel.

Il existe probablement une zone de séparation fonctionnelle du flux sanguin provenant des ACCP-PO temporale et médiale, le long des régions supérieures et inférieures des ACCP-PO, et résultant *in vivo* en des zones de partage des eaux.

Cette hypothèse est cliniquement importante en ce qui concerne la neuropathie optique ischémique antérieure d'origine non artéritique : une hypoperfusion le long des zones de partage des eaux entraînerait une réduction du flux sanguin dans les artérolas piales verticales qui approvisionnent le nerf optique rétrolaminaire et mènerait, par conséquent, à des altérations altitudinales du champ visuel (Hayreh, 1990 ; Olver et al., 1990, 1994).

IRRIGATION ET DRAINAGE DU NERF OPTIQUE ANTÉRIEUR

Secteur rétrolaminaire

Le nerf optique rétrolaminaire représente une courte portion du nerf optique antérieur extraoculaire, au voisinage immédiat et postérieur à la lame criblée. Les artérolas piales, qui ont une forme caractéristique en « tire-bouchon » et un diamètre compris entre 20 et 50 µm, proviennent des ACCP-PO et des AAPO. Les artérolas piales se déplacent de manière antéro-postérieure le long de la piamère, enveloppant le nerf optique prélaminaire et lui fournissant ainsi un apport sanguin centripète. Environ six à huit artérolas piales approvisionnent le nerf optique rétrolaminaire, selon une distribution segmentaire (fig. 2-28).

Le drainage veineux du nerf optique rétrolaminaire est assuré par le plexus veineux pial, puis par les veines orbitaires (fig. 2-29). Il n'existe qu'un très faible drainage par la veine centrale de la rétine.

Secteur laminaire

La région laminaire du nerf optique antérieur est située au niveau de la lame criblée, dans le foramen scléral postérieur. Des artérolas fines, droites et centripètes, de 15 à 20 µm de diamètre, provenant aussi bien des AAPO que des artérolas récurrentes choroïdiennes, pénètrent dans la région laminaire du nerf optique et irriguent le réseau capillaire local (fig. 2-28).

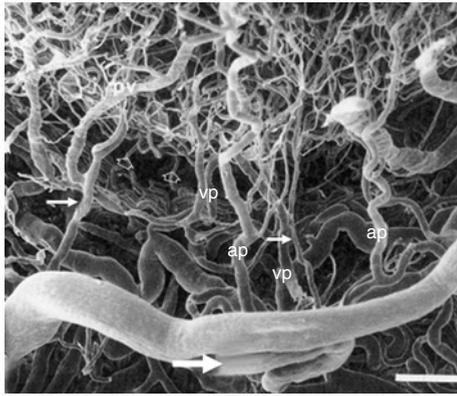


Fig. 2-28 – Artères anastomotiques péri-optiques et leurs branches. Une artériole choroïdienne récurrente est indiquée par la grande flèche pleine dirigée vers la circulation choroïdienne péripapillaire. Les artérioles piales (ap) et les veinules piales (vp) se dirigent vers la région rétrolaminaire. Artérioles centripètes directes vers la région laminaire du nerf optique (petites flèches pleines). Fins vaisseaux d'origine choroïdienne au niveau du foramen scléral se dirigeant vers la région prélaminaire du nerf optique (petites flèches vides). (Barre : 250 μm .)

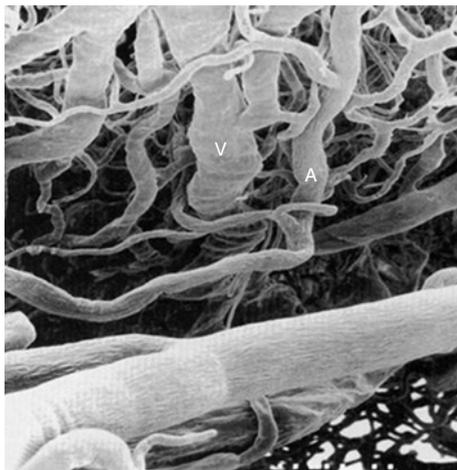


Fig. 2-29 – Artérioles et veinules piales entraînant l'irrigation et le drainage de la région rétrolaminaire du nerf optique. Les veinules possèdent une surface vasculaire lisse, des cellules endothéliales présentant un aspect plus ovale et un diamètre plus large que celles des artérioles. A, artériole ; V, veinule.

Le drainage veineux de cette mince couche est difficile à déterminer, mais il est probable qu'il soit assuré par les veinules piales.

Secteur prélaminaire

La région prélaminaire du nerf optique antérieur représente une petite région, antérieure à la lame criblée, formant un collier situé autour de l'excavation papillaire et des vaisseaux centraux de la rétine, et postérieure à la couche des fibres nerveuses superficielles. Elle est également surnommée la « lame criblée antérieure » (Lieberman et al., 1976). Elle repose sur le même plan que la choroïde et la rétine profonde (fig. 2-30a). De petites ramifications de 12 à 16 μm de diamètre, provenant des artérioles choroïdiennes récurrentes et des ACCP-PO, traversent le foramen scléral postérieur afin d'approvisionner les parties les plus profondes de la région prélaminaire (fig. 2-30b). La partie superficielle de la région prélaminaire reçoit son apport sanguin des petites ramifications de l'artère centrale de la rétine.

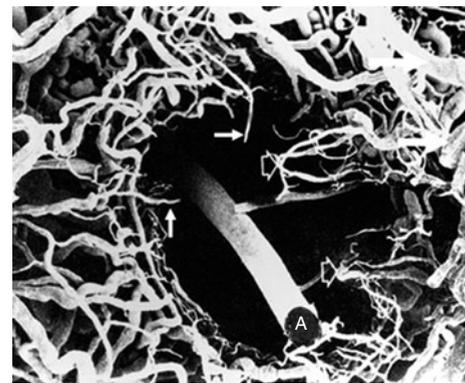
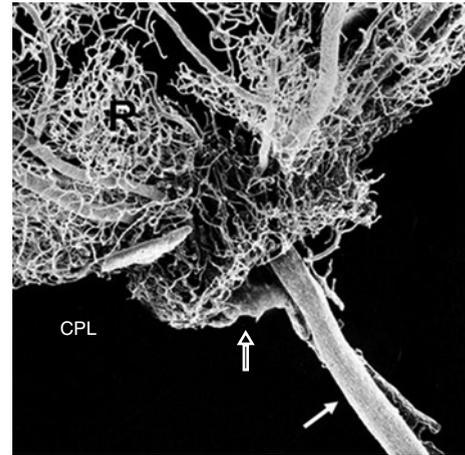


Fig. 2-30 – Région prélaminaire. a. Réseau vasculaire prélaminaire du nerf optique. R, réseau vasculaire rétinien ; CPL, capillaires prélaminaires. Le réseau capillaire prélaminaire antérieur forme une région circulaire autour de l'artère centrale de la rétine (flèche pleine) et de la veine centrale de la rétine (flèche vide). (Barre : 300 μm .) b. Foramen scléral postérieur incluant l'artère centrale de la rétine (A). Les capillaires du nerf optique sont enlevés. Branches des artères ciliaires courtes postérieures para-optiques (ACCP-PO) (flèches pleines). Artérioles ciliorétiniennes (flèches vides) localisées autour du bord du tissu d'Elschnig et du bord interne de la choroïde irriguant la région prélaminaire et les fibres situées dans le secteur temporal. (Barre : 375 μm .)

Dans les yeux humains, les vaisseaux de la choroïde n'alimentent pas le nerf optique antérieur ; ce sont les branches choroïdiennes récurrentes, provenant des AAPO, qui assurent l'apport sanguin principal de la choroïde péripapillaire.

Les artérioles choroïdiennes récurrentes sont nommées de la sorte parce que leur trajet se fait initialement en direction antérieure et centripète vers le foramen scléral postérieur. Par la suite, elles se déplacent en direction antérieure et centrifuge, loin du nerf optique antérieur et vers la choroïde péri-optique (fig. 2-31).

Dans certains moulages, des petits vaisseaux issus de la choriocapillaire traversent la région frontière d'Elschnig, pénétrant ainsi dans le nerf optique prélaminaire (fig. 2-28).

La contribution de l'arbre vasculaire choroïdien à l'apport sanguin du nerf optique antérieur était controversée. Selon plusieurs auteurs (Ernest et Potts, 1968 ; Hayreh, 1969 ; Henkind et Levitzky, 1969) se fondant sur des études histologiques, l'arbre vasculaire choroïdien fournissait la plus grande partie de l'apport sanguin au nerf optique antérieur. À partir de moulages de méthacrylate de méthyle d'yeux humains, Fryczkowski avança que les artérioles choroïdiennes récurrentes provenaient de la choroïde péri-optique (Fryczkowski et al., 1984).

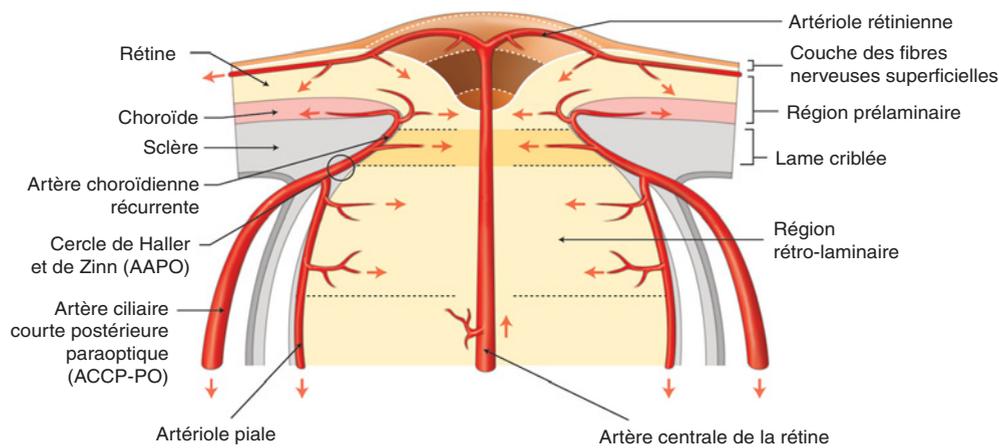


Fig. 2-31 – Représentation schématique de la distribution du réseau vasculaire au niveau du nerf optique rétro- et prélaminaire.

Toutefois, à partir de moulages de latex d'yeux humains (Wybar, 1954), à partir de coupes fines histologiques (Lieberman et al., 1976) et à partir de moulages de méthacrylate de méthyle et de coupes histologiques combinés avec l'injection d'encre (Zaho et Li, 1987), il a été mis en évidence que l'arbre vasculaire choroïdien ne fournissait pas un apport sanguin significatif au nerf optique antérieur.

Dans cette région, le drainage veineux est assuré par des veines tributaires de la veine centrale de la rétine, se trouvant en profondeur dans l'excavation de la papille.

Couche des fibres nerveuses superficielles

La couche des fibres nerveuses superficielles se trouve en continuité avec la couche des fibres nerveuses de la rétine (fig. 2-32a). Elle se situe à la surface de la papille et des parois de l'excavation papillaire, entre lesquelles elle change de direction pour se diriger postérieurement vers la lame criblée.

L'apport sanguin de cette couche est assuré par des artéριοles de petit calibre provenant de branches de l'artère centrale de la rétine à la surface de la papille — celles-ci approvisionnent également la région prélaminaire superficielle.

Les capillaires péripapillaires et épipapillaires forment des colonnes radiales à couches multiples. La limite entre le bord neuronal

et la région rétinienne se distingue à peine en raison de la formation capillaire superficielle.

La couche des fibres nerveuses superficielles et la région prélaminaire sont riches en capillaires et en veinules (fig. 2-32b). Les veinules se drainent dans les veines supérieures et inférieures qui forment la veine centrale de la rétine. La veine centrale de la rétine pourrait être formée plus en profondeur, au niveau de la lame criblée ou encore plus postérieurement.

Choroïde péri-optique

Les artéριοles choroïdiennes récurrentes approvisionnent la choroïde péri-optique et une partie des secteurs supérieur et inférieur de la choroïde péripapillaire.

Les artéριοles choroïdiennes récurrentes proviennent des ACCP-PO et des AAPO (fig. 2-28).

Leur trajet, initialement antérieur et de manière centripète, s'effectue en direction des régions laminaire et prélaminaire du nerf optique, leur fournissant ainsi de petites ramifications.

Les artéριοles choroïdiennes récurrentes se dirigent ensuite, antérieurement et de manière centrifuge, loin du nerf optique antérieur, vers la choroïde péripapillaire (fig. 2-33).

Des ramifications provenant des AAPO alimentent trois parmi les quatre régions du nerf optique antérieur et de la choroïde péripapil-

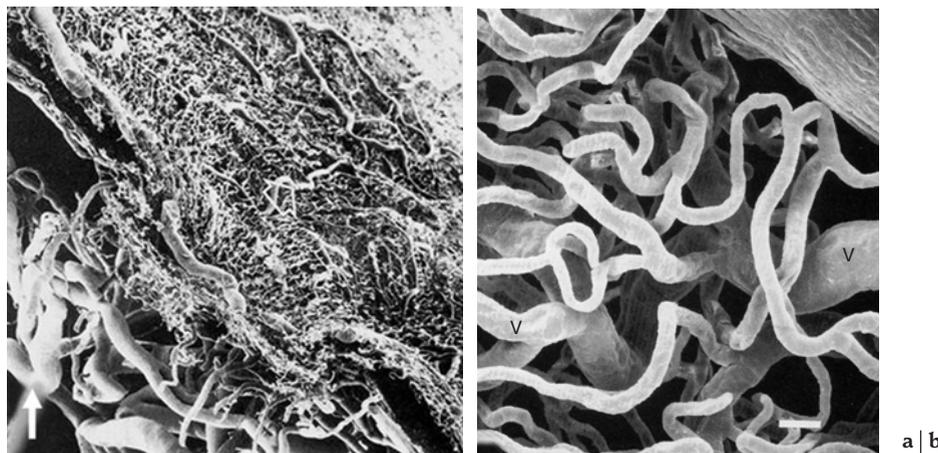


Fig. 2-32 – Couche des fibres nerveuses superficielles. a. Section sagittale effectuée à travers la circulation de la tête du nerf optique. La partie rétrolaminaire du nerf optique est enlevée. Une artéριοle cilioretinienne (flèche vide) présente un trajet dirigé vers la région maculaire. ACCP-PO (flèche pleine). (Barre : 600 µm.) b. Capillaires se trouvant dans la couche des fibres nerveuses superficielles du côté temporal de la papille. L'excavation est située à droite de l'image, le bord neuronal à gauche. L'image montre les capillaires veineux en continuité avec les veines (V) rétinienne.

laire. Weiter et Ernst avancèrent pour la première fois la différenciation des ACCP en branches distales et para-optiques (Weiter et Ernest, 1974), mais ce fut Ducournau qui confirma de manière élégante ce concept à partir d'études anatomiques sur l'œil humain et qui nomma ces artères de manière appropriée (Ducournau et al., 1981).

Vaisseaux cilio-rétiniens

Il a été observé que les branches issues des artérioles choroïdiennes récurrentes traversaient la région prélaminaire en tant que vaisseaux cilio-rétiniens (fig. 2-32a).

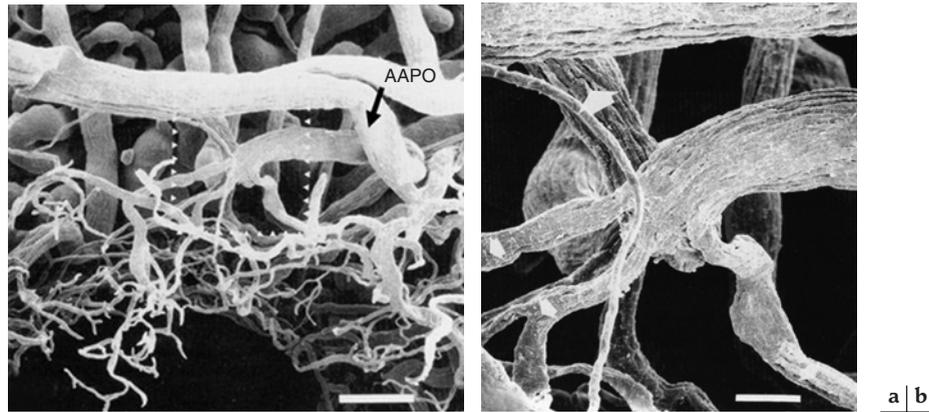


Fig. 2-33 – **Anastomoses artériolaires para-optiques (AAPO)** (flèche pleine). **a.** Le réseau capillaire de la tête du nerf optique est enlevé et le foramen scléral apparaît vide. Artérioles choroïdiennes récurrentes, branches des AAPO. (Barre : 215 µm.) **b.** Détails d'un secteur de l'image a (tête des flèches), indiquant les artérioles choroïdiennes récurrentes dans des branches centripètes vers la partie antérieure du nerf optique (petite flèche pleine) et centrifuges récurrentes vers la choroïde (grande flèche pleine) vers la circulation choroïdienne péricapillaire. (Barre : 60 µm.)

À RETENIR

- ✓ Les artères ciliaires courtes postérieures (ACCP) sont regroupées en temporal et en médial de chaque côté du nerf optique.
- ✓ Il est possible de distinguer, au sein de chaque groupe, de nombreuses ACCP distales (ACCP-D) situées vers l'avant et loin du nerf optique, et une seule artère ciliaire courte postérieure para-optique (ACCP-PO).
- ✓ Les ACCP-PO convergent en direction du nerf optique et forment des anastomoses artériolaires péri-optiques supérieures et inférieures (AAPO), habituellement connues sous le nom de « cercle de Haller et de Zinn ».
- ✓ Puisqu'il ne s'agit pas d'un véritable cercle anatomique, « anastomoses artériolaires péri-optiques » est une description plus appropriée que « cercle de Haller et de Zinn ».
- ✓ Les AAPO possèdent trois types de ramifications qui se dirigent vers le nerf optique antérieur et la région péri-optique : les artérioles piales vers la région rétrolaminaire, les artérioles centripètes directes vers la région laminaire, et les artérioles choroïdiennes récurrentes vers la région prélaminaire et les secteurs supérieur et inférieur de la choroïde péricapillaire.

CIRCULATION DU SEGMENT ANTÉRIEUR

G. Staurenghi, P. Ramolfo, S. Palmieri

RÉSEAU ARTÉRIEL

La vascularisation de l'œil est assurée par l'artère ophtalmique, première branche de l'artère carotide interne.

La première branche provenant de l'artère ophtalmique est presque toujours l'artère ciliaire latérale postérieure, et la troisième ou quatrième branche, presque toujours l'artère musculaire (Hayreh, 1962).

La vascularisation du segment antérieur est assurée par les artères ciliaires longues postérieures et par les artères ciliaires antérieures.

Artères ciliaires longues postérieures

L'artère ciliaire longue postérieure (ACLP) provient des artères ciliaires médiale et latérale postérieures à travers la couche supra-

choroïdienne. Généralement, elles sont au nombre de deux (Balboni, 1993).

Les artères effectuent un trajet intra-scléral sous les muscles droits médial et latéral ; de cette façon, elles suivent un parcours intraoculaire en direction du corps ciliaire et de l'iris, où elles donnent naissance à leurs branches terminales (Meyer, 1988).

Au sein du corps ciliaire, elles se distribuent vers des branches nécessaires au muscle et aux processus ciliaires. Ces dernières s'anastomosent entre elles afin de former le cercle intramusculaire du segment antérieur (Morrison et van Buskirk, 1983, Saunders et al., 1994). Ce cercle est également alimenté par des branches pénétrantes des artères ciliaires antérieures.

Au niveau du bord ciliaire de l'iris, les branches iriennes s'anastomosent les unes avec les autres pour former le grand cercle artériel de l'iris. Le grand cercle artériel fournit la vascularisation du corps ciliaire (avec les artères récurrentes), de la choroïde antérieure, de l'angle irido-cornéen et de l'iris. Ce cercle est également approvisionné par les branches pénétrantes des artères ciliaires antérieures (Meyer, 1988 ; Saunders et al., 1994).

La plupart des branches de l'iris se dirigent vers le bord pupillaire, où elles s'anastomosent pour former le petit cercle artériel de l'iris, une deuxième boucle artérielle située autour de la collerette.

Le système vasculaire de l'iris peut être subdivisé longitudinalement en pars ciliaris et en pars pupillaris, séparés par le petit cercle artériel de l'iris (Jakobiec, 1982) (fig. 2-34). La première région est située à la périphérie du petit cercle artériel et se caractérise par la présence de grands vaisseaux superficiels qui se dirigent dans le stroma irien vers le bord pupillaire et s'arrêtent lorsqu'ils atteignent le petit cercle artériel. Les études anatomiques (par microscopie électronique) et angiographiques (au vert d'indocyanine) ont montré que des artères plus profondes existent.

La seconde région est située médialement par rapport au petit cercle artériel de l'iris et se caractérise par la présence de petits vaisseaux superficiels qui suivent un trajet parallèle au bord pupillaire.

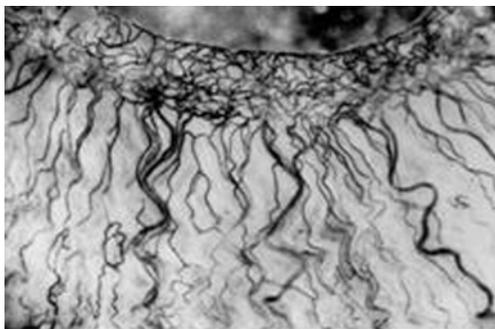


Fig. 2-34 – Pars ciliaris et pars pupillaris. Pars ciliaris : grands vaisseaux superficiels qui se dirigent dans le stroma irien vers le bord pupillaire et s'arrêtent lorsqu'ils atteignent le petit cercle artériel de l'iris. Pars pupillaris : petits vaisseaux superficiels qui suivent un trajet parallèle au bord pupillaire. (Pr Bianchi, hôpital San Matteo, Pavie.)

Artères ciliaires antérieures

Les artères ciliaires antérieures proviennent des branches musculaires de l'artère ophtalmique (Balboni, 1993). Elles effectuent un trajet extraoculaire au sein des muscles droits (Meyer, 1988). En général, le muscle médial, tout comme les deux muscles droits verticaux, contiennent deux artères ciliaires antérieures, alors qu'une seule artère se trouve dans le muscle droit latéral (Saunders et al., 1994). Les artères ciliaires antérieures émergent des muscles avant d'atteindre leurs tendons et se dirigent de manière radiaire dans la capsule de Tenon en direction du limbe. À ce niveau, elles se divisent en deux groupes : un superficiel (épiscléral) et un profond (scléral) (Meyer et Watson, 1987, Meyer, 1988).

La division épisclérale superficielle se forme entre 1 et 5 mm en arrière du limbe. Les artères épisclérales se prolongent en avant dans l'espace épiscléral et adoptent un trajet circconférentiel à proximité du limbe avant de s'anastomoser les unes avec les autres pour former un cercle artériel épiscléral incomplet. La division épisclérale paraît plus évidente en position temporale de l'œil (fig. 2-35).

Quatre circulations distinctes sont approvisionnées par le cercle épiscléral antérieur (Meyer et Watson, 1987) :

- circulation épisclérale : le plexus épiscléral est alimenté antérieurement à partir du cercle artériel épiscléral et reçoit un apport sanguin postérieur des vaisseaux qui apparaissent à travers la sclère au niveau des insertions musculaires. Le cercle épiscléral bénéficie

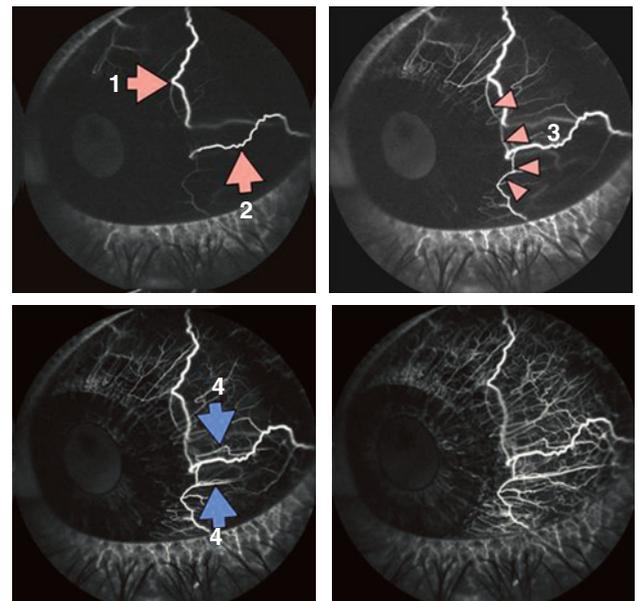


Fig. 2-35 – Angiographie au vert d'indocyanine.

Vaisseaux de la sclère, de l'épisclère et de la conjonctive.

a. 1 et 2, artères ciliaires antérieures. b. 3, cercle épiscléral.

c. 4, veinules. d. L'absence de diffusion de l'indocyanine permet l'évaluation aisée du réseau vasculaire épiscléral.

a | b
c | d

également d'une contribution des artères ciliaires postérieures situées en profondeur ;

- artères et artéριοles conjonctivales antérieures : par leur trajet superficiel, les artères composant le cercle épiscléral génèrent de fines boucles vasculaires qui se dirigent en avant vers le bord limbique de la conjonctive avant de revenir le long d'un trajet radiaire pour alimenter le lacis du plexus capillaire conjonctival antérieur. Certaines boucles peuvent provenir d'artéριοles qui émergent de la sclère. Les boucles conjonctivales antérieures s'anastomosent avec les artéριοles de la conjonctive postérieure qui est approvisionnée par la circulation tarsienne ;

- arcades du limbe : elles sont approvisionnées par les branches antérieures du cercle épiscléral et partagent habituellement leurs origines avec celles des boucles conjonctivales antérieures. Elles forment un plexus au niveau du limbe ;

- vaisseaux pénétrants : ils entrent à travers la sclère et donnent naissance à des branches qui vascularisent l'iris (grand cercle artériel de l'iris) et le corps ciliaire (cercle artériel intramusculaire). À ces endroits, les vaisseaux pénétrants créent une communication entre les artères ciliaires antérieures et longues postérieures. La division profonde paraît plus évidente dans la région nasale de l'œil.

De par sa contribution au cercle intramusculaire et au grand cercle artériel de l'iris, la division sclérale profonde représente une communication importante entre les artères ciliaires antérieures et longues postérieures.

Communications entre les artères ciliaires antérieures et longues postérieures

Trois cercles artériels peuvent être répertoriés au sein du segment antérieur (Saunders et al., 1994) tout en étant parfois incomplets (Morrison et Van Buskirk, 1983) :

- le cercle épiscléral, alimenté principalement par les artères ciliaires antérieures et partiellement par les artères ciliaires longues postérieures ;

– le grand cercle artériel de l'iris, alimenté principalement par les artères ciliaires longues postérieures et par les artères ciliaires antérieures ;

– le cercle intramusculaire, situé dans le corps ciliaire et alimenté par les artères ciliaires longues postérieures et antérieures ; c'est à ce niveau qu'existent les anastomoses les plus importantes entre les artères ciliaires antérieures et longues postérieures.

Ces trois cercles artériels, formés par les artères ciliaires antérieures et longues postérieures, communiquent par le biais de branches perforantes provenant des artères ciliaires antérieures. Il existe un système artériel de dérivation dans lequel trois cercles artériels dans un plan coronal, deux à l'intérieur et un à l'extérieur du globe, sont alimentés et unis par un cercle artériel situé dans un plan sagittal.

Wilcox *et al.* ont démontré que les artères ciliaires antérieures approvisionnent 70 à 80 % du segment antérieur et que les artères ciliaires longues postérieures fournissent les 20 à 30 % restant (Wilcox *et al.*, 1980).

En 1988, Meyer *et al.* ont démontré par une étude angiographique que la grande majorité des artères ciliaires antérieures transportent le sang à distance du limbe, quelle que soit l'orientation du regard. Par conséquent, chez des sujets sains, l'apport sanguin principal est dévié de l'intérieur du globe en direction de l'épiscière antérieure et de la conjonctive. Le retard de perfusion entre les champs épiscéraux adjacents reflète vraisemblablement les différents trajets suivis par le sang au sein du globe oculaire. Le sens du débit sanguin à n'importe quel endroit du cercle artériel sagittal est probablement déterminé par la résistance existant au sein des artères et par l'impédance de la circulation que le cercle artériel fournit. Ce type de condition semble indépendant d'une intervention chirurgicale du segment antérieur ou des muscles extraoculaires.

Lorsque le chirurgien sectionne ou cautérise des vaisseaux, il dévie le débit sanguin oculaire et la communication artérielle du segment antérieur semble varier en termes d'incidence et de calibre. Il s'agirait probablement de la cause du syndrome ischémique du segment antérieur secondaire à plusieurs actes chirurgicaux (Meyer, 1988 ; Saunders *et al.*, 1994).

RÉSEAU CAPILLAIRE

Dans l'iris, les capillaires sont difficilement localisables. Généralement, ils se situent principalement au niveau du bord pupillaire, étroitement associés au muscle constricteur. Par conséquent, ils se trouvent au niveau de la pars pupillaris de l'iris. Ils sont difficilement visualisables par une étude angiographique (Nerom *et Watson*, 1987).

Les capillaires épiscéraux sont difficilement visualisables, compte tenu de la présence des vaisseaux conjonctivaux. Ils proviennent de la région postérieure du cercle épiscéral et deviennent visibles lors d'épisodes inflammatoires de la sclère et de l'épiscière (Meyer *et Watson*, 1987).

Les capillaires conjonctivaux peuvent être visualisés de façon plus évidente. Ils proviennent de la région antérieure du cercle épiscéral et se drainent rapidement dans les veinules de la conjonctive (Meyer *et Watson*, 1987).

RÉSEAU VEINEUX

Les informations concernant le système veineux sont moins complètes que celles qui touchent le système artériel. Généralement, le système veineux possède une action de drainage centripète, parallèle à celle du système artériel.

Le drainage s'effectue par les veines ciliaires, subdivisées en veines ciliaires antérieures et postérieures. À celles-ci s'ajoutent les veines vortiqueuses.

Veines ciliaires antérieures

Les veines ciliaires antérieures drainent un territoire s'étendant des parties antérieures du corps ciliaire, de la sclère et de la conjonctive.

Les veinules à action centripète qui drainent le plexus épiscéral accompagnent les boucles artérielles de la conjonctive antérieure et s'entremêlent avec elles. Des études angiographiques n'ont pas démontré de boucle veineuse superficielle correspondant au cercle artériel épiscéral (Meyer, 1988).

Le drainage du corps ciliaire est assuré par la présence d'un vaisseau perforant qui émerge à partir de la sclère. Les vaisseaux perforants sont divisés en deux groupes : les vaisseaux fins à paroi mince, qui émergent graduellement à la surface, et les vaisseaux larges à paroi épaisse qui traversent la sclère à travers des orifices scléraux distincts.

Ils reçoivent l'humeur aqueuse en provenance des veines sclérales et se prolongent dans la veine ophtalmique.

Veines ciliaires postérieures

Les veines ciliaires postérieures drainent un territoire s'étendant de la région postérieure de la sclère et se prolongent dans la veine ophtalmique. Le système de drainage de la veine ciliaire postérieure est similaire à celui des veines ciliaires antérieures. Par conséquent, ces veines sont approvisionnées par des veines cheminant à proximité du système artériel et des vaisseaux perforants provenant de la sclère profonde (Meyer, 1988).

Veines vortiqueuses

Les veines vortiqueuses drainent un territoire englobant la choroïde, l'iris et le corps ciliaire, et se prolongent dans la veine ophtalmique. Elles sont au nombre de quatre, une pour chaque quadrant oculaire (Balboni, 1993).

Les veines de l'iris proviennent principalement du plexus capillaire péri pupillaire et suivent le trajet des artères. Les branches augmentent en taille à mesure qu'elles se dirigent vers la racine de l'iris. Généralement, les veines suivent un trajet plus en profondeur que celui des artères, qui lui est superficiel (Nerom *et al.*, 1981). À cet endroit, elles traversent le corps ciliaire et reçoivent des veinules provenant des processus ciliaires et, finalement, s'acheminent vers l'espace suprachoroïdien avant de se poursuivre dans les veines vortiqueuses.

VASCULARISATION DE LA SCLÈRE, DE L'ÉPISCLÈRE ET DE LA CONJONCTIVE

L'apport artériel de ces structures est fourni par les artères ciliaires antérieures (fig. 2-36). À proximité du limbe, elles se divisent pour former un cercle incomplet, le cercle épiscéral, et donner naissance aux vaisseaux pénétrants qui vascularisent la région postérieure de la sclère et s'anastomosent avec les artères ciliaires longues postérieures.

Le cercle épiscéral donne naissance :

– aux arcades du limbe, qui vascularisent la région antérieure de la sclère et de l'épiscière à proximité du limbe ;

– aux vaisseaux de l'épiscière, qui vascularisent l'épiscière située antérieurement au cercle épiscéral ;

– aux artères de la conjonctive, qui se dirigent en avant et forment une boucle à proximité du limbe, afin de vasculariser la région antérieure de la conjonctive (fig. 2-37) ;

– aux vaisseaux pénétrants la sclère, pour s'anastomoser avec les artères ciliaires longues postérieures (Meyer *et Watson*, 1987).

La vascularisation de ces structures se voit également assurée par les artères ciliaires longues postérieures, du fait de la présence de

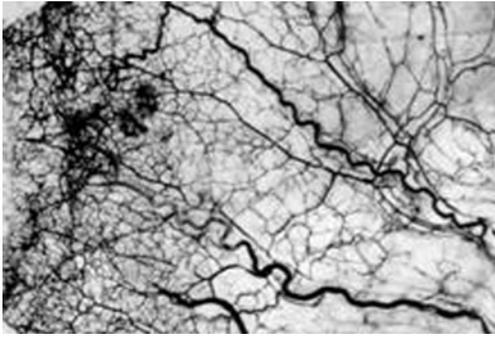


Fig. 2-36 – Distribution sclérale des artères ciliaires antérieures et ramification du réseau vasculaire à proximité du limbe.
(Pr Bianchi, hôpital San Matteo, Pavie.)

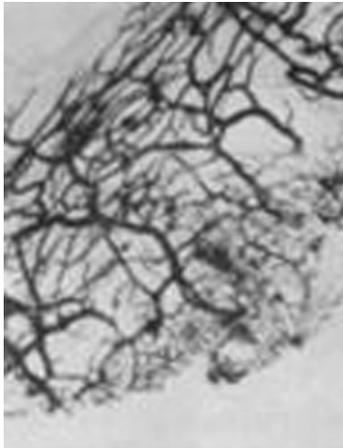


Fig. 2-37 – Distribution vasculaire conjonctivale du limbe. Réseau capillaire anastomotique. Notez la ramification à proximité du limbe.
(Pr Bianchi, hôpital San Matteo, Pavie.)

communications entre les artères ciliaires antérieures et longues postérieures dans le cercle épiscléral, le corps ciliaire et l'iris.

La région postérieure de la conjonctive est alimentée par la circulation tarsale (Jakobiec, 1982). À son tour, celle-ci est approvisionnée par les arcades palpébrales supérieure et inférieure, qui proviennent de l'artère carotide externe. Cette localisation représente, par conséquent, une zone de communication entre les artères carotides interne et externe.

Le plexus capillaire est constitué de fins vaisseaux qui prennent leur origine au sein du cercle épiscléral, dans ses parties antérieure (capillaires conjonctivaux) et postérieure (capillaires épiscléraux) (Meyer, 1988). Ils s'anastomosent rapidement avec les veinules.

Le drainage veineux de la région antérieure de ces structures est assuré par des veinules, entremêlées avec les artérols, mais qui ne forment pas de cercle distinct autour du limbe (Meyer et Watson, 1987).

Les veinules croissent en taille et se dirigent vers les veines ciliaires antérieures.

Le drainage de la région postérieure de ces structures est assuré par les veinules qui suivent un trajet radiaire par rapport au compartiment artériel, et s'acheminent vers les veines ciliaires postérieures (Meyer, 1988).

Les veines ciliaires antérieures et postérieures se prolongent dans la veine ophtalmique.

VASCULARISATION DE L'IRIS ET DU CORPS CILIAIRE

L'apport artériel de l'iris et du corps ciliaire est principalement assuré par les artères ciliaires longues postérieures et par les artères ciliaires antérieures, compte tenu de la présence des vaisseaux pénétrants.

Dans le corps ciliaire, les artères ciliaires longues postérieures se divisent et donnent naissance à un cercle artériel intramusculaire (Morrison et Van Buskirk, 1983, Saunders et al., 1994). Ce cercle bénéficie également d'un apport provenant des vaisseaux pénétrants des artères ciliaires antérieures. Par conséquent, le corps ciliaire est alimenté par les artères ciliaires antérieures et longues postérieures.

Au niveau de l'iris, les artères ciliaires longues postérieures se divisent en branches terminales pour former le grand cercle artériel de l'iris. Ce cercle reçoit également une contribution des artères ciliaires antérieures. De ce fait, l'iris est alimenté par le réseau ciliaire postérieur et antérieur (Meyer, 1988 ; Saunders et al., 1994).

À partir du grand cercle artériel de l'iris prennent naissance des vaisseaux à trajet radiaire qui s'avancent pour atteindre le bord pupillaire. Ils se divisent alors pour former le petit cercle artériel de l'iris (fig. 2-38) (Nerom et al., 1981). Les capillaires sont difficilement visualisables au sein de l'iris ; ils sont principalement localisés dans la pars pupillaris de l'iris (Nerom et al., 1981).

Les veinules proviennent de la pars pupillaris de l'iris et se dirigent de manière parallèle mais plus en profondeur que les artères jusqu'à la racine de l'iris, augmentant simultanément leur diamètre (Nerom et al., 1981). À ce niveau, elles reçoivent également un apport du corps ciliaire et s'acheminent vers l'espace suprachoroïdien avant de se poursuivre dans les veines vortiqueuses.

Une partie des veinules provenant du corps ciliaire se dirigent parallèlement aux vaisseaux pénétrants des artères ciliaires antérieures. De cette façon, ces vaisseaux traversent la sclère et atteignent les veines ciliaires antérieures et postérieures.

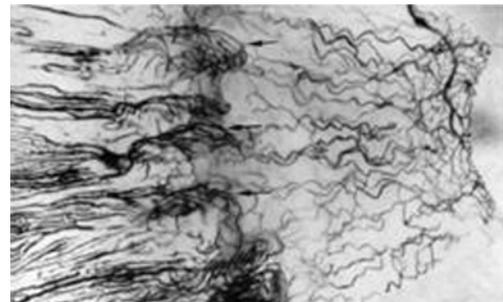


Fig. 2-38 – Vascularisation du corps ciliaire et de l'iris.
(Pr Bianchi, hôpital San Matteo, Pavie.)

À RETENIR

- ✓ La vascularisation du segment antérieur est assurée par les artères ciliaires longues postérieures et par les artères ciliaires antérieures.
- ✓ Les deux artères ciliaires longues postérieures (ACLPL) proviennent des artères ciliaires médiale et latérale postérieures à travers la couche supra-choroïdienne.
- ✓ Les artères ciliaires antérieures (ACA) proviennent des branches musculaires de l'artère ophtalmique.
- ✓ Les branches des ACLP donnent naissance au cercle intramusculaire du segment antérieur, au grand cercle artériel de l'iris et au petit cercle artériel de l'iris.
- ✓ Les ACA aboutissent à deux divisions épisclérales : la division superficielle, qui forme le cercle artériel épiscléral incomplet, et la division profonde, qui contribue au cercle intramusculaire et au grand cercle artériel de l'iris.
- ✓ Trois cercles artériels de communication entre les ACA et les ACLP peuvent être répertoriés au sein du segment antérieur : le cercle épiscléral, le grand cercle artériel de l'iris et le cercle intramusculaire.
- ✓ Le drainage veineux s'effectue par les veines ciliaires et les veines vortiqueuses.

BARRIÈRES HÉMATO-OCULAIRES

E. Rungger-Brändle, P. M. Leuenberger

GÉNÉRALITÉS

Les barrières entre le sang et le milieu extravasculaire dans l'œil reflètent la double origine embryologique de cet organe : l'ectoderme cutané et l'ectoderme neural. Dans les dérivés oculaires de l'ectoderme cutané, associé au tissu conjonctif sous-jacent, la barrière hémato-oculaire est comparable à la barrière capillaire de la majorité des organes, avec des vaisseaux capillaires continus ou fenestrés selon les régions. Au contraire, dans les dérivés oculaires de l'ectoderme neural, une barrière analogue à la barrière hémato-encéphalique du système nerveux central est observée. Elle est caractérisée par des capillaires continus, étanches à une grande variété de molécules et doublés sur leur face externe par des cellules gliales. Cette section va considérer ces deux domaines vasculaires et aborder leur physiologie respective.

La fonction essentielle des barrières épithéliales et endothéliales est de séparer deux environnements ou compartiments différents : l'épithélium cornéen postérieur, par exemple, délimite l'humeur aqueuse du stroma conjonctif de la cornée ; les endothéliums, eux, délimitent toujours le compartiment sanguin vis-à-vis du tissu épithélial, musculaire ou conjonctif environnant.

Aucune barrière épithéliale ou endothéliale n'est toutefois entièrement étanche. Des mécanismes complexes règlent sa perméabilité, aussi bien vis-à-vis des liquides que de différentes classes de molécules (Laties, 1967 ; Grayson et Laties, 1971 ; Raviola, 1977 ; Cunha-Vaz, 1979 ; Stewart et Tuor, 1994 ; Cunha-Vaz, 1997), tout comme vis-à-vis des cellules (Streilein et al., 2002 ; Streilein, 2003).

Les épithéliums et l'endothélium représentent des structures hautement dynamiques aptes à répondre à des changements intérieurs ou imposés de l'extérieur. Les cellules qui les composent sont en relation étroite, sur leur pôle basal, avec une différenciation spécifique de la matrice extracellulaire, la lame basale, qui participe au maintien des cellules et à leur capacité d'adaptation en fonction de conditions physiologiques ou pathologiques.

Transport à travers les barrières

Les barrières peuvent être franchies, bidirectionnellement, par deux voies principales :

- la voie transcellulaire, qui implique la formation de vésicules de transport (transcytose) (Feng et al., 1996), l'activité de récepteurs

spécifiques, de pompes ou de canaux pour franchir les membranes plasmiques ;

- la voie paracellulaire, qui représente la diffusion des liquides et molécules environnant les cellules dans les espaces intercellulaires.

Le passage transcellulaire permet de transporter activement ou passivement de l'eau, des ions, de petites molécules non ioniques, des substances nutritives de petite taille ainsi que des macromolécules. Au niveau des endothéliums, une différenciation supplémentaire des cellules permet un passage transcellulaire facilité : il s'agit des fenestrations endothéliales (Palade et al., 1979). Des endothéliums fenestrés s'observent notamment dans les plexus choroïdiens et cérébraux, ainsi que dans les néovaisseaux formés au cours de l'angiogenèse.

Le passage paracellulaire concerne les liquides, les ions et les molécules solubles présents dans l'espace intercellulaire, selon les gradients de concentration (Van Itallie et Anderson, 2004). Cette voie est contrôlée par des structures spécifiques de la membrane plasmique des cellules épithéliales ou endothéliales, les jonctions serrées. Ces jonctions ferment l'espace intercellulaire de façon proportionnelle à leur étendue et à leur composition moléculaire, et peuvent ainsi moduler la diffusion dans cet espace. La complexité moléculaire des jonctions serrées fait l'objet de plusieurs revues récentes (Tsukita et al., 2001 ; D'Atri et Citi, 2002 ; Schneeberger et Lynch, 2004 ; Aijaz et al., 2006 ; Bazzoni, 2006). En résumé, elles sont des hétéropolymères comprenant une partie transmembranaire composée essentiellement de l'occludine (fig. 2-39) et les familles des claudines et des *junction adhesion molecules* (JAM). À sa face cytoplasmique, ce complexe est relié à une plaque qui est elle-même ancrée au cytosquelette d'actine et à plusieurs molécules participant à la transmission des signaux intra- et extracellulaires. Ainsi, les jonctions serrées semblent être impliquées dans le contrôle de la prolifération et la différenciation cellulaires.

Le passage de médicaments à travers les barrières épithéliales ou endothéliales, de même que leur mode de transport, est bien évidemment un sujet d'une importance capitale en médecine. Toutefois, la très vaste littérature qui s'y rapporte dépasse le cadre de ce chapitre.

Composants extracellulaires

Une revue sur la structure des barrières épithéliales et endothéliales ne saurait omettre les molécules qui sont directement associées aux membranes cellulaires ou présentes dans leur environnement immédiat.

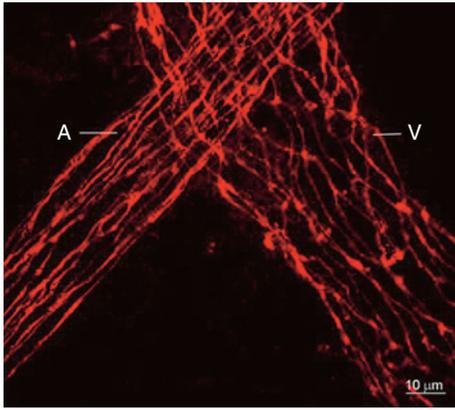


Fig. 2-39 – Mise en évidence de l'occludine, protéine transmembranaire des jonctions serrées, dans les cellules endothéliales de vaisseaux rétiniens chez le rat. Immunomarquage au moyen d'un anticorps anti-occludine couplé au Texas Red et visualisé par microscopie confocale. La distribution caractéristique de l'occludine au niveau de la membrane plasmique souligne clairement la forme des cellules endothéliales. Celle-ci est plus allongée et linéaire dans l'artère (A) que dans la veine (V), où l'aspect en losange prédomine. (Barre : 10 µm.)

Glycocalyx

Des chaînes complexes de sucres chargés négativement se trouvent à la surface externe des membranes plasmiques, attachées aux protéines ou lipides de la double couche membranaire (Nieuwdorp et al., 2005). Ces chaînes sont dénommées collectivement le glycocalyx, dont l'acide sialique est un représentant majeur. Sur le pôle apical des cellules endothéliales, des molécules transportées par le sang, telles que le fibrinogène, l'albumine, des enzymes, des cytokines ou des facteurs de croissance, peuvent se lier au glycocalyx apical. La charge négative de ce dernier, au contraire, empêche sélectivement les molécules anioniques d'avoir accès à la double couche lipidique de la membrane. L'intégrité du glycocalyx est ainsi indispensable à la fonction cellulaire.

Lame basale

Comme mentionné précédemment, les cellules épithéliales et endothéliales reposent, à leur pôle basal, sur une couche de macromolécules spécialisées de la matrice extracellulaire, la lame basale. La lame basale, sécrétée en partie par les cellules épithéliales, sert d'ancrage aux cellules par l'intermédiaire de nombreux récepteurs transmembranaires (Macarak et Howard, 1983). Les récepteurs les mieux caractérisés sont les intégrines, dont il existe plusieurs classes reconnaissant spécifiquement les différentes macromolécules de la lame basale. Les liaisons intégrines-lame basale ont une fonction de signalisation et influencent le comportement cellulaire. Ainsi, l'altération des liaisons perturbe non seulement l'adhésion cellulaire, mais aussi la morphologie épithéliale. Par exemple, en cas d'inflammation ou de stress oxydatif, la perméabilité paracellulaire, réglée par les jonctions serrées, est augmentée (Tilling et al., 1998 ; Yuan et al., 1998 ; Savettieri et al., 2000 ; Alexander et Elrod, 2002 ; Wu, 2005), ce qui montre bien l'importance de l'intégrité de l'interface cellule-lame basale.

BARRIÈRES HÉMATO-OCULAIRES

Barrières hémato-aqueuses

Ces barrières contrôlent la sécrétion de l'humeur aqueuse et son transport en direction de la chambre postérieure. Elles sont constituées par l'endothélium des vaisseaux capillaires de l'iris, l'épithélium

postérieur de l'iris et l'épithélium postérieur non pigmenté du corps ciliaire. Elles sont passivement perméables en fonction des gradients de concentration ionique et disposent de mécanismes de transport actif opposés.

Barrière hémato-aqueuse antérieure

Constituée par les capillaires de l'iris et l'épithélium pigmentaire postérieur irien, la barrière hémato-aqueuse antérieure permet le transport transcellulaire au moyen de vésicules et le transport paracellulaire contrôlé par l'étendue des jonctions serrées. Associé à l'épithélium pigmentaire ciliaire et à l'épithélium pigmentaire rétinien, l'épithélium pigmentaire irien semble constituer un obstacle au passage des lymphocytes activés de type T (Streilein, 2003). La surface antérieure de l'iris, formée d'une seule couche de fibroblastes, ne constitue pas une barrière, laissant le libre accès de l'humeur aqueuse au stroma conjonctif et aux muscles de l'iris — d'où la résorption rapide de médicaments présents dans l'humeur aqueuse.

Barrière hémato-aqueuse postérieure

Elle est formée par les jonctions serrées présentes sur le pôle latéral des cellules de l'épithélium ciliaire non pigmenté (fig. 2-40). Ces jonctions serrées sont perméables à des petites molécules non

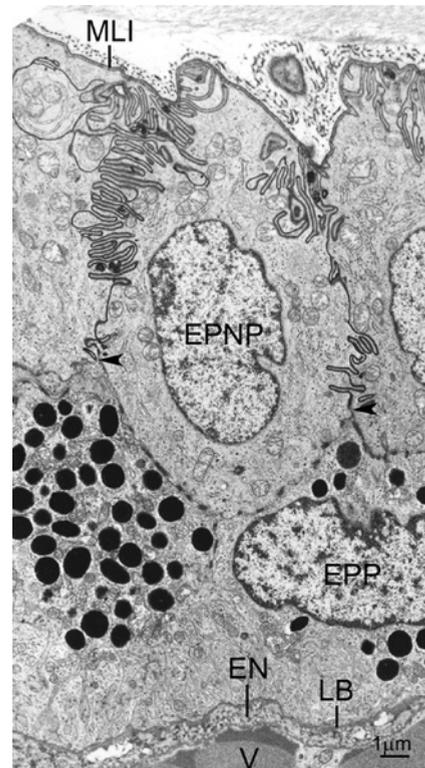


Fig. 2-40 – Pars plicata du corps ciliaire de l'œil du lapin. Cette micrographie électronique montre l'épithélium pigmentaire interne (EPP) et la couche épithéliale non pigmentée externe (EPNP). La limitante séparant cette couche du corps vitré est une lame basale (MLI) étroitement associée à la membrane plasmique des cellules non pigmentées. Des fibres de collagène (en coupe transversale ou parfois oblique) sont présentes entre la lame basale et le corps vitré proprement dit. Une lame basale (LB) sépare également le pôle basal de l'épithélium pigmenté de l'espace périvasculaire. De profondes interdigitations sont visibles sur les faces latérales des cellules non pigmentées, qui adhèrent aux cellules pigmentées par de nombreux complexes jonctionnels (pointes de flèches) comprenant des jonctions serrées. Le contraste des membranes et espaces intercellulaires est accentué par l'addition d'acide tannique lors de la fixation du tissu. EN, endothélium choroïdien ; V, espace endovasculaire. (Barre : 1 µm.)

ioniques, telles que le sucrose (Pederson et Green, 1973a ; Pederson et Green, 1973b ; Lightman *et al.*, 1987).

L'endothélium des capillaires du stroma ciliaire est pourvu de fenestrations accroissant leur perméabilité. Au contraire, les capillaires du muscle ciliaire sont entourés par le tissu de la voie uvéo-sclérale drainant l'humeur aqueuse ; ils apparaissent relativement étanches, comparables à ceux de l'iris.

Barrières hémato-rétiniennes

Barrière hémato-rétinienne interne

Le réseau élaboré de jonctions serrées entre les cellules endothéliales des vaisseaux capillaires rétiniens est la composante majeure de la barrière hémato-rétinienne interne (BHRi) (fig. 2-41). Celle-ci est analogue à la barrière hémato-cérébrale, toutes deux séparant le flux sanguin de l'environnement neuronal. Aussi bien au niveau rétinienn que cérébral, ce sont des cellules gliales qui engainent les capillaires sanguins et sont à l'origine de signaux influençant le développement et le maintien de la barrière (cf. *infra*). La BHRi est toutefois moins étanche que la barrière hémato-encéphalique (Stewart et Tuor, 1994 ; Patton *et al.*, 2005 ; Steuer *et al.*, 2005) et plus vulnérable au stress oxydatif (Grammas et Riden, 2003).

Endothélium. — La présence d'un réseau complexe de jonctions serrées entre les cellules endothéliales des capillaires, l'absence de fenestrations et la paucité relative de vésicules de transport transcellulaire participent toutes à l'étanchéité de la BHRi. Des systèmes de transport spécifiques assurent la sélectivité de la barrière (Bergua *et al.*, 1993 ; Takata *et al.*, 1997 ; Kumagai, 1999 ; Nilius et Droogmans, 2001).

Péricytes. — Une lame basale commune englobe la base des cellules endothéliales et les péricytes (Rhodin, 1968 ; Hughes et Chan-Ling, 2004). Les péricytes, particulièrement nombreux autour des capillaires rétiniens, confèrent un support structurel à l'endothélium et participent au maintien de la paroi capillaire (Cogan et Kuwabara, 1984 ; Frank *et al.*, 1990 ; Shepro et Morel, 1993). Les péricytes contiennent des protéines contractiles (Allt et Lawrenson, 2001 ; Bandopadhyay *et al.*, 2001 ; Tomasek *et al.*, 2006) et des récepteurs pour des substances vasoactives, permettant une contraction (Chakravarthy *et al.*, 1992) ou une dilatation (Schonfelder *et al.*, 1998) des

capillaires qu'ils entourent. La perméabilité de la BHRi serait également modulée par les péricytes, qui sont dépourvus de jonctions serrées (passage paracellulaire). Cependant, ils ont un nombre élevé de vésicules de transport (passage transcellulaire). Le rôle des péricytes dans la sécrétion de la matrice extracellulaire (lame basale) a aussi été évoqué comme modulateur de la perméabilité. Enfin, une récente publication (Tomasek *et al.*, 2006) a montré que la délétion du gène d'une protéine contractile, la forme α de l'actine des cellules musculaires lisses, augmente la perméabilité capillaire au niveau rétinienn.

Cellules gliales. — L'endothélium des capillaires rétiniens, comme celui des capillaires du cerveau, n'a pas d'enveloppe conjonctive mais est au contact de prolongements de cellules gliales (*perivascular end feet*) (Rungger-Brandle *et al.*, 1993). Outre son rôle structural (Tao-Cheng *et al.*, 1987), la glie sécrète des facteurs humoraux (Wolburg et Lippoldt, 2002). Ainsi, le GDNF (*Glial cell line-Derived Neurotrophic Factor*) augmente l'étanchéité de la barrière (Igarashi *et al.*, 2000), tandis que le TGF β (*Transforming Growth Factor β*) la diminue (Behzadian *et al.*, 2001). Le VEGF (*Vascular Endothelium Growth Factor*), le TNF α (*Tumor Necrosis Factor α*) et l'IL-6 (interleukine 6) sont aussi produits par la glie rétinienn (Drescher et Whittum-Hudson, 1996) et influenceraient l'étanchéité de la BHRi. Par exemple, le VEGF inhibe la synthèse des protéines structurales des jonctions serrées, causant une augmentation de la perméabilité trans-endothéliale (Ghassemifar *et al.*, 2006).

Barrière hémato-rétinienne externe

La barrière hémato-rétinienne externe (BHRé) est composée de trois couches : l'endothélium fenestré de la choriocapillaire, la membrane de Bruch et l'épithélium pigmentaire rétinienn (fig. 2-42). La perméabilité la plus élevée est située dans la choriocapillaire, la plus basse dans l'épithélium pigmentaire.

Épithélium pigmentaire rétinienn. — Les cellules épithéliales forment une couche monocellulaire qui est le siège de transport vésiculaire (transcellulaire) et dont les cellules sont dotées d'une ceinture de jonctions intercellulaires comportant des jonctions serrées (transport paracellulaire), des jonctions adhérentes et des jonctions de couplage (« *nexus* » ou *gap junction*) (Rizzolo, 1997 ; Marmorstein, 2001).

L'épithélium pigmentaire rétinienn, en tant qu'épithélium de transport, présente une polarité apico-basale très marquée, avec de longues digitations du côté apical et des invaginations profondes du côté basal. Le transport (notamment de vitamine A destinée aux photorécepteurs) se fait en direction baso-apicale, alors que le liquide de l'espace sous-rétinienn (contenant l'acide lactique résultant de la fonction des photorécepteurs) est drainé en direction apico-basale dans la couche choriocapillaire. Les cellules de Müller assurent ce drainage à l'intérieur de la rétine.

Membrane de Bruch. — Elle est exempte de cellules, à l'exception d'une région proche de l'*ora serrata*, où des capillaires et des cellules sanguines en transit peuvent être observés dans la zone de collagène externe (Schraermeyer *et al.*, 1998). La membrane de Bruch est dotée d'une haute résistance à la rupture. Elle est fortement chargée négativement en raison de son contenu élevé en glycosaminoglycans et protéoglycans (des molécules analogues à celles présentes dans le glycocalyx membranaire), donc répulsive pour les molécules anioniques.

ÉVALUATION FONCTIONNELLE DE L'INTÉGRITÉ DES BARRIÈRES HÉMATO-OCULAIRES

De façon générale, la perméabilité d'une barrière de diffusion passive (voies trans- et paracellulaire) pour une substance donnée

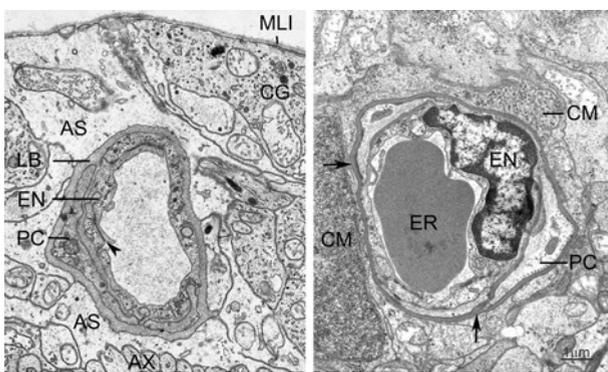


Fig. 2-41 – Vaisseaux capillaires de la barrière hémato-rétinienne interne. **a.** Micrographie électronique de la partie interne de la rétine de rat *fa/fa* (modèle de diabète de type 2). **b.** Micrographie électronique de la plexiforme externe de rat traité par la streptozotocine (modèle de diabète de type 1). Épaissement de la lame basale endothéliale (LB en a, flèche en b). La pointe de flèche en a indique un complexe jonctionnel avec jonctions serrées. Ces jonctions deviennent perméables en cas de diabète. CG, cellule ganglionnaire ; EN, cellule endothéliale ; PC, péricyte ; ER érythrocyte ; AS, astrocyte ; AX, axone ; CM, cellule de Müller ; MLI, membrane limitante interne. (Barre : 1 μ m.)

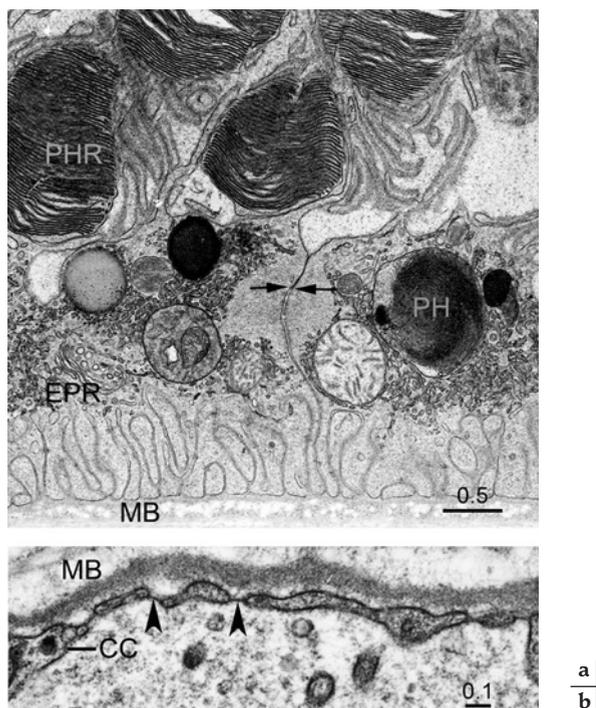


Fig. 2-42 – **Barrière hémato-rétinienne externe.** a. Micrographie électronique de la barrière hémato-rétinienne externe. L'épithélium pigmentaire (EPR) enserme les extrémités des segments externes des photorécepteurs (PHR) par l'intermédiaire de longues digitations apicales. Un complexe jonctionnel (comportant des jonctions serrées) entre deux cellules adjacentes est indiqué par les deux flèches opposées. Au pôle basal, la membrane plasmique forme de nombreuses invaginations dont l'extrémité repose sur la lame basale formant une partie de la membrane de Bruch (MB). PH, phagosome résultant de l'internalisation et la digestion lysosomale de segments externes. (Barre : 0,5 μm.) b. Détail de l'endothélium fenestré de la choriocapillaire. Les fenestrations de la cellule endothéliale (CC) sont indiquées par des pointes de flèches. Le contraste des membranes et de la lame basale est augmenté par l'acide tannique. (Barre : 0,1 μm.)

est inversement proportionnelle au poids moléculaire et à la lipophilie de cette dernière (Raevsky, 2004 ; Watanabe et al., 2005 ; Ghosh et Murthy, 2006).

Évaluation clinique

L'angiographie à la fluorescéine et la fluorophotométrie vitréenne sont les méthodes les plus utilisées pour évaluer, de façon semi-quantitative, le transport passif d'eau et d'ions hors du compartiment vasculaire, et déterminer la localisation des sites de passage (Cunha-Vaz, 2004). Par exemple, chez des patients diabétiques avec œdème maculaire, la photofluorométrie vitréenne a montré une augmentation massive de la perméabilité des capillaires rétiens. Par conséquent, l'œdème s'explique par une capacité insuffisante du transport apico-basal de l'épithélium pigmentaire rétinien à évacuer l'excès de fluide issu des capillaires (Sander et al., 2001).

Une méthode alternative pour la détection de l'hyperperméabilité capillaire rétinienne est la résonance magnétique dynamique à contraste amplifié, avec suivi de l'évolution du contraste en fonction du temps (Trick et al., 2005). La sensibilité et la reproductibilité de cette méthode paraissent légèrement supérieures à celles de la fluorophotométrie vitréenne.

La tomographie en cohérence optique est une autre méthode non invasive prometteuse pour la détection semi-quantitative à

haute résolution de l'accumulation liquidienne et de lésions structurales de la macula et du nerf optique (Huang et al., 1991 ; Hee et al., 1995 ; Puliafito et al., 1995 ; Schuman et al., 1995 ; Browning et al., 2006, 2007).

Évaluation expérimentale

Par le fait de l'absence de jonctions serrées entre les cellules des différentes couches rétinienne, des molécules jusqu'à 76 kDa peuvent diffuser librement depuis le corps vitré jusqu'à l'espace sous-rétinien (Jackson et al., 2003). Les couches plexiformes interne et externe représentent des obstacles relatifs à la diffusion et auraient une influence sur la pénétration et l'évacuation de médicaments hydrosolubles administrés par voie intravitréenne (Lightman et al., 1987).

Parmi les méthodes de laboratoire, mentionnons l'évaluation de la perméabilité d'épithéliums ou d'endothéliums cultivés (sur substrat solide bidimensionnel) en mesurant leur résistance électrique trans-épithéliale. La résistance est inversement proportionnelle à la perméabilité. Ces modèles *in vitro* sont utilisés pour estimer la perméabilité d'épithéliums vis-à-vis de certains médicaments par exemple (King et al., 1987 ; Shen et al., 2003).

D'autres techniques d'évaluation de la perméabilité, *in vivo*, font usage de marqueurs fluorescents de taille et solubilité définies — les plus utilisés sont la fluorescéine sodique, le vert d'indocyanine ou le bleu d'Evans —, dont la distribution après injection vasculaire peut être suivie en microscopie optique (fig. 2-43).

Il existe également des marqueurs électron-denses, tels que la peroxydase de raifort, le lanthane ou l'acide tannique (fig. 2-40 et 2-42) qui, ajoutés en perfusion ou en incubation aux tissus, permettent de mettre en évidence, à l'échelle ultrastructurale, les sites de transport trans- ou paracellulaire.

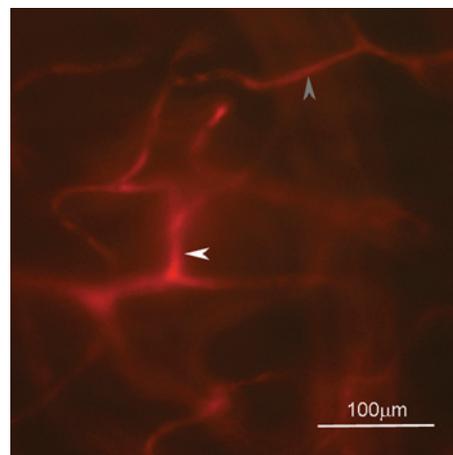


Fig. 2-43 – **Image en fluorescence montrant l'hyperperméabilité localisée de vaisseaux capillaires** (segment élargi et brillant, pointe de flèche claire) dans la couche plexiforme externe, après trois mois de diabète de type 1 induit chez le rat par la streptozotocine. La pointe de flèche grise indique un segment capillaire qui n'est pas élargi ni brillant, témoignant d'une perméabilité normale. Rétine entière observée après injection *in vivo* de bleu d'Evans. (Barre : 100 μm.)

RÔLE DU VEGF DANS LA BARRIÈRE HÉMATO-RÉTINIENNE

Le VEGF, décrit et caractérisé initialement comme « facteur de perméabilité vasculaire » (Dvorak et al., 1999), est le principal inducteur d'une perméabilité vasculaire accrue. Il constitue aussi le

stimulus essentiel déterminant la néovascularisation (angiogenèse) rétinienne et choroïdienne, ainsi que la formation d'œdème maculaire dans le diabète et la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) (Witmer *et al.*, 2003 ; Schlingemann, 2004 ; Ribatti, 2005).

Des observations *in vitro* (Esser *et al.*, 1998) et *in vivo* (Kamba *et al.*, 2006) suggèrent que le VEGF peut également induire des fenestrations endothéliales. Les capillaires fenestrés, qui expriment le récepteur au VEGF, régressent (ainsi que leur degré de fenestration) si le stimulus est stoppé (Inai *et al.*, 2004). Ces processus sont réversibles, indiquant une plasticité marquée des vaisseaux en cours de formation.

Le développement normal du système vasculaire nécessite une signalisation par le VEGF, de sorte que les souris *knock-out* pour ce facteur ne sont pas viables au cours de l'embryogenèse (Carmeliet *et al.*, 1996). Le VEGF produit par l'épithélium pigmentaire rétinien agit de manière paracrine sur la choroïde qui exprime des récepteurs au VEGF (Blaauwgeers *et al.*, 1999). Le VEGF est également un signal autocrine pour l'épithélium pigmentaire rétinien et stimule ce dernier à produire d'autres facteurs de croissance, notamment le facteur de croissance de l'épithélium pigmentaire (PEDF). Ce facteur est un inhibiteur de l'angiogenèse qui contrebalance la stimulation par le VEGF, de sorte qu'un équilibre angiogénique est établi par l'épithélium pigmentaire rétinien. Dans des cas de DMLA, le PEDF diminue au profit du VEGF dans le complexe épithélium pigmen-

taire rétinien/membrane de Bruch/choroïde. Ce déséquilibre est considéré comme étant la cause de la prolifération de néovaisseaux choroïdiens qui caractérise cette maladie (Ohno-Matsui *et al.*, 2001 ; Bhutto *et al.*, 2006).

Le développement vasculaire rétinien normal ne semble pas lié à l'expression de VEGF induite par l'hypoxie (Vinores *et al.*, 2006). Au contraire, l'hypoxie stimule fortement la sécrétion de VEGF lors de la néovascularisation rétinienne et choroïdienne accompagnée d'œdème maculaire au cours du diabète. Dans ces conditions, l'augmentation du VEGF est due à l'expression stable de HIF-1 (*Hypoxia Inducible Factor 1*) (Semenza, 2000 ; Pages et Pouyssegur, 2005 ; Arjamaa et Nikinmaa, 2006). L'hypoxie induit également une hyperperméabilité paracellulaire au niveau des capillaires rétiens qui résulte de l'altération de la synthèse des protéines des jonctions serrées et d'une perturbation de leur arrangement spatial. Là encore, un signal VEGF est impliqué (Fischer *et al.*, 2004 ; Ghassemifar *et al.*, 2006 ; Harhaj, Felinski *et al.*, 2006 ; Olsson, Dimberg *et al.*, 2006).

La meilleure preuve du rôle du VEGF dans le phénomène d'hyperperméabilité capillaire et d'œdème maculaire caractérisant plusieurs maladies rétiennes est l'effet inhibiteur spectaculaire du traitement anti-VEGF — bevacizumab (*Avastin*), ranibizumab (*Lucentis*) — sur ces altérations (Avery *et al.*, 2006a et 2006b ; Chun *et al.*, 2006).

À RETENIR

- ✓ Les systèmes de barrières établis dans l'œil protègent le tissu oculaire des influences externes et maintiennent l'homéostasie dans les différents compartiments oculaires.
- ✓ Les barrières sont composées d'un ensemble complexe et spécifique d'éléments cellulaires et extracellulaires qui leur confèrent une étanchéité sélective.
- ✓ L'évaluation de leur intégrité, au niveau cellulaire et clinique, est de grande valeur diagnostique et indispensable à la pharmacocinétique.
- ✓ Dans plusieurs conditions pathologiques, les barrières hémato-rétiennes sont compromises.
- ✓ Il est largement accepté que le facteur VEGF joue un rôle majeur dans la rupture des barrières. Une stratégie actuelle dans la lutte contre la néovascularisation, la formation d'œdème maculaire dans le diabète et la dégénérescence maculaire liée à l'âge consiste à cibler le VEGF avec des inhibiteurs spécifiques.

BIBLIOGRAPHIE

- Aijaz S., Balda M.S. et Matter K. (2006). Tight junctions : molecular architecture and function. *Int Rev Cytol*, 248 : 261-298.
- Alexander J.S. et Elrod J.W. (2002). Extracellular matrix, junctional integrity and matrix metalloproteinase interactions in endothelial permeability regulation. *J Anat*, 200 : 561-574.
- Allt G. et Lawrenson J.G. (2001). Pericytes : cell biology and pathology. *Cells Tissues Organs*, 169 : 1-11.
- Anderson D.R. et Braverman S. (1976). Reevaluation of the optic disk vasculature. *Am J Ophthalmol*, 82 : 165-174.
- Arjamaa O. et Nikinmaa M. (2006). Oxygen-dependent diseases in the retina : role of hypoxia-inducible factors. *Exp Eye Res*, 83 : 473-483.
- Avery R.L., Pearlman J., Pieramici D.J. *et al.* (2006a). Intravitreal bevacizumab (*Avastin*) in the treatment of proliferative diabetic retinopathy. *Ophthalmology*, 113 : 1695-1701.
- Avery R.L., Pieramici D.J., Rabena M.D. *et al.* (2006b). Intravitreal bevacizumab (*Avastin*) for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology*, 113 : 363-372 e5.
- Balboni G. (1993). *Anatomia Umana*. Terza ed. Ermes ; 428-447.
- Bando padhyay R., Orte C., Lawrenson J.G. *et al.* (2001). Contractile proteins in pericytes at the blood-brain and blood-retinal barriers. *J Neurocytol*, 30 : 35-44.
- Bazzoni G. (2006). Endothelial tight junctions : permeable barriers of the vessel wall. *Thromb Haemost*, 95 : 36-42.
- Behzadian M.A., Wang X.L., Windsor L.J. *et al.* (2001). TGF-beta increases retinal endothelial cell permeability by increasing MMP-9 : possible role of glial cells in endothelial barrier function. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 42 : 853-859.
- Bek T. et Jensen P.K. (1993). Three-dimensional structure of human retinal vessels studied by vascular casting. *Acta Ophthalmol (Copenh)*, 71 : 506-513.
- Bergua A., Junemann A. et Naumann G.O. (1993). [NADPH-D reactive choroid ganglion cells in the human]. *Klin Monatsbl Augenheilkd*, 203 : 77-82.
- Bergua A., Mayer B. et Neuhuber W.L. (1996). Nitroergic and VIPergic neurons in the choroid and ciliary ganglion of the duck *Anis carina*. *Anat Embryol (Berl)*, 193 : 239-248.
- Bhutto I.A., McLeod D.S., Hasegawa T. *et al.* (2006). Pigment epithelium-derived factor (PEDF) and vascular endothelial growth factor (VEGF) in aged human choroid and eyes with age-related macular degeneration. *Exp Eye Res*, 82 : 99-110.
- Bill A. (1968). A method to determine osmotically effective albumin and gammaglobulin concentrations in tissue fluids, its application to the uvea and a note on the "effects" of capillary "leaks" on tissue fluid dynamics. *Acta Physiol Scand*, 73 : 511-522.
- Bisantis C. et G. Carella (1998). *Vascular system of the optic nerve and periorbit area*. INC publisher, Rome, Italy, 55-70.
- Blaauwgeers H.G., Holtkamp G.M., Rutten H. *et al.* (1999). Polarized vascular endothelial growth factor secretion by human retinal pigment epithelium and localization of vascular endothelial growth factor receptors on the inner choriocapillaris. Evidence for a trophic paracrine relation. *Am J Pathol*, 155 : 421-428.
- Browning D.J., Fraser C.M. et Powers M.E. (2006). Comparison of the magnitude and time course of macular thinning induced by different interventions for diabetic macular edema : implications for sequence of application. *Ophthalmology*, 113 : 1713-1719.
- Browning D.J., Glassman A.R., Aiello L.P. *et al.* (2007). Relationship between optical coherence tomography-measured central retinal thickness and visual acuity in diabetic macular edema. *Ophthalmology*, 114 : 525-536.

- Carmeliet P., Ferreira V., Breier G. *et al.* (1996). Abnormal blood vessel development and lethality in embryos lacking a single VEGF allele. *Nature*, 380 : 435-439.
- Castro-Correira J. (1967). Studies on the innervation of the uveal tract. *Ophthalmologica*, 154 : 497-520.
- Chakravarthy U., Gardiner T.A., Anderson P. *et al.* (1992). The effect of endothelin 1 on the retinal microvascular pericyte. *Microvasc Res*, 43 : 241-254.
- Chun D.W., Heier J.S., Topping T.M. *et al.* (2006). A pilot study of multiple intravitreal injections of ranibizumab in patients with center-involving clinically significant diabetic macular edema. *Ophthalmology*, 113 : 1706-1712.
- Cogan D.G. et Kuvabara T. (1984). Comparison of retinal and cerebral vasculature in trypsin digest preparations. *Br J Ophthalmol*, 68 : 10-12.
- Combrooks E.B., Pouliot W.A. et Mawe G.M. (1992). Structure of neurons and ganglia of the guinea pig gallbladder: light and electron microscopic studies. *J Comp Neurol*, 317 : 31-44.
- Cunha-Vaz J. (1979). The blood-ocular barriers. *Surv Ophthalmol*, 23 : 279-296.
- Cunha-Vaz J.G. (1997). The blood-ocular barriers : past, present, and future. *Doc Ophthalmol*, 93 : 149-157.
- Cunha-Vaz J.G. (2004). The blood-retinal barriers system. Basic concepts and clinical evaluation. *Exp Eye Res*, 78 : 715-721.
- D'Atri F. et Citi S. (2002). Molecular complexity of vertebrate tight junctions (Review). *Mol Membr Biol*, 19 : 103-112.
- De Stefano M.E., Ciofi Luzzatto A. et Mugnaini E. (1993). Neuronal ultrastructure and somatostatin immunolocalization in the ciliary ganglion of chicken and quail. *J Neurocytol*, 22 : 868-892.
- Denis P. et P.-P. Elena (1989). Récepteurs bêta-adrénergiques vasculaires rétiens chez l'homme. *Ophthalmologie*, 3 : 62-4.
- Drescher K.M. et Whittem-Hudson J.A. (1996). Herpes simplex virus type 1 alters transcript levels of tumor necrosis factor-alpha and interleukin-6 in retinal glial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 37 : 2302-2312.
- Ducassee A., Segal A., Delattre F.-F. *et al.* (1985). La participation de l'artère carotide externe à la vascularisation orbitaire. *J Fr Ophthalmol*, 8 : 333-9.
- Ducassee A., Segal A. et Delattre F.-F. (1986). Aspects macroscopiques des artères ciliaires longues postérieures. *Bull Soc Ophthalmol Fr*, 86 : 845-8.
- Ducassee A. (1992). Vascularisation de l'orbite. *Ophthalmologie*, 21-006-A-20. *Encycl Med Chir*, Paris, France : 8.
- Ducassee A. (1998). Anatomie de l'orbite. In : *Pathologie orbito-palpébrale*. Rapport de la Société Française d'Ophthalmologie. S. Adenis, J.-P. Morax. Paris, Masson : 38-68.
- Ducournau D., A. Gaudric *et al.* (1981). Anatomie de la vascularisation choroïdienne. *Bull Soc Ophthalmol Fr. La vascularisation choroïdienne* : 7-27.
- Dvorak H.F., Nagy J.A., Feng D. *et al.* (1999). Vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor and the significance of microvascular hyperpermeability in angiogenesis. *Curr Top Microbiol Immunol*, 237 : 97-132.
- Ehinger B. (1966). Adrenergic nerves to the eye and to related structures in man and cynomolgus monkey. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 5 : 42-52.
- Ernest J.T. et Potts A.M. (1968). Pathophysiology of the distal portion of the optic nerve. II. Vascular relationships. *Am J Ophthalmol*, 66 : 380-387.
- Esser S., Wolburg K., Wolburg H. *et al.* (1998). Vascular endothelial growth factor induces endothelial fenestration in vitro. *J Cell Biol*, 23 : 947-959.
- Feeney L. et Hogan M.J. (1961). Electron microscopy of the human choroid. II. The choroidal nerves. *Am J Ophthalmol*, 51 : 1072-1083.
- Feng D., Nagy J.A., Hipp J. *et al.* (1996). Vesiculo-vacuolar organelles and the regulation of venule permeability to macromolecules by vascular permeability factor, histamine, and serotonin. *J Exp Med*, 183 : 1981-1986.
- Ferrari-Dileo G., Davis E.B. et Anderson D.R. (1987). Angiotensin binding sites in bovine and human retinal blood vessels. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 28 : 1747-1751.
- Fischer S., Wiesnet M., Marti H.H. *et al.* (2004). Simultaneous activation of several second messengers in hypoxia-induced hyperpermeability of brain derived endothelial cells. *J Cell Physiol*, 198 : 359-369.
- Flugel-Koch C., Kaufman P. et Lutjen-Drecoll E. (1994). Association of a choroidal ganglion cell plexus with the fovea centralis. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 35 : 4268-4272.
- Flugel-Koch C., May C.A. et Lutjen-Drecoll E. (1996). Presence of a contractile cell network in the human choroid. *Ophthalmologica*, 210 : 296-302.
- Flugel C., Tamm E.R., Mayer B. *et al.* (1994). Species differences in choroidal vasodilator innervation : evidence for specific intrinsic nitrergic and VIP-positive neurons in the human eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 35 : 592-599.
- Fontaine C. et Drizenko A. (1996). Les artères de la tête et du cou. In : *Anatomie clinique. Tome 3, Tête et Cou*. J.-P. Chevrel, Springer.
- Frank R.N., Turczyn T.J. et Das A. (1990). Pericyte coverage of retinal and cerebral capillaries. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 31 : 999-1007.
- Fryczkowski A.W., Grimson B.S. et Peiffer R.L. Jr (1984). Scanning electron microscopy of vascular casts of the human scleral lamina cribrosa. *Int Ophthalmol*, 7 : 95-100.
- Funk R.H. (1997). Blood supply of the retina. *Ophthalmic Res*, 29 : 320-325.
- Furness J.B. (2006). *The enteric nervous system*. Blackwell, Oxford.
- Gabella G. (1982). On the ultrastructure of the enteric nerve ganglia. *Scand J Gastroenterol Suppl*, 71 : 15-25.
- Ghassemifar R., Lai C.M. et Rakoczy P.E. (2006). VEGF differentially regulates transcription and translation of ZO-1alpha+ and ZO-1alpha- and mediates trans-epithelial resistance in cultured endothelial and epithelial cells. *Cell Tissue Res*, 323 : 117-125.
- Ghosh P.K. et Murthy R.S. (2006). Microemulsions : a potential drug delivery system. *Curr Drug Deliv*, 3 : 167-180.
- Grammas P. et Riden M. (2003). Retinal endothelial cells are more susceptible to oxidative stress and increased permeability than brain-derived endothelial cells. *Microvasc Res*, 65 : 18-23.
- Grayson M.C. et Latics A.M. (1971). Ocular localization of sodium fluorescein. Effects of administration in rabbit and monkey. *Arch Ophthalmol*, 85 : 600-603.
- Haefliger I.O., Zschauer A. et Anderson D.R. (1994). Relaxation of retinal pericyte contractile tone through the nitric oxide-cyclic guanosine monophosphate pathway. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 35 : 991-997.
- Hamard H., Sarau H. et Bonnet M. (1977). Ischémie aiguë de la tête du nerf optique. *Bull Soc Ophthalmol Fr, Rapport annuel*.
- Harhaj N.S., Felinski E.A., Wolpert E.B. *et al.* (2006). VEGF activation of protein kinase C stimulates occludin phosphorylation and contributes to endothelial permeability. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 47 : 5106-5115.
- Hayreh S.S. et Dass R. (1962). The ophthalmic artery. II. Intra-orbital course. *Br J Ophthalmol*, 46 : 165-185.
- Hayreh S.S. (1963a). Arteries of the orbit in the human being. *Br J Surg*, 50 : 938-953.
- Hayreh S.S. (1963b). The cilio-retinal arteries. *Br J Ophthalmol*, 47 : 71-89.
- Hayreh S.S. (1969). Blood supply of the optic nerve head and its role in optic atrophy, glaucoma, and oedema of the optic disc. *Br J Ophthalmol*, 53 : 721-748.
- Hayreh S.S. (1974a). The long posterior ciliary arteries. An experimental study. *Albrecht Von Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 192 : 197-213.
- Hayreh S.S. (1974b). The choriocapillaris. *Albrecht von Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 192 : 165-179.
- Hayreh S.S. (1983). Physiological anatomy of the choroidal vascular bed. *Int Ophthalmol*, 6 : 85-93.
- Hayreh S.S. (1990). Anterior ischaemic optic neuropathy. Differentiation of arteritic from non-arteritic type and its management. *Eye*, 4 (Pt 1) : 25-41.
- Hayreh S.S. (1995). The 1994 von Sallman Lecture. The optic nerve head circulation in health and disease. *Exp Eye Res*, 61 : 259-272.
- Hayreh S.S., Podhajsky P.A. et Zimmerman B. (1998). Ocular manifestations of giant cell arteritis. *Am J Ophthalmol*, 125 : 509-520.
- Hee M.R., Puliafito C.A., Wong C. *et al.* (1995). Quantitative assessment of macular edema with optical coherence tomography. *Arch Ophthalmol*, 113 : 1019-1029.
- Henkind P. (1967). Radial peripapillary capillaries of the retina. I. Anatomy : human and comparative. *Br J Ophthalmol*, 51 : 115-123.
- Henkind P. et de Oliveira L.F. (1967). New observations on the radial peripapillary capillaries. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 6 : 103-108.
- Henkind P. et de Oliveira L.F. (1968). Retinal arteriolar annuli. *Invest Ophthalmol*, 7 : 584-591.
- Henkind P. et Levitzky M. (1969). Angioarchitecture of the optic nerve. I. The papilla. *Am J Ophthalmol*, 68 : 979-986.
- Henry J. (1959). Contribution à l'étude anatomique des vaisseaux de l'orbite et de la loge cavernuse par injection de matières plastiques, du tendon de Zinn et de la capsule de Tenon. Thèse de médecine, Paris : 638.
- Hogan M.J. et Feeney L. (1963). The ultrastructure of the retinal blood vessels. I. The large vessels. *J Ultrastruct Res*, 39 : 10-28.
- Huang D., Swanson E.A., Lin C.P. *et al.* (1991). Optical coherence tomography. *Science*, 254 : 1178-1181.
- Hughes S. et Chan-Ling T. (2004). Characterization of smooth muscle cell and pericyte differentiation in the rat retina in vivo. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 45 : 2795-2806.
- Igarashi Y., Chiba H., Utsumi H. *et al.* (2000). Expression of receptors for glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF) and neurturin in the inner blood-retinal barrier of rats. *Cell Struct Funct*, 25 : 237-241.
- Inai T., Mancuso M., Hashizume H. *et al.* (2004). Inhibition of vascular endothelial growth factor (VEGF) signaling in cancer causes loss of endothelial fenestrations, regression of tumor vessels, and appearance of basement membrane ghosts. *Am J Pathol*, 165 : 35-52.
- Iwanoff A. (1874). *Handbuch der gesamten Augenheilkunde*. T. Saemisch. Wilhelm Engelmann, Leipzig : 265-287.
- Jackson T.L., Antcliff R.J., Hillenkamp J. *et al.* (2003). Human retinal molecular weight exclusion limit and estimate of species variation. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 44 : 2141-2146.
- Jakobiec F.A. (1982). *Ocular anatomy, embryology, and teratology*. Harper & Row. 285-294.
- Kamba T., Tam B.Y., Hashizume H. *et al.* (2006). VEGF-dependent plasticity of fenestrated capillaries in the normal adult microvasculature. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 290 : H560-576.
- King G.L., Berman A.B., Bonner-Weir S. *et al.* (1987). Regulation of vascular permeability in cell culture. *Diabetes*, 36 : 1460-1467.
- Kumagai A.K. (1999). Glucose transport in brain and retina : implications in the management and complications of diabetes. *Diabetes Metab Res Rev*, 15 : 261-273.
- Kunze W.A., Clerc N., Furness J.B. *et al.* (2000). The soma and neurites of primary afferent neurons in the guinea-pig intestine respond differentially to deformation. *J Physiol*, 526 Pt 2 : 375-385.
- Kurus E. (1955). [A system of ganglion cells in the human choroid.]. *Klin Monats blatter Augenheilkd Augenarztl Fortbild*, 127 : 198-206.
- Lang J. et Kageyama I. (1990). The ophthalmic artery and its branches, measurements and clinical importance. *Surg Radiol Anat*, 12 : 83-90.
- Latics A.M. (1967). Central retinal artery innervation. Absence of adrenergic innervation to the intraocular branches. *Arch Ophthalmol*, 77 : 405-409.
- Latics A.M. et Rapoport S. (1976). The blood-ocular barriers under osmotic stress. Studies on the freeze-dried eye. *Arch Ophthalmol*, 94 : 1086-1091.

- Laubert H. (1936). Die Aderhaut (Choroidea). In: *Handbuch der mikroskopischen Anatomie*. W. von Möllendorf. Berlin, Springer : 91-133.
- Lieberman M.F., Maumenee A.E. et Green W.R. (1976). Histologic studies of the vasculature of the anterior optic nerve. *Am J Ophthalmol*, 82 : 405-423.
- Lightman S., Rechthand E., Latker C. et al. (1987a). Assessment of the permeability of the blood-retinal barrier in hypertensive rats. *Hypertension*, 10 : 390-395.
- Lightman S.L., Palestine A.G., Rapoport S.I. et al. (1987b). Quantitative assessment of the permeability of the rat blood-retinal barrier to small water-soluble non-electrolytes. *J Physiol*, 389 : 483-490.
- Lütjen-Drecoll E. et Kaufman K.L. (1979). Echothiophate-induced structural alterations in the anterior chamber angle of the cynomolgus monkey. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 18 : 918-929.
- Lütjen-Drecoll E. (1982). Functional morphology of the ciliary epithelium. In: *Basic aspects of glaucoma research*. Schattauer, Stuttgart.
- Lütjen-Drecoll E., Lonnerholm G. et Eichhorn M. (1983). Carbonic anhydrase distribution in the human and monkey eye by light and electron microscopy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 220 : 285-91.
- Lütjen-Drecoll E., Eichhorn M. et Barany E.H. (1985). Carbonic anhydrase in epithelia and fenestrated juxtaepithelial capillaries of Macaca fascicularis. *Acta Physiol Scand*, 124 : 295-307.
- Lütjen-Drecoll E. (1992). Morphology of the pars plana region. *Dev Ophthalmol*, 23 : 50-9.
- Macarak E.J. et Howard P.S. (1983). Adhesion of endothelial cells to extracellular matrix proteins. *J Cell Physiol*, 116 : 76-86.
- Marmorstein A.D. (2001). The polarity of the retinal pigment epithelium. *Trafic*, 2 : 867-872.
- Matthews M.R., Connaughton M. et Cuello A.C. (1987). Ultrastructure and distribution of substance P-immunoreactive sensory collaterals in the guinea pig prevertebral sympathetic ganglia. *J Comp Neurol*, 258 : 28-51.
- May C.A., Hayreh S.S., Furuyoshi N. et al. (1997). Choroidal ganglion cell plexus and retinal vasculature in monkeys with laser-induced glaucoma. *Ophthalmologica*, 211 : 161-171.
- May C.A., Fuchs A.V., Scheib M. et al. (2002). Characterization of nitergic neurons in the porcine and human ciliary nerves. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 43 : 581-586.
- May C.A. et Lütjen-Drecoll E. (2004). Choroidal ganglion cell changes in human glaucomatous eyes. *J Glaucoma*, 13 : 389-395.
- May C.A., Neuhuber W. et Lütjen-Drecoll E. (2004). Immunohistochemical classification and functional morphology of human choroidal ganglion cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 45 : 361-367.
- Mazzia C. et Clerc N. (1997). Ultrastructural relationships of spinal primary afferent fibres with neuronal and non-neuronal cells in the myenteric plexus of the cat oesophago-gastric junction. *Neuroscience*, 80 : 925-937.
- Meyer P.A. et Watson P.G. (1987). Low dose fluorescein angiography of the conjunctiva and episclera. *Br J Ophthalmol*, 71 : 2-10.
- Meyer P.A. (1988). Patterns of blood flow in episcleral vessels studied by low-dose fluorescein videangiography. *Eye*, 2 : 533-46.
- Morone G., A. Tazzi, Ghisolfi A., Carella A. (1981). *The vascular system of the eye*. La goliardica pavese, Pavia, 60-85.
- Morrison J.C. et Van Buskirk E.M. (1983). Anterior collateral circulation in the primate eye. *Ophthalmology*, 90 : 707-715.
- Müller H. (1859). Über glatte Muskeln und Nervengeflechte der Choroidea im menschlichen Auge. *Verh physik-med Ges Würzburg* : 179-192.
- Nerom P., Rosenthal A., Jacobson D. et al. (1981). Iris angiography and aqueous photofluorometry in normal subjects. *Arch Ophthalmol*, 99 : 489-493.
- Nieuwdorp M., Meuwese M.C., Vink H. et al. (2005). The endothelial glycocalyx : a potential barrier between health and vascular disease. *Curr Opin Lipidol*, 16 : 507-511.
- Nilius B. et Droogmans G. (2001). Ion channels and their functional role in vascular endothelium. *Physiol Rev*, 81 : 1415-1459.
- Nilsson S.F., Linder J. et Bill A. (1985). Characteristics of uveal vasodilation produced by facial nerve stimulation in monkeys, cats and rabbits. *Exp Eye Res*, 40 : 841-852.
- Ohno-Matsui K., Morita I., Tombran-Tink J. et al. (2001). Novel mechanism for age-related macular degeneration : an equilibrium shift between the angiogenesis factors VEGF and PEDF. *J Cell Physiol*, 189 : 323-333.
- Ojima M. (1977). [Studies on the angioarchitecture of the optic nerve. (1) Relation to the ciliary arterial circulation]. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi*, 81 : 642-649.
- Olsson A.K., Dimberg A., Kreuger J. et al. (2006). VEGF receptor signalling in control of vascular function. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 7 : 359-371.
- Olver J.M. et McCartney A.C. (1989). Orbital and ocular micro-vascular corrosion casting in man. *Eye*, 3 (Pt 5) : 588-596.
- Olver J.M. (1990). Functional anatomy of the choroidal circulation : methyl methacrylate casting of human choroid. *Eye*, 4 (Pt 2) : 262-272.
- Olver J.M., Spalton D.J. et McCartney A.C. (1990). Microvascular study of the retrolaminar optic nerve in man : the possible significance in anterior ischaemic optic neuropathy. *Eye*, 4 (Pt 1) : 7-24.
- Olver J.M., Spalton D.J. et McCartney A.C. (1994). Quantitative morphology of human retrolaminar optic nerve vasculature. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 35 : 3858-3866.
- Onda E., Cioffi G.A., Bacon D.R. et al. (1995). Microvasculature of the human optic nerve. *Am J Ophthalmol*, 120 : 92-102.
- Padgett D.H. (1948). The development of the cranial arteries in the human embryo. *Carnegie Institution of Washington, Contrib Embryol*, 32 : 205-61.
- Pagenstecher A. (1860). Notiz über den hinteren Choroidalmuskel im Auge der Vögel. *Verhphysik-med Ges Würzburg* : 173-174.
- Pages G. et Pouyssegur J. (2005). Transcriptional regulation of the vascular endothelial growth factor gene – A concert of activating factors. *Cardiovasc Res*, 65 : 564-573.
- Palade G.E., Simionescu M. et Simionescu N. (1979). Structural aspects of the permeability of the microvascular endothelium. *Acta Physiol Scand Suppl*, 463 : 11-32.
- Patton N., Aslam T., Macgillivray T. et al. (2005). Retinal vascular image analysis as a potential screening tool for cerebrovascular disease : a rationale based on homology between cerebral and retinal microvasculatures. *J Anat*, 206 : 319-348.
- Pederson J.E. et Green K. (1973a). Aqueous humor dynamics : a mathematical approach to measurement of facility, pseudofacility, capillary pressure, active secretion and X c. *Exp Eye Res*, 15 : 265-276.
- Pederson J.E. et Green K. (1973b). Aqueous humor dynamics : experimental studies. *Exp Eye Res*, 15 : 277-297.
- Peppiatt C.M., Howarth C., Mobbs P. et al. (2006). Bidirectional control of CNS capillary diameter by pericytes. *Nature*, 443 : 700-704.
- Poukens V., Glasgow B.J. et Demer J.L. (1998). Nonvascular contractile cells in sclera and choroid of humans and monkeys. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 39 : 1765-1774.
- Puliafito C.A., Hee M.R., Lin C.P. et al. (1995). Imaging of macular diseases with optical coherence tomography. *Ophthalmology*, 102 : 217-229.
- Puro D.G. (2007). Physiology and pathobiology of the pericyte-containing retinal microvasculature : new developments. *Microcirculation*, 14 : 1-10.
- Raevsky O.A. (2004). Physicochemical descriptors in property-based drug design. *Mini Rev Med Chem*, 4 : 1041-1052.
- Raviola G. (1977). The structural basis of the blood-ocular barriers. *Exp Eye Res*, 25 Suppl : 27-63.
- Rhodin J.A. (1968). Ultrastructure of mammalian venous capillaries, venules, and small collecting veins. *J Ultrastruct Res*, 25 : 452-500.
- Ribatti D. (2005). The crucial role of vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor in angiogenesis : a historical review. *Br J Haematol*, 128 : 303-309.
- Risco J.M., Grimson B.S. et Johnson P.T. (1981). Angioarchitecture of the ciliary artery circulation of the posterior pole. *Arch Ophthalmol*, 99 : 864-868.
- Rizzolo L.J. (1997). Polarity and the development of the outer blood-retinal barrier. *Histol Histopathol*, 12 : 1057-1067.
- Rohen H. (1952). Der Ziliarkörper als funktionelles System. 2. Beitrag zur funktionellen Anatomie des Auges. *Morphol Jahrb* : 415-440.
- Rouvière H. (1967). *Anatomie humaine descriptive et topographique*. 10^e édition. Paris, Masson.
- Rungger-Brandel E., Messerli J.M., Niemyer G. et al. (1993). Confocal microscopy and computer-assisted image reconstruction of astrocytes in the mammalian retina. *Eur J Neurosci*, 5 : 1093-1106.
- Ruskell G.L. (1970). An ocular parasympathetic nerve pathway of facial nerve origin and its influence on intraocular pressure. *Exp Eye Res*, 10 : 319-330.
- Ruskell G.L. (1971). Facial parasympathetic innervation of the choroidal blood vessels in monkeys. *Exp Eye Res*, 12 : 166-172.
- Sander B., Larsen M., Moldow B. et al. (2001). Diabetic macular edema : passive and active transport of fluorescein through the blood-retina barrier. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 42 : 433-438.
- Saunders R.A., Bluestein E.C., Wilson M.E. et al. (1994). Anterior segment ischemia after strabismus surgery. *Surv Ophthalmol*, 38 : 456-466.
- Savettieri G., Di Liegro I., Catania C. et al. (2000). Neurons and ECM regulate occludin localization in brain endothelial cells. *Neuroreport*, 11 : 1081-1084.
- Schlingemann R.O. (2004). Role of growth factors and the wound healing response in age-related macular degeneration. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 242 : 91-101.
- Schneeberger E.E. et Lynch R.D. (2004). The tight junction : a multifunctional complex. *Am J Physiol Cell Physiol*, 286 : C1213-1228.
- Schonfelder U., Hofer A., Paul M. et al. (1998). In situ observation of living pericytes in rat retinal capillaries. *Microvasc Res*, 56 : 22-29.
- Schraermeyer U., Addicks K., Kociok N. et al. (1998). Capillaries are present in Bruch's membrane at the ora serrata in the human eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 39 : 1076-1084.
- Schrodl F., Brehmer A. et Neuhuber W.L. (2000). Intrinsic choroidal neurons in the duck eye express galanin. *J Comp Neurol*, 425 : 24-33.
- Schrodl F., Schweigert M., Brehmer A. et al. (2001a). Intrinsic neurons in the duck choroid are contacted by CGRP-immunoreactive nerve fibres : evidence for a local pre-central reflex arc in the eye. *Exp Eye Res*, 72 : 137-146.
- Schrodl F., Tines R., Brehmer A. et al. (2001b). Intrinsic choroidal neurons in the duck eye receive sympathetic input : anatomical evidence for adrenergic modulation of nitergic functions in the choroid. *Cell Tissue Res*, 304 : 175-184.
- Schrodl F., de Laet A., Tassignon M.-J. et al. (2003). Intrinsic choroidal neurons in the human eye : projections, targets, and basic electrophysiological data. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 44 : 3705-3712.
- Schrodl F., de Stefano M.E., Minvielle F. et al. (2005). Somatostatin immunoreactivity in quail pterygopalatine ganglion. *J Anat*, 206 : 249-255.
- Schroedl F., de Stefano M.E., Reese S. et al. (2004). Comparative anatomy of nitergic intrinsic choroidal neurons (ICN) in various avian species. *Exp Eye Res*, 78 : 187-196.
- Schuman J.S., Hee M.R., Puliafito C.A. et al. (1995). Quantification of nerve fiber layer thickness in normal and glaucomatous eyes using optical coherence tomography. *Arch Ophthalmol*, 113 : 586-596.
- Semenza G.L. (2000). HIF-1 : mediator of physiological and pathophysiological responses to hypoxia. *J Appl Physiol*, 88 : 1474-1480.

- Shakib M. et Cunha-Vaz J.G. (1966). Studies on the permeability of the blood-retinal barrier. IV. Junctional complexes of the retinal vessels and their role in the permeability of the blood-retinal barrier. *Exp Eye Res*, 5 : 229-234.
- Shen J., Cross S.T., Tang-Liu D.D. *et al.* (2003). Evaluation of an immortalized retinal endothelial cell line as an in vitro model for drug transport studies across the blood-retinal barrier. *Pharm Res*, 20 : 1357-1363.
- Shepro D. et Morel N.M. (1993). Pericyte physiology. *Faseb J*, 7 : 1031-1038.
- Spitznas M. et Reale E. (1975). Fracture faces of fenestrations and junctions of endothelial cells in human choroidal vessels. *Invest Ophthalmol*, 14 : 98-107.
- Steuer H., Jaworski A., Elger B. *et al.* (2005). Functional characterization and comparison of the outer blood-retina barrier and the blood-brain barrier. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 46 : 1047-1053.
- Stewart P.A. et Tuor U.I. (1994). Blood-eye barriers in the rat : correlation of ultrastructure with function. *J Comp Neurol*, 340 : 566-576.
- Stjernschantz J. et Bill A. (1980). Vasomotor effects of facial nerve stimulation : noncholinergic vasodilation in the eye. *Acta Physiol Scand*, 109 : 45-50.
- Streilein J.W., Ohta K., Mo J.S. *et al.* (2002). Ocular immune privilege and the impact of intraocular inflammation. *DNA Cell Biol*, 21 : 453-459.
- Streilein J.W. (2003). Ocular immune privilege : the eye takes a dim but practical view of immunity and inflammation. *J Leukoc Biol*, 74 : 179-185.
- Suzuki N., Hardebo J.E. et Owman C. (1989). Trigeminal fibre collaterals storing substance P and calcitonin gene-related peptide associate with ganglion cells containing choline acetyltransferase and vasoactive intestinal polypeptide in the sphenopalatine ganglion of the rat. An axon reflex modulating parasympathetic ganglionic activity? *Neuroscience*, 30 : 595-604.
- Takata K., Hirano H. et Kasahara M. (1997). Transport of glucose across the blood-tissue barriers. *Int Rev Cytol*, 172 : 1-53.
- Tamm E.R., Flugel-Koch C., Mayer B. *et al.* (1995). Nerve cells in the human ciliary muscle : ultrastructural and immunocytochemical characterization. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 36 : 414-426.
- Tao-Cheng J.H., Nagy Z. et Brightman M.W. (1987). Tight junctions of brain endothelium in vitro are enhanced by astroglia. *J Neurosci*, 7 : 3293-3299.
- Tilling T., Korte D., Hoheisel D. *et al.* (1998). Basement membrane proteins influence brain capillary endothelial barrier function in vitro. *J Neurochem*, 71 : 1151-1157.
- Tomasek J.J., Haaksma C.J., Schwartz R.J. *et al.* (2006). Deletion of smooth muscle alpha-actin alters blood-retina barrier permeability and retinal function. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 47 : 2693-2700.
- Trick G.L., Liggett J., Levy J. *et al.* (2005). Dynamic contrast enhanced MRI in patients with diabetic macular edema : initial results. *Exp Eye Res*, 81 : 97-102.
- Tsukita S., Furuse M. et Itoh M. (2001). Multifunctional strands in tight junctions. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2 : 285-293.
- Van Itallie C.M. et Anderson J.M. (2004). The molecular physiology of tight junction pores. *Physiology (Bethesda)*, 19 : 331-338.
- Vinore S.A., Xiao W.H., Aslam S. *et al.* (2006). Implication of the hypoxia response element of the Vegf promoter in mouse models of retinal and choroidal neovascularization, but not retinal vascular development. *J Cell Physiol*, 206 : 749-758.
- Von Wittich M. (1855). Vergleichende histologische Mitteilungen. I. Über den Bauder Choroidea des Säugetier- und Vogelauges. *Albrv Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol* : 124.
- Wallman J. et Winawer J. (2004). Homeostasis of eye growth and the question of myopia. *Neuron*, 43 : 447-468.
- Watanabe E., Kinoshita N., Takahashi M. *et al.* (2005). Prediction of absorbability of poorly water-soluble drugs based on permeability obtained through modified in vitro chamber method. *Drug Metab Pharmacokin*, 20 : 428-434.
- Weiter J.J. et Ernest J.T. (1974). Anatomy of the choroidal vasculature. *Am J Ophthalmol*, 78 : 583-590.
- Wilcox L.H., Keargh E.H., Connolly R.Z., Hotte C.E. (1980). The contribution of blood flow by the anterior ciliary arteries to the anterior segment in the primate eye. *Exp Eye Res*, 30 : 167-174.
- Wise G.N., Dollery C.T. et Henkind P. (1975). The retinal capillaries. In : *The retinal circulation*. Harper and Row, New York : 20-82.
- Witmer A.N., Vrensen G.F., Van Noorden C.J. *et al.* (2003). Vascular endothelial growth factors and angiogenesis in eye disease. *Prog Retin Eye Res*, 22 : 1-29.
- Wolburg H. et Lippoldt A. (2002). Tight junctions of the blood-brain barrier : development, composition and regulation. *Vascul Pharmacol*, 38 : 323-337.
- Wolter J.R. (1960). Nerves of the normal human choroid. *Arch Ophthalmol*, 64 : 120-124.
- Wood J.D. (1987). Physiology of the enteric nervous system. In : *Physiology of the Gastrointestinal Tract*. L.R. Johnson. Raven Press, New York, vol. 1 : 67-109.
- Wu M.H. (2005). Endothelial focal adhesions and barrier function. *J Physiol*, 569 : 359-366.
- Wybar K.C. (1954). Vascular anatomy of the choroid in relation to selective localization of ocular disease. *Br J Ophthalmol*, 38 : 513-517.
- Yamamoto R., Bredt D.S., Snyder S.H. *et al.* (1993). The localization of nitric oxide synthase in the rat eye and related cranial ganglia. *Neuroscience*, 54 : 189-200.
- Yuan Y., Meng F.Y., Huang Q. *et al.* (1998). Tyrosine phosphorylation of paxillin/pp125FAK and microvascular endothelial barrier function. *Am J Physiol*, 275 : H84-93.
- Zaho Y. et Li F. (1987). Microangioarchitecture of the optic papilla. *Jpn J Ophthalmol*, 31 : 147-159.
- Zhang Y. et Stone J. (1997). Role of astrocytes in the control of developing retinal vessels. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 38 : 1653-1666.
- Zinn I.G. (1755). *Descriptio anatomica oculi humani*. 1^{re} éd. Abrami Vandenhoeck, Cottingen : 216-217.

Page blanche

PHYSIOLOGIE DE LA CIRCULATION OCULAIRE

I – DÉBIT VASCULAIRE OCULAIRE

Ch. E. Riva

MÉTHODES DE MESURE NON INVASIVES

Malgré plusieurs décennies de développements techniques, il n'existe aucune méthode qui permette à elle seule de fournir toutes les informations pertinentes sur l'hémodynamique oculaire. La connaissance quantitative disponible de nos jours sur le flux sanguin dans les divers tissus de l'œil a été obtenue par différentes techniques invasives et non invasives. Les premières, qui ont fourni des informations extensives sur le débit sanguin oculaire dans des modèles animaux, incluent des mesures directes du flux dans des veines de la choroïde (Bill, 1962), la calorimétrie (Armaly et Araki, 1975), la désaturation du krypton radioactif (Friedman et al., 1964), les microsphères marquées par substances radioactives (Alm et Bill, 1973b), l'élimination de l'hydrogène (Yu et al., 1990) et de l'iodoantipyrine ¹²⁵I (Sossi et Anderson, 1983), la fluxmétrie à laser Doppler (Kiel et Shepherd, 1992), l'imagerie du flux sanguin par phénomène speckle (Suzuki et al., 1991) et la libération ciblée de la fluorescéine encapsulée dans des liposomes (Guran et al., 1990). Dans cette section seront présentées uniquement les techniques non invasives (tableau 3-1) qui ont contribué de façon importante à notre connaissance sur la circulation oculaire chez l'homme. Les informations et références bibliographiques fournies sont loin d'être exhaustives.

DIAMÈTRE DES VAISSEaux RÉTINIENS

Le diamètre des vaisseaux rétiniens est une composante du flux sanguin. Jusqu'à récemment, ce diamètre était obtenu à partir de mesures de photographies du fond de l'œil projetées sur un écran ou visualisées à travers un système optique grossissant (Delori et al., 1988 ; Rassam et al., 1994). L'introduction de l'analyseur de vaisseaux rétiniens (RVA, Imedos, Jena, Germany) (Nagel et al., 2001 ; Pache et al., 2002) permet actuellement une mesure des vaisseaux rétiniens principaux en temps réel ou à partir d'enregistrements sur bande magnétique. Le RVA comporte une caméra du fond de l'œil permettant d'imager le fond de l'œil sur un moniteur vidéo, un capteur à charge couplée pour une acquisition d'images électroniques ainsi qu'un ordinateur pour déterminer et archiver les diamètres (fig. 3-1). Le vaisseau est balayé vingt-cinq fois par seconde à l'intérieur d'une fenêtre rectangulaire d'une longueur

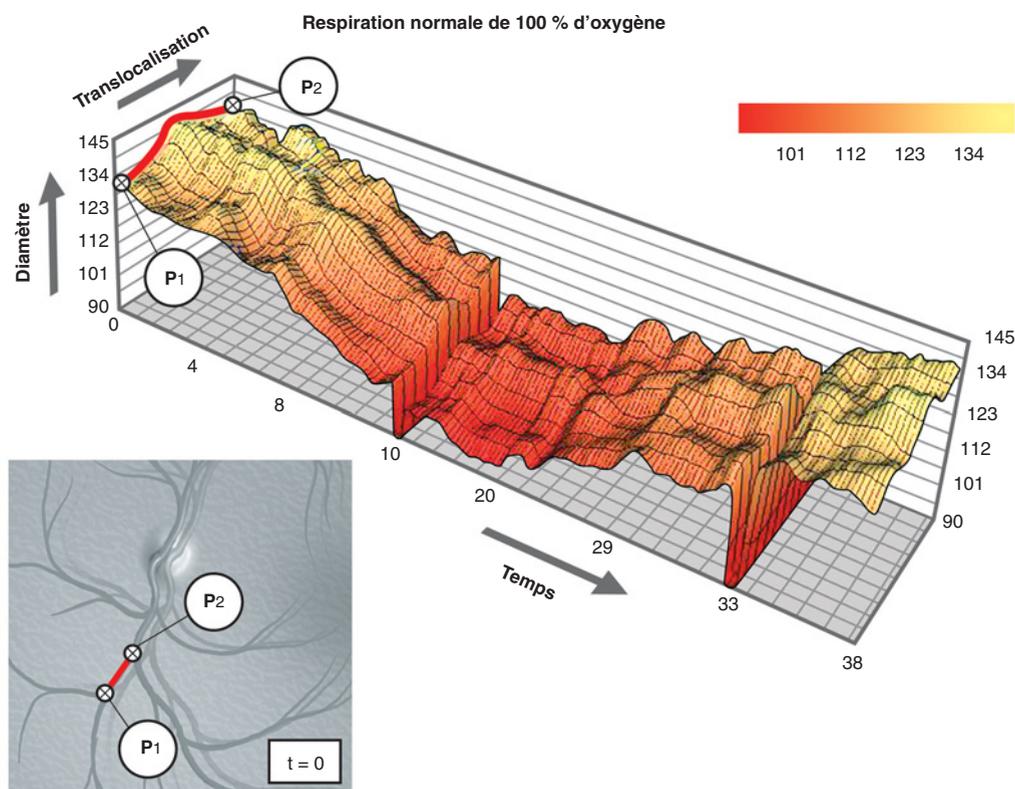
d'environ 1,5 mm et de largeur légèrement supérieure à celle du vaisseau. Après détermination de l'angle entre le vaisseau et la fenêtre, le diamètre vasculaire est calculé de façon automatique.

La technique RVA est particulièrement adaptée à l'évaluation de la variation spatiale et la dynamique temporelle du diamètre lors de l'application de divers stimuli physiologiques, agents pharmacologiques et procédures thérapeutiques (fig. 3-1). Elle exige que la pupille soit dilatée. Avec des vaisseaux ayant un diamètre supérieur à 90 µm, il est possible d'obtenir une précision du diamètre d'environ 1 µm. La résolution temporelle du diamètre est de 40 ms. La reproductibilité, définie par le coefficient de variation, a été déterminée à court (moins de deux heures) et à long terme (deux semaines) : coefficients de 1,5 % et 2,8 % respectivement (Pache et al., 2002).

VÉLOCIMÉTRIE ET FLUXMÉTRIE À LASER DOPPLER

L'invention du laser, une source émettant des ondes optiques pratiquement à une seule fréquence, a rendu possible la détection avec une très haute résolution du décalage en fréquence que subit la lumière lorsqu'elle est diffusée par une particule en mouvement (effet Doppler). Cette propriété a permis, en 1972, la première mesure de la vitesse des globules rouges circulant dans des capillaires de verre et dans des vaisseaux de la rétine du lapin au moyen de la vélocimétrie à laser Doppler (VLD) (Riva et al., 1972). Plus tard, des mesures relatives (Tanaka et al., 1974) puis absolues (Riva et al., 1979) de cette vitesse ont été obtenues sur des vaisseaux de la rétine humaine. Les mesures du flux sanguin sur la peau par fluxmétrie à laser Doppler (FLD) (Stern, 1975 ; Stern et al., 1977 ; Bonner et Nossal, 1981) ont servi de base aux études sur la tête du nerf optique (TNO) (Riva et al., 1992), la choroïde sous-fovéale (Riva et al., 1994), la rétine péripapillaire (Michelson et Schmauss, 1995 ; Michelson et al., 1996) et l'iris (Chamot et al., 1999, 2000).

Cette section présente tout d'abord la technique VLD, suivie d'une exposition de développements récents. Nous exposons ensuite les principes de la FLD. Ces techniques sont les seules véritablement non invasives et objectives pour mesurer le flux sanguin dans l'œil.



a
b

Fig. 3-1 – Analyseur de vaisseaux rétiniens (RVA).

a. Le RVA comporte une caméra du fond de l'œil permettant d'imager le fond de l'œil sur un moniteur vidéo, un capteur à charge couplée pour une acquisition d'images électroniques ainsi qu'un ordinateur pour déterminer et archiver les diamètres (RVA, Imedos, Jena, Germany). **b.** Variation temporelle du diamètre d'une veine rétinienne mesuré par l'analyseur de vaisseaux RVA sur la portion veineuse incluse entre les marques P₁ et P₂. La constriction de la veine est due à la respiration par le sujet de l'oxygène à 100 %.

L'effet Doppler

Découvert pour les ondes acoustiques par le physicien autrichien Christian Doppler en 1842, cet effet est le fondement de la VLD et de la FLD. Dans ce cas, il s'explique par la variation de la fréquence de l'onde portée par l'air en fonction du mouvement relatif entre la source et l'observateur. L'effet Doppler pour les ondes électromagnétiques s'explique principalement avec la théorie de la relativité restreinte dont on dérive, entre autres, que la fréquence d'une onde

lumineuse subit un décalage lorsqu'elle est émise par un objet en mouvement par rapport à un observateur.

Considérons un globule rouge \vec{v} qui se déplace à une vitesse définie par le vecteur de vitesse \vec{V} (fig. 3-2). Un rayon laser de fréquence f_i est dirigé sur cette particule faisant un angle α_i vecteur \vec{V} . La lumière diffusée par le globule rouge dans la direction du détecteur, défini par l'angle α_s , a une fréquence qui diffère de f_i d'une quantité Δf , le décalage Doppler, qui est égale à :

$$\Delta f = V \cdot (\cos \alpha_s - \cos \alpha_i) \cdot n/\lambda \quad (1),$$

Tableau 3-I
Méthodes de mesure non invasives de l'hémodynamique oculaire.

| Méthode | Lit vasculaire | Paramètres mesurés |
|--|---|---|
| Analyseur de vaisseaux rétiniens | Rétine | Diamètre des artères et veines |
| Vélocimétrie laser Doppler bidirectionnelle | Rétine | Vitesse absolue des globules rouges et profil de cette vitesse dans les artères et veines Débit rétinien (quand combinée avec mesure du diamètre vasculaire) |
| Fluxmétrie laser Doppler (temps réel et imagerie) | Papille du nerf optique, rétine, choroïde, iris | Vitesse, volume et flux (unités relatives) des globules rouges dans la microcirculation |
| Phénomène de granularité laser | Rétine, papille du nerf optique, choroïde | Index quantitatif de la vitesse des globules rouges |
| Dilution d'un indicateur | Rétine | Divers temps circulatoires de la fluorescéine |
| Mouvement des leucocytes et segments hyperfluorescents | Capillaires rétiniens dans la région maculaire | Vitesse |
| Simulation du champ bleu | Capillaires rétiniens dans la région maculaire | Vitesse, nombre et pulsativité des leucocytes |
| Flux sanguin oculaire pulsatile (POBF) | Choroïde | Flux sanguin pulsatile dérivé de la variation de la PIO durant le cycle cardiaque |
| Interférométrie laser | Choroïde, papille du nerf optique | Flux sanguin pulsatile dérivé de la distance entre cornée et fond de l'œil |
| Imagerie à couleur Doppler | Vaisseaux rétrobulbaires | Vitesse du sang durant le pic de la systole (PSV) et la fin de la diastole (EDV), index de résistance |

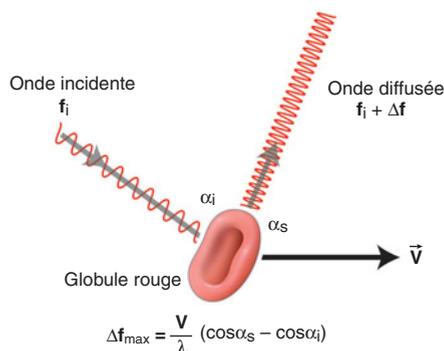


Fig. 3-2 – L'effet Doppler. La fréquence de la lumière laser diffusée par un globule rouge se déplaçant à la vitesse V subit un décalage en fréquence égal à Δf par rapport à la fréquence de la lumière incidente de fréquence f_i . (Adaptée de Riva et Petrig. *Laser Doppler techniques in ophthalmology – Principles and applications*. In : Fankhauser F. et Kwasińska S. (éd.). *Lasers in ophthalmology – Basic, diagnostic and surgical aspects*. Kugler Publications, The Hague, The Netherlands, 2003. Avec l'autorisation de l'éditeur).

où n représente l'indice de réfraction du milieu et λ la longueur d'onde *in vacuo* de la lumière laser incidente sur le globule rouge.

Pour un globule ayant une vitesse de $1 \text{ cm} \cdot \text{s}^{-1}$ et avec $\alpha_s = 80^\circ$, $\alpha_i = 90^\circ$, $n = 1$ (air) et $\lambda = 632,8 \text{ nm}$ (laser hélium-néon), Δf est égal à $2,7 \cdot 10^3 \text{ Hz}$. Ce décalage est extrêmement faible comparé à f_i ($\sim 5 \cdot 10^{14} \text{ Hz}$) mais cependant détectable (cf. infra).

Vélocimétrie laser Doppler appliquée aux globules rouges dans les vaisseaux rétiniens

La vitesse des globules rouges dans un vaisseau que nous supposons cylindrique dépend de leurs positions radiales. Supposons de plus que le diamètre des globules rouges est très petit par rapport à celui du vaisseau, d , et que le profil des vitesses des globules rouges est parabolique, c'est-à-dire que les globules rouges se déplacent à la vitesse maximale, V_{max} , au centre du vaisseau et à une vitesse nulle le long de la paroi (flux de Poiseuille). Dans ce cas, la lumière laser diffusée par les globules rouges aura un spectre de fréquences s'étendant de f_i à $f_i + \Delta f_{\text{max}}$, où Δf_{max} est le décalage Doppler subi par la lumière diffusée par les globules rouges au centre du vaisseau. La détermination de Δf_{max} se fait par mixage optique autodyne (Fluckiger et al., 1987).

Dans cette technique, le faisceau laser diffusé par les globules rouges est amené à interférer à la surface d'un photodétecteur avec la lumière non décalée en fréquence (référence) provenant de la paroi du vaisseau. Ce mixage des deux faisceaux produit un signal à la sortie du détecteur qui est soumis à l'analyse de Fourier pour obtenir un spectre de puissance des décalages Doppler (SPDD). Ce spectre s'étend de la fréquence zéro à la fréquence Δf_{max} des fréquences suffisamment basses pour que le SPDD soit accessible aux méthodes d'analyse conventionnelle (Benedek, 1969). De ce spectre, on détermine la fréquence Δf_{max} et de cette fréquence V_{max} est calculée par l'équation (1). La difficulté de déterminer les angles intraoculaires α_s et α_i a conduit au développement de la VLD bidirectionnelle (Riva et al., 1979 ; Fekke et al., 1987) qui permet la détermination absolue de la vitesse V_{max} . Cette technique consiste à détecter la lumière diffusée par les globules rouges le long de deux

directions. Pour chacune des directions, le décalage Doppler Δf_{max} est obtenu à partir du SPDD en utilisant un modèle d'ajustement de courbe et une analyse statistique (Petrig *et al.*, 1999b). V_{max} est déterminée à partir des deux Δf_{max} et de paramètres géométriques (Riva *et al.*, 1979 ; Feke *et al.*, 1987). Le flux des globules rouges s'obtient de l'équation :

$$Q = \pi \frac{d^2}{4} V_{moyen} \quad (\text{pour un profil parabolique, } V_{moyen} = V_{max}/2).$$

L'appareillage pour la mesure du SPDD comporte des systèmes optiques pour :

- diriger un faisceau laser, dont la puissance se situe bien en dessous du niveau maximum acceptable pour une illumination continue, sur un vaisseau rétinien ;
- guider par fibre optique la lumière diffusée par le sang dans le vaisseau sur un détecteur à loi quadratique ;
- permettre l'observation du fond de l'œil ;
- présenter à l'œil testé une cible de fixation précise.

Ces systèmes ont été incorporés dans un microscope à lampe à fente (Riva *et al.*, 1979 ; Feke *et al.*, 1987), diverses caméras du fond d'œil (LDV Oculix Inc., Canon Laser Doppler flowmeter, Kowa portable) (Petrig *et al.*, 1995 ; Logean E *et al.*, 1997 ; Feke *et al.*, 1998) ainsi qu'à un traqueur oculaire (Mendel *et al.*, 1993). La dilatation de la pupille est nécessaire (fig. 3-3).

L'instrument de Canon permet une mesure simultanée de la vitesse du sang et du diamètre vasculaire. De plus, cet appareil incorpore un système permettant de stabiliser le faisceau laser à l'endroit désiré de la mesure (Yoshida *et al.*, 1998).

La relation entre V_{moyen} et V_{max} dépend du profil des vitesses des globules rouges. Au niveau des branchements artériolaires, des jonctions veineuses, des croisements artérioveineux et dans certaines pathologies, telles que les occlusions vasculaires partielles ou imminentes, ce profil dévie de la forme parabolique (Fankhauser *et al.*, 1987 ; Pries *et al.*, 1996). Conséquemment, ce profil, et particulièrement le gradient de la vitesse le long de la paroi, permet de déterminer la contrainte de cisaillement, un paramètre qui joue un rôle important dans le contrôle du flux sanguin (Koller et Kaley, 1991 ; Nerem *et al.*, 1998) et qui pourrait être utile dans le diagnostic précoce de diverses altérations de la circulation réti-

nienne. Dans ce but, diverses techniques ont été proposées récemment. Elles sont décrites brièvement.

La tomographie par cohérence optique couleur Doppler a permis pour la première fois une imagerie du flux sanguin rétinien et du profil des vitesses en coupes transversales (Yazdanfar *et al.*, 2000). Cette technique utilise un laser de faible cohérence. La lumière diffusée par les globules rouges interfère avec un faisceau de référence réfléchi par un miroir (fig. 3-4).

De nouveaux progrès dans l'imagerie *in vivo* de la vitesse du sang rétinien chez l'humain ont été récemment réalisés par l'application de la tomographie à haute résolution dans le domaine de Fourier (Zhao *et al.*, 2000 ; Leitgeb *et al.*, 2003 ; Bachmann *et al.*, 2007 ; White *et al.*, 2007). Cependant, ces techniques ne sont pas

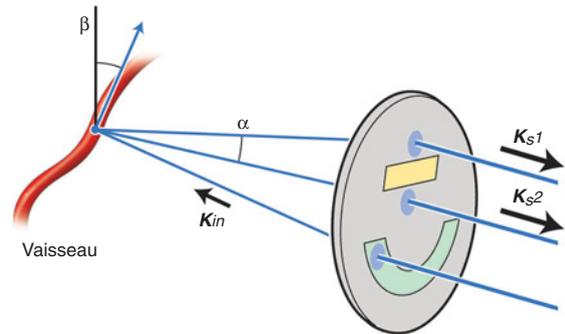


Fig. 3-3 – Principe de la vélocimétrie laser Doppler bidirectionnelle. Le faisceau laser incident sur un vaisseau rétinien a la direction définie par le vecteur d'onde $K_{in} (= 2\pi/\lambda_{in})$. La lumière diffusée par les globules rouges est détectée le long de deux directions définies par les vecteurs d'onde K_{s1} et K_{s2} qui font entre eux un angle intraoculaire α . La direction du vaisseau et le plan défini par les vecteurs K_{s1} et K_{s2} font un angle β . La vitesse centrale (V_{max}) des globules rouges dans le vaisseau est obtenue à partir des fréquences de coupure du spectre de puissance des décalages Doppler (SPDD) obtenu dans chaque direction de détection, des angles α et β , de la longueur d'onde du faisceau incident et de l'indice de réfraction du vitré. (Riva *et al.*, Appl Optics, 1981. Avec l'autorisation de l'éditeur.)

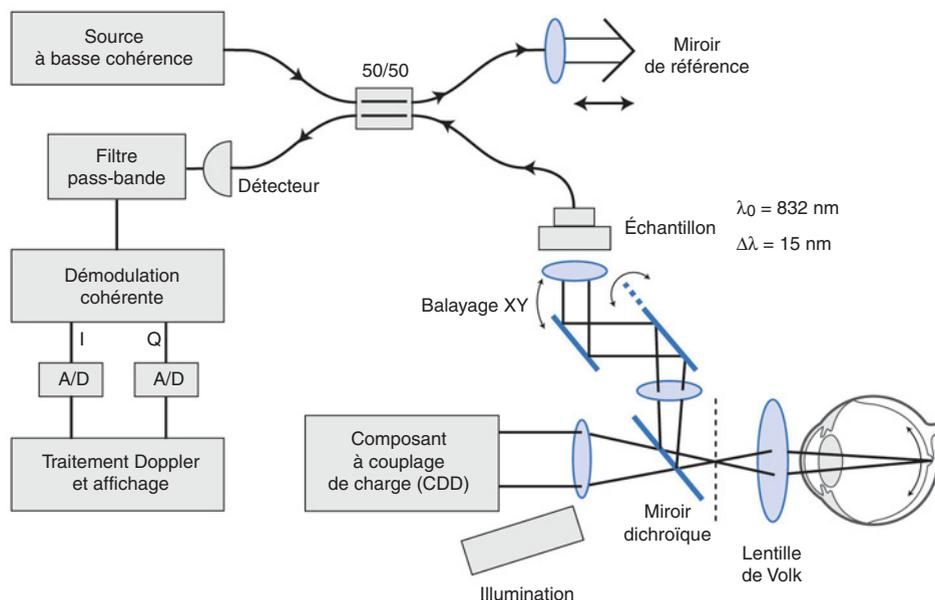


Fig. 3-4 – Schéma de l'interféromètre de Michelson pour la tomographie par cohérence optique couleur Doppler. (Adapté de Yazdanfar *et al.*, Optics Letters, 2000. Avec l'autorisation de l'éditeur.)

encore au stade permettant d'obtenir des données absolues sur la vitesse et leur application demeure limitée à l'évaluation des changements du profil dans le temps en un point donné. En revanche, il semble que l'imagerie du flux par résonance Doppler représente une avancée importante dans l'imagerie tridimensionnelle de la vitesse absolue des globules rouges dans les vaisseaux rétiniens (Bachmann *et al.*, 2007).

Citons encore la technique de la vélocimétrie laser Doppler par cohérence optique variable, qui propose d'utiliser des lasers avec des longueurs de cohérence différentes pour déterminer le gradient de la vitesse le long de la paroi vasculaire (Logean *et al.*, 2000), la technique VLD avec un balayage des vaisseaux par un rayon laser cohérent de faible diamètre (12 μm) (Logean *et al.*, 2003), ainsi que la tomographie avec incorporation d'un système traqueur de mouvements oculaires (Ferguson et Hammer, 2004).

Fluxmétrie à laser Doppler

La lumière laser diffusée par un réseau de capillaires, au sein desquels les globules rouges ont des vitesses et directions diverses (fig. 3-5a), possède une composante de fréquence f_i qui provient de sa diffusion par le tissu au repos (signal de référence) et des composantes qui oscillent à des fréquences $f_i + \Delta f_s$, dues aux divers décalages Doppler. Le SPDD du signal à la sortie du détecteur résultant du mixage optique de ces composantes ne contient que les fréquences Δf_s (fig. 3-5b) (Riva *et al.*, 1989 ; Petrig et Riva, 1996).

Paramètres hémodynamiques FLD

Les paramètres suivants sont dérivés du SPDD (Bonner et Nossal, 1981) :

- la vitesse moyenne relative, Vel , des globules rouges présents dans l'échantillon du réseau microvasculaire illuminé par le laser. Cette vitesse, en unités de Herz, est proportionnelle au décalage Doppler moyen ;
- le nombre moyen de globules rouges dans l'échantillon, communément abrégé Vol (unité arbitraire) ;
- le flux total des globules rouges, F (unité arbitraire), qui est égal à $Vel \times Vol$.

La diffusion de la lumière laser par le tissu dépend des caractéristiques du laser (longueur d'onde, diamètre et angle d'incidence du rayon), des propriétés optiques du tissu et des globules rouges. Tous ces paramètres influencent le SPDD d'une façon encore largement inconnue. De ce fait, une mesure absolue de F est encore hors d'atteinte. Ceci rend une comparaison du flux entre différents sujets ou groupes de sujets difficile du fait que des différences de F pourraient être dues à des différences dans les propriétés optiques du tissu.

Le glaucome est un exemple où des changements morphologiques du tissu de la TNO pourraient modifier la mesure de F sans qu'il y ait pour autant des changements réels de flux. F dépend également des propriétés de transmission et de diffusion des milieux oculaires (Venkataraman *et al.*, 2005). Notons aussi que F est généralement considéré comme représentant le débit sanguin. Cependant, ce qui est actuellement mesuré est le flux des globules rouges. Les variations du flux sanguin sont proportionnelles à celles des globules rouges uniquement dans le cas où l'hématocrite demeure constant durant ces variations (Riva et Petrig, 2003).

Méthodes de mesure du flux sanguin par FLD

Deux méthodes de mesure ont été implémentées :

- la FLD en temps réel qui permet l'enregistrement des paramètres FLD pertinents à une région isolée du tissu de la TNO (Riva *et al.*, 1992 ; Petrig et Riva, 1996), de la région sous-fovéale de la

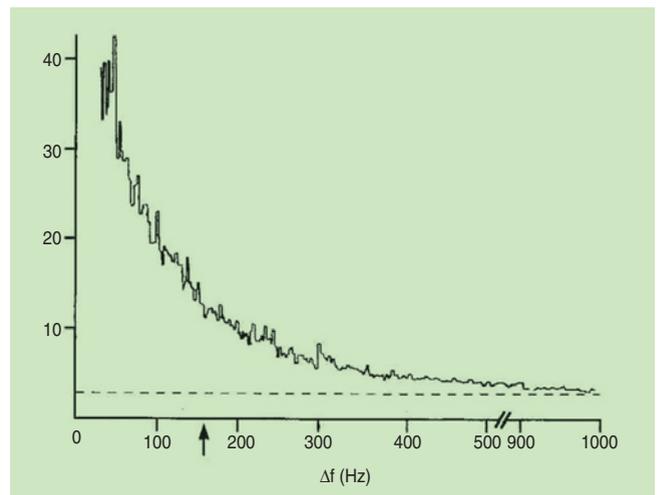
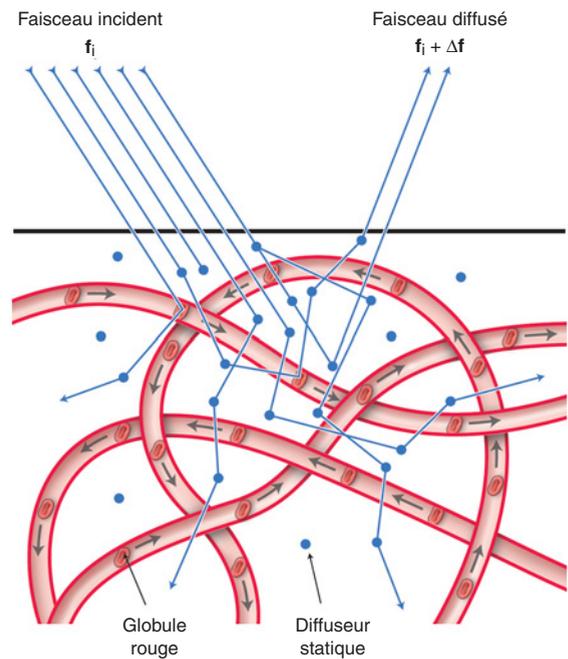


Fig. 3-5 – Fluxmétrie à laser Doppler. a. Diagramme schématisé de la lumière diffusant dans un tissu vascularisé. b. Spectre de puissance des décalages Doppler (SPDD) obtenu du lit vasculaire de la papille. La flèche indique la fréquence de décalage moyenne, qui est proportionnelle à la vitesse moyenne des globules rouges. (Adapté de Petrig et Riva. In : Pillunat L. E., Harris A., Anderson D. R., Greve E. L. (éd.). *Current concepts on ocular blood flow in glaucoma*. Kugler Publications, The Hague, The Netherlands, 1999. Avec l'autorisation de l'éditeur.)

choroïde (Riva *et al.*, 1994) et du réseau vasculaire de l'iris (Chamot *et al.*, 1999) ;

- la FLD par ophtalmoscopie à balayage laser qui fournit une image du flux sanguin dans les capillaires de la TNO et de la rétine péripapillaire (Michelson et Schmauss, 1995 ; Zinser, 1999).

Fluxmétrie à laser Doppler en temps réel

Pour la mesure du flux de la TNO, le laser est focalisé sur la papille en évitant si possible les vaisseaux sanguins visibles. Le diamètre effectif du laser à la papille est d'environ 150 μm . Pour le flux choroïdien sous-fovéal, le sujet testé fixe directement ce laser. Dans les deux cas, le photodétecteur est placé directement sur l'image du volume illuminé par le laser (Riva *et al.*, 1994). Un

logiciel d'analyse du signal Doppler permet d'afficher en temps réel non seulement les paramètres hémodynamiques mais aussi leurs variations durant le cycle cardiaque. Récemment, un fluxmètre confocal compact pour la mesure du flux choroïdien détecte la lumière le long d'un anneau circulaire centré sur le point d'illumination du laser (Geiser et al., 1999). Ses dimensions réduites ont permis de monter cet instrument sur un casque facilitant ainsi les mesures durant divers types d'exercices physiologiques (Geiser et al., 2001).

Fluxmétrie à laser Doppler par ophtalmoscope à balayage

Cette technique combine la FLD et l'ophtalmoscopie à balayage laser. Reposant sur la microscopie confocale, elle possède une résolution en profondeur nominale d'environ 300 µm. Le fluxmètre rétinien de Heidelberg (*Heidelberg Retinal Flowmeter*, HRF) fournit une carte de la perfusion rétinienne (fig. 3-6) en plus d'une visualisation du réseau des vaisseaux et des capillaires perfusés. Il est également possible d'obtenir des valeurs moyennes de la perfusion (en unités relatives) à l'intérieur d'une région typiquement de 100 × 100 µm². Cette fluxmétrie est toutefois limitée à la détection des décalages Doppler inférieurs à 2 000 Hz et n'est donc appropriée que pour des mesures du flux au niveau des lits microcirculatoires de la TNO et de la région péripapillaire de la rétine.

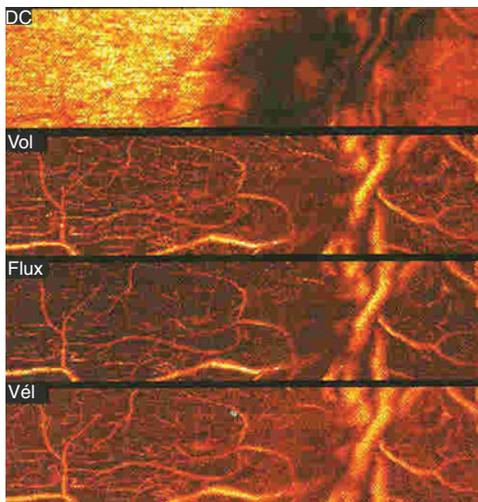


Fig. 3-6 – Image codée en couleur de la perfusion du nerf optique et de la rétine temporelle. De haut en bas : image de réflectance, de volume, du flux et de vélocité des globules rouges. (Adapté de Zinser. *Scanning laser Doppler flowmetry*. In : Pillunat L. E., Harris A., Anderson D. R., Greve E. L. (éd.). *Current concepts on ocular blood flow in glaucoma*. Kugler Publications, The Hague, The Netherlands, 1999. Avec l'autorisation de l'éditeur.)

Volume d'échantillonnage

Une question centrale dans l'application de la FLD à la TNO est la profondeur du volume d'échantillonnage. Cette profondeur détermine la contribution relative au signal Doppler des couches superficielles, celles qui sont alimentées par l'artère centrale de la rétine, et des couches plus profondes approvisionnées par les artères ciliaires postérieures. Il est probable que les propriétés de régulation du flux sanguin diffèrent entre ces deux couches microvasculaires. De plus, les couches profondes de la TNO se montrent plus sensibles aux désordres ischémiques, le glaucome inclus. Des mesures expérimentales chez le chat suggèrent que les couches de la TNO d'une

profondeur d'environ 300 µm contribuent au signal FLD (Koelle et al., 1993). Cependant, chez le singe, et probablement chez l'homme, la FLD est particulièrement sensible aux modifications du flux sanguin au niveau des couches superficielles. Elle l'est moins pour les couches des régions prélaminaires et plus profondes de la TNO (Petrig et al., 1999a ; Riva, 2001).

Linéarité de la FLD

La propriété de linéarité entre F et le flux sanguin réel a été documentée pour divers tissus, tels que la peau, le muscle squelettique, le cortex du cerveau, les nerfs et autres tissus. Cette propriété, valable pour la FLD de la TNO et de la choroïde sous-fovéale (Riva, 2001), justifie l'investigation des réponses du flux sanguin à divers stimuli physiologiques.

Application de la FLD

Les paramètres hémodynamiques étant exprimés en unités relatives, le potentiel de la FLD n'est réalisé complètement que dans l'évaluation des réponses du flux sanguin à des changements induits par des stimuli physiologiques ou des pathologies qui n'affectent pas les propriétés optiques du tissu. Ces stimuli incluent des changements de la pression de perfusion oculaire, de la composition des gaz inhalés, les transitions lumière/obscurité, le papillotement (luminance et chromatique), ainsi que l'administration de différents produits pharmaceutiques. Dans ce type d'application, la sensibilité de chacun des paramètres FLD, c'est-à-dire le changement statistiquement significatif qui peut être détecté en réponse à un stimulus donné pour un nombre donné de sujets, dépend principalement de la précision avec laquelle les sujets sont capables de fixer un point de fixation, du stimulus, du site de mesure et autres facteurs. Ces paramètres variant d'une étude à l'autre, le lecteur désirent obtenir des informations sur la reproductibilité et sensibilité des mesures VLD et FLD trouvera ces données dans les diverses publications qui ont utilisé ces techniques. De plus, dans les applications de la FLD fondées sur une mesure prolongée dans le temps ou sur une séquence de mesures d'un même site de la TNO (Falsini et al., 2002) ou de la choroïde (Geiser et al., 2000 ; Gekkieva et al., 2001 ; Longo et al., 2004), on notera l'importance de maintenir constante l'intensité de la lumière laser incidente sur le photodétecteur, car les valeurs du flux dépendent en partie de cette intensité qui est exprimée par le paramètre DC (courant direct) du signal Doppler à la sortie du photodétecteur.

PHÉNOMÈNE DE GRANULARITÉ LASER

Lorsque la lumière laser illumine une surface rugueuse telle qu'un tissu vivant, une distribution aléatoire de grains (*speckle*) peut être observée par réflexion sur un écran (Briers et Webster, 1996). Cette granularité résulte de l'interférence des ondes lumineuses diffusées par la surface. Des variations spatiales dans le champ d'illumination aussi petites que la moitié de la longueur d'onde de la lumière laser suffisent à modifier la granularité. Lorsque ces variations sont dues à la vitesse des globules rouges, les fluctuations du *speckle* peuvent être utilisées pour obtenir cette vitesse au sein des capillaires de la rétine et du nerf optique (Fercher et Briers, 1981 ; Briers et Webster, 1996 ; Briers, 2001), en particulier par analyse de contraste. Un instrument sans contact avec l'œil a été développé pour la mesure des flux dans les tissus du fond de l'œil (Tamaki et al., 1994, 1995).

Notons encore que les mesures de vitesse effectuées par le phénomène de granularité sont essentiellement équivalentes à celles faites par laser Doppler (Briers, 1996). Les deux techniques repré-

sentent donc deux voies différentes de visualisation du même phénomène physique.

TECHNIQUE DE DILUTION DE L'INDICATEUR

L'application de la technique de dilution de l'indicateur à la circulation rétinienne remonte à 1965 (Hickam et Frayser, 1965). Dans cette technique (fig. 3-7), un indicateur est injecté instantanément sous forme de bolus compact à l'entrée d'un segment vasculaire (site A d'une artère) puis collecté en un site B. Les molécules de l'indicateur arrivent en B à des temps différents du fait qu'elles parcourent le trajet d'A vers B à des vitesses différentes à travers des voies de longueurs différentes.

Les molécules effectuent le trajet d'A à B en un temps moyen \bar{t} (Meier et Zierler, 1954) :

$$\bar{t} = \int_0^{\infty} t h(t) dt, \text{ où } h(t) \text{ représente la distribution des différents temps d'A à B.}$$

Exprimé en termes de concentration de l'indicateur, $C(t)$:

$$\bar{t} = \frac{\int_0^{\infty} t C_A(t) dt}{\int_0^{\infty} C_A(t) dt}, \text{ } C(t) \text{ étant défini comme courbe de dilution de l'indicateur.}$$

l'indicateur.

$Q = V/\bar{t}$ est le flux d'A à B. V représente le volume de sang du segment [A-B].

Lorsque l'indicateur doit être injecté en amont du point A, soit en S, il apparaîtra en A déjà étalé dans le temps. Dans ce cas, le temps moyen mis par l'indicateur pour aller d'A à B, nommé temps de circulation moyen (TCM), est $\bar{t}_B - \bar{t}_A$, où \bar{t}_A et \bar{t}_B sont les temps de transit moyens de l'indicateur, à partir de S vers A et de S vers B, respectivement définis par les relations :

$$\bar{t}_A = \frac{\int_0^{\infty} t C_A(t) dt}{\int_0^{\infty} C_A(t) dt} \text{ et } \bar{t}_B = \frac{\int_0^{\infty} t C_B(t) dt}{\int_0^{\infty} C_B(t) dt}$$

Pour la mesure du flux sanguin rétinien par la technique de dilution de l'indicateur, on utilise habituellement la fluorescéine comme indicateur. Le passage de cet indicateur à travers les vaisseaux rétiens est enregistré par détection de l'intensité de la fluorescence émise par ce colorant, après excitation à des longueurs d'onde dans

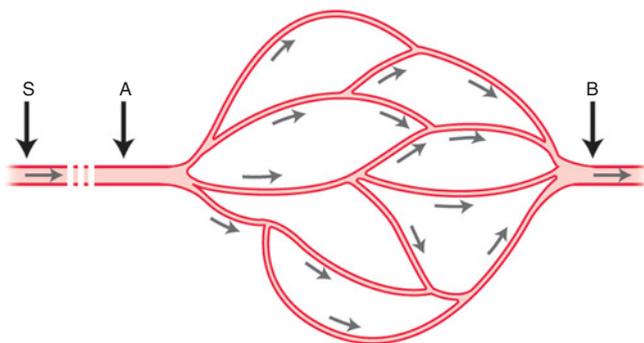


Fig. 3-7 – Diagramme d'un système vasculaire ayant des branches de différentes longueurs.

le bleu du spectre. Normalement, les courbes de dilution sont enregistrées en des sites proches de la papille (fig. 3-8).

Le TCM de la fluorescéine à travers la rétine a été obtenu par enregistrement d'une séquence d'angiogrammes (un toutes les 1,5 seconde) à partir desquels les courbes de dilution artérielles et veineuses ont été construites (Hickam et Frayser, 1965). Cette méthode a été utilisée pour déterminer le TCM_{A-V} pour un segment artérioveineux de la rétine défini par une des artères et la veine correspondante. En supposant qu'un tel segment constitue un système vasculaire fermé de volume V , le débit sanguin à travers ce segment a été obtenu par la formule $Q = V/TCM_{A-V}$. V n'étant pas directement mesurable, une estimation peut être obtenue à partir de la relation $V = l (d_a^2 + d_v^2)$, où d_a et d_v sont les diamètres de l'artère nourricière et de la veine qui draine le segment (Bulpitt et Dollery, 1971). La grandeur l représente une longueur qui a été supposée constante. Ainsi, $Q = l (d_a^2 + d_v^2)/TCM_{AV}$.

L'angiographie par photographie (Bulpitt et Dollery, 1971) ou vidéo (Wolf et al., 1989, 1994) exige l'injection de 5 à 10 ml de fluorescéine à 5 %, soit 250 à 500 mg du colorant. En revanche, la fluorophotométrie à deux points (Riva et Ben-Sira, 1975) permet d'enregistrer les courbes de dilution en n'injectant que 10 à 20 mg de fluorescéine, ce qui rend possible un grand nombre d'injections successives dans le même animal ou sujet dans le but d'étudier les changements de l'hémodynamique rétinienne sous différentes conditions (Riva et Ben-Sira, 1974).

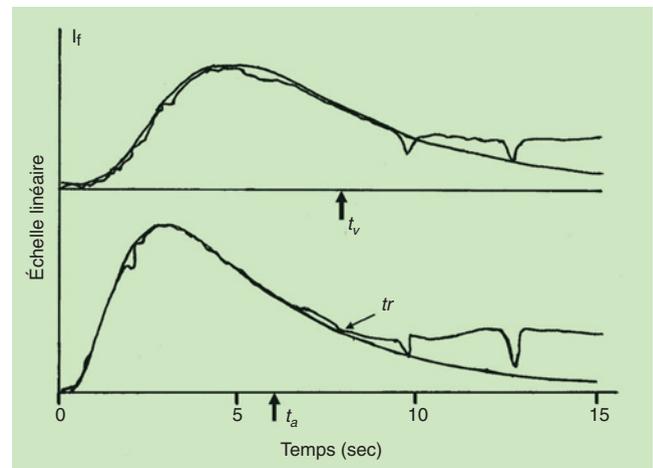


Fig. 3-8 – Courbes de dilution de la fluorescéine obtenues d'une artère et d'une veine de la rétine de l'homme. t_a et t_v sont les temps moyens de passage de la fluorescéine dans l'artère et la veine, respectivement. $TCM = t_v - t_a$. I_f : intensité de la fluorescence. Les courbes continues sont les ajustements suivant une courbe log-normale. (Riva et al., American Journal of Physiology, 1978. Avec l'autorisation de l'éditeur.)

Validation de la technique de dilution de l'indicateur pour les mesures du TCM_{A-V}

Un certain nombre de conditions doivent être remplies pour obtenir des données valables du TCM_{A-V} (Gonzalez-Fernandez, 1962) :

– Le système vasculaire doit être un système fermé. Dans la méthode de Hickam et Frayser, cette condition est largement remplie du fait que toutes les artères et veines principales sont mesurées pour établir les courbes de dilution. Pour la mesure du TCM_{A-V} segmentaire, il est en principe nécessaire que le segment vasculaire approvisionné par l'artère chevauche autant que possible

celui qui est drainé par la veine et qu'il n'y ait pas d'anastomose avec d'autres vaisseaux (Bulpitt *et al.*, 1971).

– Le système vasculaire doit être *stationnaire*, c'est-à-dire que la distribution des temps de transit ne doit pas varier durant l'évolution de la courbe de dilution. C'est ce qui se produit probablement puisqu'il est connu que les capillaires de la rétine sont continuellement perfusés et qu'il n'existe aucune évidence en faveur d'un débit intermittent ou d'une vasomotion importante dans la circulation rétinienne (Riva *et al.*, 1990).

– Le flux de l'indicateur doit être *représentatif* du flux sanguin, c'est-à-dire que la distribution des temps de transit de l'indicateur doit être identique à celle du sang. Ceci exige que :

- la fluorescéine ne diffuse pas hors des capillaires¹ ;
- la diffusion de la fluorescéine dans les vaisseaux soit faible par rapport au mouvement par convection² ;
- la fluorescence soit proportionnelle à la concentration de la fluorescéine durant le passage du colorant³.

– La recirculation de l'indicateur ne doit pas interférer avec le passage du bolus principal. Dans les courbes de dilution obtenues des vaisseaux rétiens, la recirculation est due à la fluorescéine qui, suite à son passage à travers le cœur après injection intraveineuse, traverse différents organes (reins, foie et autres), retourne au cœur pour arriver à la rétine avant que le premier bolus n'ait complété son premier passage au point de mesure et, de ce fait, masque la partie finale de la courbe de dilution correspondante au premier passage. Il est donc nécessaire d'éliminer cet effet.

Correction pour la recirculation

Dans la figure 3-7, la fluorescence atteint un pic à environ trois secondes pour l'artère rétinienne et cinq secondes pour la veine, pour diminuer ensuite d'une façon exponentielle jusqu'au point où elle s'écarte de cette fonction par l'effet de recirculation. Différentes techniques ont été utilisées pour éliminer cet effet : réajustement du déclin des courbes de dilution par une fonction exponentielle (Hickam et Frayser, 1965), un polynôme de troisième ou quatrième degré (Tsacopoulos *et al.*, 1972), une distribution log-normale et par l'analyse impulsion-réponse (Sperber et Alm, 1997). L'efficacité de ces corrections dépend principalement de la netteté du bolus de fluorescéine arrivant à la rétine, une caractéristique déterminée par le flux sanguin du cœur au site de mesure et par le mode d'injection. Ainsi, le bolus le plus net à l'entrée de la rétine sera obtenu si le colorant est injecté dans le cœur en un laps de temps inférieur à celui d'un battement (Riva et Ben-Sira, 1974), une technique peu utilisée pour des raisons évidentes. En général, le colorant est injecté dans la veine antécubitale.

1. Dans la rétine de sujets sains, la fluorescéine ne diffuse pas hors des capillaires. Cependant, une diffusion abondante du colorant dans certaines pathologies, telles que la rétinopathie à un stade avancé, pourrait limiter de manière sévère l'application de la technique de dilution de l'indicateur à la rétine.

2. Des calculs reposant sur le coefficient de la fluorescéine sous sa forme libre ($5 \cdot 10^{-6} \text{ cm}^2 \cdot \text{s}^{-1}$) et le $\text{TCM}_{A,V}$ (1-2 secondes) indiquent que le flux de convection prévaut largement.

3. La détermination du $\text{TCM}_{A,V}$ exige une mesure de $C(t)$. Il est généralement admis que $I(t) = bC(t)$, $I(t)$ étant l'intensité de la fluorescence, b étant une constante. En réalité, b varie dans le temps pour deux raisons : la distribution spatiale de la fluorescéine n'est pas uniforme dans les vaisseaux et varie en fonction du temps ; la lumière d'excitation et celle de la fluorescence sont absorbées par le sang, de telle sorte que la fluorescéine qui se déplace dans des couches plus profondes des vaisseaux contribue moins à $I(t)$ que celle qui se trouve en surface. Par conséquent, $I(t)$ n'est pas une représentation fidèle de $C(t)$. Une étude fondée sur des modèles théoriques de l'écoulement de la fluorescéine dans les artères et les veines a montré que $I(t)$ pour les artères fournit une représentation valable de $C(t)$ lorsqu'une ouverture soit circulaire soit rectangulaire est utilisée pour détecter la fluorescence et que, pour les veines, $I(t)$ est proportionnelle à $C(t)$ uniquement lorsque cette ouverture est circulaire avec un diamètre équivalent à celui du vaisseau (Riva *et al.*, 1978).

Un problème important limitant l'utilité de la technique de dilution de l'indicateur est le fait que, dans les situations induisant un ralentissement de la circulation entre le site d'injection et l'œil, le bolus arrivant à l'œil est trop étendu dans le temps pour qu'il soit possible d'éliminer la composante due à la recirculation. Dans ce cas, il n'est pas possible de quantifier d'une façon raisonnable les temps moyens \bar{t}_A et \bar{t}_B (Eberli *et al.*, 1979 ; Blair *et al.*, 1982).

Paramètres hémodynamiques additionnels dérivés des courbes de dilution

Le passage de la fluorescéine à travers la rétine a été enregistré au moyen de l'ophtalmoscopie à balayage laser et la vitesse moyenne artérielle du colorant calculée à partir des temps d'apparition en deux points situés le long d'une artère et de la distance entre ces points. Le temps de passage artérioveineux a été obtenu à partir du temps écoulé entre la première apparition du colorant, au niveau d'un point de référence proximal situé dans l'artère temporale, et la première apparition au niveau d'un point de la veine adjacente correspondante (Wolf *et al.*, 1989). Différents critères ont été utilisés pour déterminer la première apparition, comme l'intensité à 1 %, à 10 % ou à 25 % de la fluorescence maximale ou même deux déviations standards au-dessus de la fluorescence basale (Koyama *et al.*, 1990 ; Bjarnhall *et al.*, 2002). Cette méthode favorise fortement la mesure des temps de passage correspondant aux trajets les plus courts entre une artère et une veine, c'est-à-dire ceux situés près de la papille.

MOUVEMENT DES LEUCOCYTES ET SEGMENTS HYPERFLUORESCENTS DANS LES CAPILLAIRES RÉTINIENS

Dans les capillaires rétiens, les vitesses des leucocytes ont été mesurées au moyen de l'ophtalmoscopie à balayage laser (SLO). Ces particules ont été marquées par un certain nombre de colorants fluorescents et leur mouvement traqué sur des images vidéo pour en déterminer la vitesse dans les artères, les veines et les capillaires de la rétine (Nishiwaki *et al.*, 1995 ; Matsuda *et al.*, 1996 ; Kim *et al.*, 1997 ; Le Gargasson *et al.*, 1997 ; Yang *et al.*, 1997 ; Hossain *et al.*, 1998). Des segments hyperfluorescents peuvent aussi être observés au niveau du réseau capillaire de la région maculaire. Il n'est pas encore établi si ces segments représentent des leucocytes, ou s'il s'agit simplement de segments de plasma localisés entre les « rouleaux » de globules rouges. Une ressemblance a été démontrée entre ces particules et celles observées suite à l'injection de leucocytes marqués. Ces deux types de particules ont une vitesse similaire dans les capillaires de la région périfovéale (Yang *et al.*, 1997).

SIMULATION DU CHAMP BLEU

La technique de la simulation du champ bleu repose sur un phénomène entoptique. Elle permet de déterminer la vitesse des leucocytes dans les capillaires périfovéolaires (Riva et Petrig, 1980). Ces leucocytes sont visualisés de façon optimale en regardant une lumière diffuse quasi monochromatique à une longueur d'onde de 430 nm. Ils apparaissent dans un champ de 10° à 15° de rayon d'arc centré sur la fovéa comme des corpuscules minuscules, légèrement allongés et brillants. Trois caractéristiques sont habituellement relevées :

– le mouvement se poursuit de façon récurrente le long de certaines voies définies par les capillaires ;

- les leucocytes ne sont normalement pas présents dans la région fovéale avasculaire ;
- le mouvement est caractérisé généralement par des accélérations rythmées synchronisées avec le cycle cardiaque (Riva et Petrig, 1990).

Pour la mesure quantitative de la vitesse et du nombre de ces leucocytes, on demande au sujet testé de faire correspondre le mouvement des leucocytes simulés qui se déplacent sur un moniteur vidéo au mouvement des leucocytes observés entoptiquement en ajustant le nombre de la vitesse moyenne des leucocytes simulés ainsi que le degré de pulsativité de leur vitesse pendant le cycle cardiaque. Cette technique se révèle particulièrement utile pour étudier l'effet de stimuli physiologiques et des médicaments sur la circulation rétinienne dans la région maculaire (Fallon *et al.*, 1985 ; Robinson *et al.*, 1985a, 1985b ; Lofti et Grunwald, 1991 ; Grunwald *et al.*, 1993, 1995 ; Yap et Brown, 1993 ; Scheiner *et al.*, 1994 ; Arend *et al.*, 1995a ; Petrig *et al.*, 1997).

La comparaison entre les vitesses du sang des capillaires — mesurées par la technique SLO — et les vitesses des leucocytes — estimées par la technique de la simulation du champ bleu — a montré des vitesses significativement plus élevées avec le SLO, une différence qui peut être liée aux sites de mesure différents ou aux tailles des vaisseaux (Arend *et al.*, 1995a). Le fait de combiner les deux techniques pourrait s'avérer utile pour interpréter les réponses hémodynamiques aux divers stimuli physiologiques et les altérations circulatoires dans certaines pathologies oculaires.

FLUX SANGUIN OCULAIRE PULSATILE

La pression intraoculaire (PIO) mesurée par pneumatonométrie varie de manière rythmique avec le cycle cardiaque, du fait de la variation du flux sanguin artériel au niveau de l'œil. L'amplitude de l'onde de pulsation de la PIO est utilisée pour calculer, sous certaines conditions, le changement du volume sanguin oculaire et, par conséquent, la composante pulsatile de ce flux (POBF, *Pulsatile Ocular Blood Flow*) (Langham *et al.*, 1989 ; Silver *et al.*, 1989). Le POBF représente principalement le flux sanguin choroïdien pulsatile. Il dépend de la rigidité et de la taille de l'œil (Migdal, 1999) et du sexe du sujet (Gekkieva *et al.*, 2001).

Le flux choroïdien pulsatile a été également estimé par interférométrie laser, une technique qui mesure la distance entre la cornée et un endroit situé dans le fond de l'œil, tel que la surface de la rétine au niveau de la fovéa ou la surface de la papille (Schmetterer, 1997 ; Schmetterer *et al.*, 2000). Cette technique, hautement reproductible chez des sujets sains légèrement amétropes, permet de détecter des modifications de flux en réponse à divers stimuli physiologiques et aux médicaments (Schmetterer *et al.*, 1996, 1997, 1998).

IMAGERIE À COULEUR DOPPLER

L'imagerie à couleur Doppler est une méthode à ultrasons développée à l'origine pour l'imagerie du flux sanguin dans le cœur et dans les vaisseaux périphériques de grand calibre (Harris *et al.*, 1998). Cette technique, adaptée pour la mesure de la vitesse du sang dans les vaisseaux rétrobulbaires (Lieb *et al.*, 1991 ; Lieb, 1993), utilise des transducteurs de fréquences de 5-7 MHz. Au niveau des artères ophtalmique, rétinienne centrale et ciliaires postérieures, la vitesse du sang est déterminée à partir du déplacement de la fréquence de l'onde ultrason réfléchi par le sang et tracée sur un graphique en fonction du temps. Les valeurs maximum et minimum de la vitesse sont identifiées pour déterminer la vitesse de pic systolique (PSV, *Peak Systolic Velocity*) et celle à la fin

de la diastole (EDV, *End Diastolic Velocity*). De plus, l'index de résistivité de Pourcelot (IR) est calculé selon $IR = (PSV - EDV)/PSV$ (Pourcelot, 1975). La valeur de l'IR fluctue entre 0 et 1 avec des valeurs plus élevées qui indiqueraient vraisemblablement une plus grande résistance vasculaire distale. Le balayage en mode B (échographie) fournit une image bidimensionnelle de la structure de l'œil, ce qui permet à l'opérateur d'identifier le vaisseau à mesurer. Le signal Doppler peut être codifié par des couleurs, permettant ainsi de visualiser la direction du flux sanguin. La mesure de la vitesse du sang dans les artères ophtalmique et rétinienne centrale est relativement facile et jouit de la meilleure reproductibilité, comme démontrée par le coefficient de variation de 4 % pour l'IR à 11 % pour la PSV (Harris *et al.*, 1998). Les mesures provenant des artères ciliaires postérieures, plus petites, demeurent difficiles. La fiabilité et la reproductibilité des mesures dépendent également de l'expérience de l'opérateur. Un milieu oculaire peu transparent n'affecte pas les mesures.

VITESSE DU SANG DANS LA RÉTINE

L'imagerie à couleur Doppler a fourni des données sur la vitesse du sang au niveau de l'artère centrale de la rétine. Une revue non exhaustive de la littérature comprise entre 1991 et 2006 révèle des valeurs moyennes des vitesses EDV et PSV chez les sujets normaux entre approximativement 1,7 à 10 $\text{cm} \cdot \text{s}^{-1}$ et 6 à 20 $\text{cm} \cdot \text{s}^{-1}$, respectivement.

La vitesse moyenne du plasma sanguin à l'intérieur des artères rétinienne (diamètre 70 et 160 μm) évaluée par le mouvement d'un bolus de fluorescéine varie de 6,4 à 7,4 $\text{mm} \cdot \text{s}^{-1}$ chez des sujets sains (Wolf *et al.*, 1989, 1994). Le TCM_{A-V} varie suivant les études entre 2,7 et 4,9 secondes (Hickam et Frayser, 1965 ; Eberli *et al.*, 1979 ; Jung *et al.*, 1983 ; Wolf *et al.*, 1989 ; Koyama *et al.*, 1990 ; Sperber et Alm, 1997 ; Bjarnhall *et al.*, 2002 ; Huber *et al.*, 2004).

V_{max} des globules rouges au niveau des artères et des veines principales de la rétine (Riva *et al.*, 1985 ; Feke *et al.*, 1989 ; Grunwald *et al.*, 1992 ; Yoshida *et al.*, 1996 ; Garcia *et al.*, 2002) révèle une composante pulsatile prononcée au niveau des artères, avec un rapport $V_{\text{max, systole}}/V_{\text{max, diastole}}$ entre 2,3 et 3,6. En calculant la moyenne au cours du cycle cardiaque, V_{max} varie de 7 à 35 $\text{mm} \cdot \text{s}^{-1}$ approximativement dans les artères possédant un diamètre compris entre 40 et 130 μm et de 5 à 25 $\text{mm} \cdot \text{s}^{-1}$ dans les veines (60-180 μm) (Riva *et al.*, 1985 ; Feke *et al.*, 1987 ; Grunwald *et al.*, 1992). Des valeurs similaires ont été obtenues au niveau de la rétine des primates au moyen de la technique par injection de liposomes (Khoobehi *et al.*, 1989 ; Guran *et al.*, 1990). Dans les yeux de l'humain sain et des primates, V_{max} augmente de façon linéaire avec le diamètre des vaisseaux (Riva *et al.*, 1985 ; Guran *et al.*, 1990).

Un profil de vitesse aplati se présente dans les artérioles rétinienne ayant un diamètre de moins de 30 μm et semi-aplati dans les artérioles de diamètre inférieur à 80 μm . En revanche, dans les parties rectilignes des artères et des veines rétinienne principales de l'œil de l'humain, le profil de la vitesse des globules rouges ne se différencie pas de façon significative de l'aspect parabolique, aussi bien durant la systole que la diastole (Leitgeb *et al.*, 2003 ; Logean *et al.*, 2003 ; Yazdanfar *et al.*, 2003) (fig. 3-9).

Le développement du profil vers la forme parabolique en aval de la jonction de deux veines a été mis en évidence pour la première fois chez l'homme par la technique du balayage par rayon laser (Logean *et al.*, 2001). Le profil au niveau des ramifications artérielles ou des jonctions veineuses dévie de la forme parabolique (Logean *et al.*, 2001) (fig. 3-10).

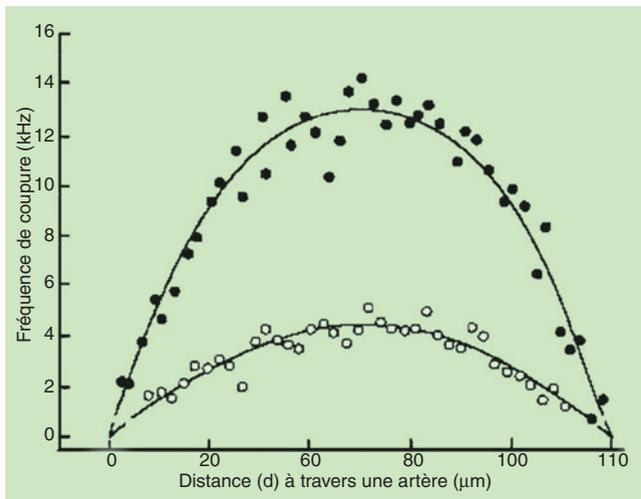


Fig. 3-9 – Vitesse centrale (V_{max}) des globules rouges dans une artère de la rétine (diamètre : $100 \mu\text{m}$). Données rassemblées dans les phases systolique et diastolique du cycle cardiaque respectivement. Les lignes continues correspondent à des réajustements basés sur une fonction de type :

$$V(d) = V_{\max} \left[1 - \left| \frac{d - d_0}{R_i} \right|^K \right]$$

où $V(d)$ représente la vitesse à une distance d à partir de la paroi interne. d_0 est la position du centre du vaisseau. R_i est la résistance de la paroi interne. $K = 2,38$ dans la phase systolique ; $K = 1,94$ dans la phase diastolique. (D'après Logean et al., Laser Physics, 2003. Avec l'autorisation de l'éditeur.)

Les taux moyens de cisaillement de la paroi vasculaire au niveau des artères et des veines de premier et de second ordre de la rétine de l'humain s'élevaient à $1\,539 \pm 383 \text{ s}^{-1}$ pour les artères (diamètre moyen de $108 \mu\text{m}$) et à environ un tiers de cette valeur pour les veines (diamètre moyen de $147 \mu\text{m}$) (Nagaoka et Yoshida, 2006) — résultats en accord avec les données publiées sur les animaux pour des vaisseaux de diamètre semblable (Charm et Kurlang, 1974 ; LaBarbera, 1990 ; Lipowsky et al., 1995).

Les vitesses moyennes du sang dans les capillaires périfovéaux basées sur le mouvement de segments hypofluorescents varient entre $1,37$ et $3,3 \text{ mm} \cdot \text{s}^{-1}$ (Wolf et al., 1991, 1994 ; Yang et al., 1997). La vitesse des leucocytes se déplaçant au sein des capillaires (diamètre de 7 à $11 \mu\text{m}$) de la région périfovéolaire, mesurée par ophtalmoscopie à balayage, est d'environ $1,4 \text{ mm} \cdot \text{s}^{-1}$ (Yang et al., 1997).

Par la simulation du champ bleu, le mouvement de ces leucocytes (LCs) est perçu comme pulsatile, avec une moyenne $V_{LCs, \text{ systole}}/V_{LCs, \text{ diastole}}$ de $2,8$ (Riva et Petrig, 1980) et une vitesse moyenne entre $0,23$ et $1,9 \text{ mm} \cdot \text{s}^{-1}$ (Fallon et al., 1985 ; Robinson et al., 1985a ; Grunwald et al., 1993, 1995 ; Arend et al., 1995b ; Harris et al., 1996 ; Forcier et al., 1998 ; Fuchsjager-Mayrl et al., 2002).

FLUX SANGUIN RÉTINIEN

Le flux sanguin (Q) mesuré par VLD dans les vaisseaux principaux de la rétine varie en fonction du diamètre (D) des vaisseaux selon la fonction $Q = D^{2,76 \pm 0,16}$ pour les artères (D entre 39 et $134 \mu\text{m}$) et $Q = D^{2,84 \pm 0,12}$ pour les veines (D entre 64 à $177 \mu\text{m}$) (fig. 3-11). Ces relations entre D et Q sont en accord étroit avec la loi de Murray

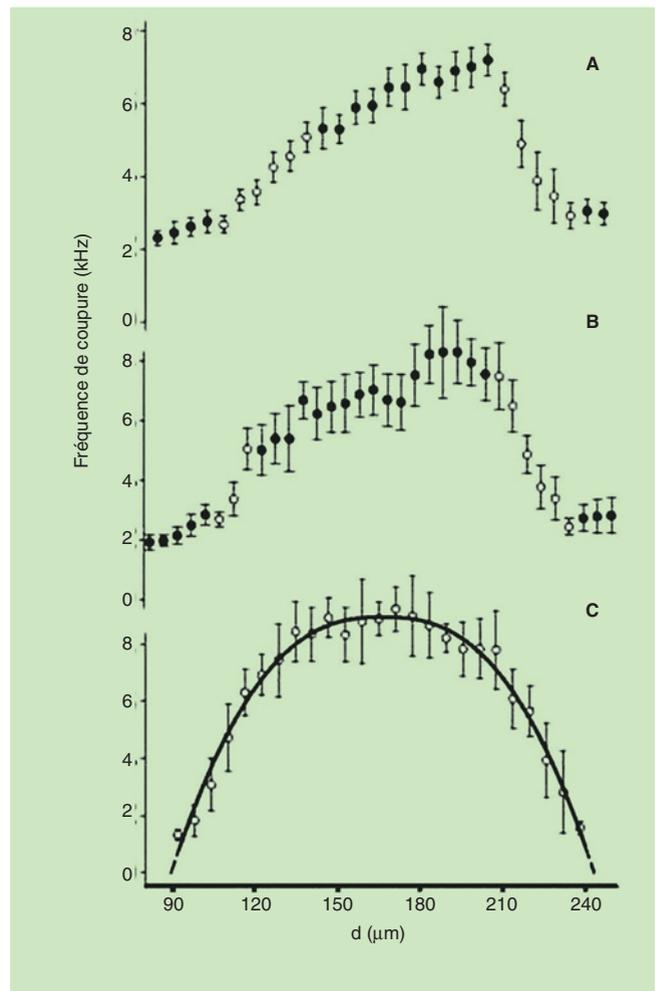
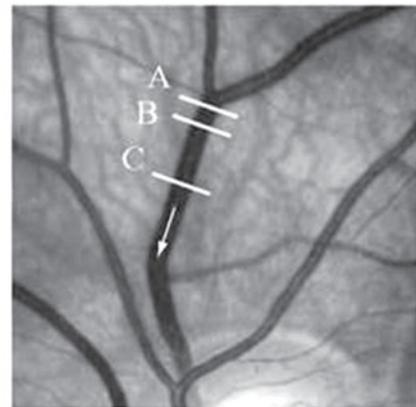


Fig. 3-10 – Profil de la vitesse des globules rouges dans une veine de la rétine après jonction de deux veines. À une distance d'un à deux diamètres vasculaires à partir du site de jonction, le profil de la vitesse est clairement asymétrique. Cinq diamètres en aval de la jonction, le profil est symétrique, bien que toujours significativement aplati. Ligne continue : réajustement avec $K = 2,53$ (cf. légende de la figure 3-9). (D'après Logean et al., Laser Physics, 2003. Avec l'autorisation de l'éditeur.)

(Murray, 1926) qui prédit un exposant de 3 pour un système vasculaire qui recherche soit un compromis optimal entre le volume sanguin et la résistance vasculaire ou qui minimise sa résistance pour un volume donné. Au niveau des veines de la rétine, avec un D

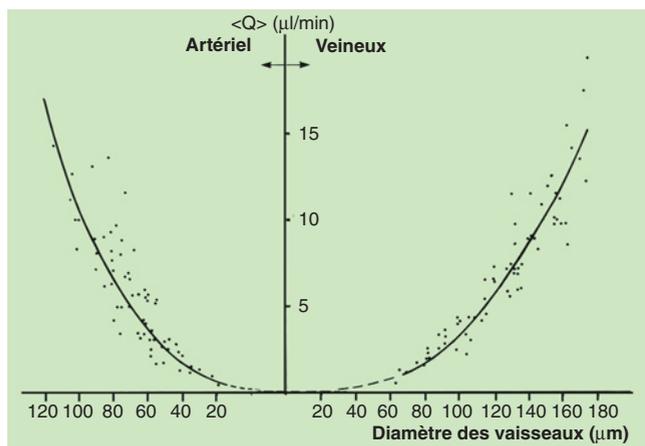


Fig. 3-11 – Flux sanguin rétinien total en fonction du diamètre des vaisseaux. Les lignes continues représentent le réajustement de la courbe de puissance des points de données provenant des artères et des veines. (À partir de Riva et al., Invest Ophthalmol Vis Sci, 1985. Avec l'autorisation de l'éditeur.)

À RETENIR

- ✓ Les techniques présentées permettent de mesurer un certain nombre de paramètres hémodynamiques dans les divers tissus oculaires chez l'homme.
- ✓ La majorité de ces méthodes reposent sur l'optique. Pour leur application, la présence de milieux oculaires transparents et une bonne collaboration du sujet testé sont exigées.
- ✓ Les techniques VLD et FLD sont les plus adaptées pour l'étude non invasive du flux sanguin oculaire.
- ✓ Combinée à la mesure du diamètre des vaisseaux, la VLD permet d'obtenir des mesures absolues de flux sanguin dans les vaisseaux principaux de la rétine.
- ✓ La FLD livre des valeurs relatives de flux sanguin dans les tissus du nerf optique, de la rétine péripapillaire et de la choroïde sous-fovéale.
- ✓ Ces techniques ont une haute sensibilité à la détection des changements de flux et une résolution temporelle suffisamment grande pour permettre l'investigation des processus de régulation du flux sanguin en réponse à différents stimuli physiologiques.

BIBLIOGRAPHIE

- Alm A. et Bill A. (1973a). The effect of stimulation of the cervical sympathetic chain on retinal oxygen tension and on uveal, retinal and cerebral blood flow in cats. *Acta Physiol Scand*, 88 : 84-94.
- Alm A. et Bill A. (1973b). Ocular and optic nerve blood flow at normal and increased intraocular pressures in monkeys (*Macaca irus*) : a study with radioactively labelled microspheres including flow determinations in brain and some other tissues. *Exp Eye Res*, 15 : 15-29.
- Arend O., Harris A., Sponsel W.E. et al. (1995a). Macular capillary particle velocities : a blue field and scanning laser comparison. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 233 : 244-249.
- Arend O., Remky A., Harris A. et al. (1995b). Macular microcirculation in cystoid maculopathy of diabetic patients. *Br J Ophthalmol*, 79 : 628-632.
- Armaly M.F. et Araki M. (1975). Effect of ocular pressure on choroidal circulation in the cat and Rhesus monkey. *Invest Ophthalmol*, 14 : 584-591.
- Bachmann A.H., Villiger M.L., Blatter C. et al. (2007). Resonant Doppler flow imaging and optical vivisection of retinal blood vessels. *Optics Express*, 15 : 408-422.
- Benedek G.B. (1969). Optical mixing spectroscopy with applications to problems in physics, chemistry, biology and engineering. In : *Polarization, Matter and Radiation (The Jubilee Volume in Honor of Alfred Kastler)*. Presses universitaires de France, Paris : 49-84.
- Bill A. (1962). Intraocular pressure and blood flow through the uvea. *Arch Ophthalmol*, 67 : 336-348.
- Bjarnhall G., Maepea O., Sperber G.O. et al. (2002). Analysis of mean retinal transit time from fluorescein angiography in human eyes : normal values and reproducibility. *Acta Ophthalmol Scand*, 80 : 652-655.
- Blair N.P., Feke G.T., Morales-Stoppello J. et al. (1982). Prolongation of the retinal mean circulation time in diabetes. *Arch Ophthalmol*, 100 : 764-768.
- Bonner R. et Nossal R. (1981). Model for laser Doppler measurements of blood flow in tissue. *Appl Opt*, 20 : 2097-2107.
- Briers D.B. (2001). Laser Doppler, speckle and related techniques for blood perfusion mapping and imaging. *Physiol Meas*, 22 : R35-R66.
- Briers J.D. (1996a). Laser Doppler and time-varying speckle : a reconciliation. *J Opt Soc Am A*, 13 : 345-350.
- Briers J.D., Webster S. (1996b). Laser speckle contrast analysis (LASCA) : a non-scanning, full-field technique for monitoring capillary blood flow. *J Biomed Opt*, 1 : 174-179.
- Bulpitt C.J. et Dollery C.T. (1971). Estimation of retinal blood flow by measurement of the mean circulation time. *Cardiovasc Res*, 5 : 406-412.
- Bulpitt C.J., Kohner E.M., Dollery C.T. et al. (1971). Experimental hypertensive retinopathy : circulatory changes. *J Pathol*, 103 : Px.
- Chamot S.R., Movaffaghy A.M., Petrig B.L. et al. (1999). Blood flow in the human iris measured by laser Doppler flowmetry. *Microvasc Res*, 57 : 153-161.
- Chamot S.R., Movaffaghy A., Petrig B.L. et al. (2000). Iris blood flow response to acute decreases in ocular perfusion pressure : a laser Doppler flowmetry study in humans. *Exp Eye Res*, 70 : 107-112.
- Charm S.E. et Kurlang G.S. (1974). *Blood Flow in the Microcirculation*. John Wiley & Sons, New York.
- Delori F.C., Fitch K.A., Feke G.T. et al. (1988). Evaluation of micrometric and microdensitometric methods for measuring the width of retinal vessel images on fundus photographs. *Graefes Arch Clin Experim Ophthalmology*, 226 : 393-399.
- Domer G.T., Polska E., Garhofer G. et al. (2002). Calculation of the diameter of the central retinal artery from noninvasive measurements in humans. *Curr Eye Res*, 25 : 341-345.
- Eberli B., Riva C.E. et Feke G.T. (1979). Mean circulation time of fluorescein in retinal vascular segments. *Arch Ophthalmol*, 97 : 145-148.

- Fallon T.J., Maxwell D. et Kohner E.M. (1985). Measurement of autoregulation of retinal blood flow using the blue field entoptic phenomenon. *Trans Ophthalmol Soc U K*, 104 (Pt 8) : 857-860.
- Falsini B., Riva C.E. et Logean E. (2002). Flicker-evoked changes in human optic nerve blood flow : relationship with retinal neural activity. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 43 : 2309-2316.
- Fankhauser F., Bebie H. et Kwasniewska S. (1987). The influence of mechanical forces and flow mechanisms on vessel occlusion. *Lasers Surg Med*, 6 : 530-532.
- Feke G.T., Goger D.G., Tagawa H. et al. (1987). Laser Doppler technique for absolute measurement of blood speed in retinal vessels. *IEEE Trans Biomed Eng*, BME-34 : 673-680.
- Feke G.T., Tagawa H., Deupree D.M. et al. (1989). Blood flow in the normal human retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 30 : 58-65.
- Feke G.T., Yoshida A. et Schepens C.L. (1998). Laser based instruments for ocular blood flow assessment. *J Biomed Opt*, 3 : 415-422.
- Fercher A.F. et Briers J.D. (1981). Flow visualization by means of single-exposure speckle photography. *Opt Commun*, 37 : 326-330.
- Ferguson R.D. et Hammer D.X. (2004). Tracking optical coherence tomography. *Opt Lett*, 29 : 2139-2141.
- Fluckiger D.U., Keyes R.J. et Shapiro J.H. (1987). Optical autodyne detection : theory and experiment. *Appl Opt*, 26 : 318-325.
- Forcier P., Kergoat H. et Lovasik J.V. (1998). Macular hemodynamic responses to short-term acute exercise in young healthy adults. *Vision Res*, 38 : 181-186.
- Friedman E., Kopald H.H. et Smith T.R. (1964). Retinal and Choroidal Blood Flow Determined with Krypton-85 in Anesthetized Animals. *Invest Ophthalmol*, 66 : 539-547.
- Fuchs jager-Mayrl G., Malec M., Polska E. et al. (2002). Effects of granulocyte colony stimulating factor on retinal leukocyte and erythrocyte flux in the human retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 43 : 1520-1524.
- Garcia J.P.S. Jr, Garcia P.T. et Rosen R.B. (2002). Retinal blood flow in the normal human eye using the canon laser blood flowmeter. *Ophthalmic Res*, 34 : 295-299.
- Geiser M.H., Diermann U. et Riva C.E. (1999). Compact laser Doppler choroidal flowmeter. *J Biomed Opt*, 4 : 459-464.
- Geiser M.H., Riva C.E., Dorner G.T. et al. (2000). Response of choroidal blood flow in the foveal region to hyperoxia and hyperoxia-hypercapnia. *Curr Eye Res*, 21 : 669-676.
- Geiser M.H., Moret F. et Riva C.E. (2001). Helmet-mounted Choroidal Laser Doppler flowmeter. *Proc SPIE*, 4263 : 91-97.
- Gekkiyeva M., Orgül S., Ghergel D. et al. (2001). The influence of sex difference in measurements with the Langham ocular blood flow system. *Jpn J Ophthalmol*, 45 : 528-532.
- Gonzalez-Fernandez J.M. (1962). Theory of the measurement of the dispersion of an indicator in indicator-dilution studies. *Circ Res*, 10 : 409-428.
- Grunwald J.E., Riva C.E., Baine J. et al. (1992). Total retinal volumetric blood flow rate in diabetic patients with poor glycemic control. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 33 : 356-363.
- Grunwald J.E., Piltz J., Patel N. et al. (1993). Effect of aging on retinal macular microcirculation : a blue field simulation study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 34 : 3609-3613.
- Grunwald J.E., Riva C.E., Petrig B.L. et al. (1995). Strict control of glycaemia : effects on blood flow in the large retinal vessels and in the macular microcirculation. *Br J Ophthalmol*, 79 : 735-741.
- Guran T., Zeimer R.C., Shahidi M. et al. (1990). Quantitative analysis of retinal hemodynamics using targeted dye delivery. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 31 : 2300-2306.
- Harris A., Arend O., Bohnke K. et al. (1996). Retinal blood flow during dynamic exercise. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 234 : 440-444.
- Harris A., Shoemaker J.A. et Cioffi G.A. (1998). Assessment of human ocular hemodynamics. *Surv Ophthalmol*, 42 : 509-533.
- Hickam J.B. et Frayser R. (1965). A photographic method for measuring the mean retinal circulation time using fluorescein. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 4 : 876-884.
- Hossain P., Liversidge J., Cree M.J. et al. (1998). In vivo cell tracking by scanning laser ophthalmoscopy : quantification of leukocyte kinetics. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 39 : 1879-1887.
- Huber K., Plange N., Remky A. et al. (2004). Comparison of colour Doppler imaging and retinal scanning laser fluorescein angiography in healthy volunteers and normal pressure glaucoma patients. *Acta Ophthalmologica Scand inavica*, 82 : 426-431.
- Jung F., Kiesewetter H., Körber N. et al. (1983). Quantification of characteristic blood-flow parameters in the vessels of the retina with a picture analysis system for video-fluorescence angiograms : initial findings. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 221 : 133-136.
- Khoobehi B., Peyman G.A., Niesman M.R. et al. (1989). Measurement of retinal blood velocity and flow rate in primates using a liposome dye system. *Ophthalmology*, 96 : 905-912.
- Kiel J.W. et Shepherd A.P. (1992). Autoregulation of choroidal blood flow in the rabbit. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 33 : 2399-2410.
- Kim J., Yang Y., Shin B. et al. (1997). Visualization and flow of platelets and leukocytes in vivo in rat retinal and choroidal vessels. *Ophthalmic Res*, 29 : 374-380.
- Koelle J.S., Riva C.E., Petrig B.L. et al. (1993). Depth of tissue sampling in the optic nerve head using laser Doppler flowmetry. *Lasers in Medical Science*, 8 : 49-54.
- Koller A. et Kaley G. (1991). Endothelial regulation of wall shear stress and blood flow in skeletal muscle microcirculation. *Am J Physiol*, 260 : H862-H868.
- Koyama T., Matsuo N., Shimizu K. et al. (1990). Retinal circulation times in quantitative fluorescein angiography. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 228 : 442-446.
- LaBarbera M. (1990). Principles of design of fluid transport systems in zoology. *Science*, 249 : 992-1000.
- Langham M.E., Farrell R.A., O'Brien V. et al. (1989). Non-invasive measurement of pulsatile blood flow in the human eye. In : Lambrou G.N. et Greve E.L. (éd.). *Ocular blood flow in glaucoma*. Kugler & Ghedini Publication, Amsterdam : 93-99.
- Le Gargasse J.F., Paques M., Guez J., E. et al. (1997). Scanning laser ophthalmoscope imaging of fluorescein-labelled blood cells. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 235 : 56-58.
- Leitgeb R.A., Schmetterer L., Drexler W. et al. (2003). Real-time assessment of retinal blood flow with ultrafast acquisition by color Doppler Fourier domain optical coherence tomography. *Opt Express*, 11 : 3116-3121.
- Lieb W.E., Cohen S.M., Merton D.A. et al. (1991). Color Doppler imaging of the eye and orbit. Technique and normal vascular anatomy. *Arch Ophthalmol*, 109 : 527-531.
- Lieb W.E. (1993). Color Doppler ultrasonography of the eye and orbit. *Curr Opin Ophthalmol*, 4 : 68-75.
- Lipowsky H.H., Bevan J.A., Kaley G. et al. (1995). Shear stress in the circulation. In : *Flow-dependent Regulation of Vascular Function*. Oxford University Press, New York : 28-45.
- Lofti K. et Grunwald J.E. (1991). The effect of caffeine on the human macular circulation. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 32 : 3028-3032.
- Logean E., Schmetterer L. et Riva C.E. (2000). Optical Doppler velocimetry at various retinal vessel depths by variation of the source coherence length. *Appl Opt*, 39 : 2858-2862.
- Logean E., Schmetterer L., Dorsaz J.R. et al. (2001). Red blood cell velocity profile in retinal vessels by confocal laser Doppler velocity. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 42 : S238.
- Logean E., Schmetterer L. et Riva C.E. (2003). Velocity profile of red blood cells in human retinal vessels using confocal scanning laser Doppler velocimetry. *Laser Phys*, 13 : 45-51.
- Logean E., Geiser M.H., Petrig B.L. et al. (1997). Portable ocular laser Doppler red blood cell velocimeter. *Rev Sci Instrum*, 68 : 2878-2882.
- Longo A., Geiser M.H. et Riva C.E. (2004). Posture changes and subfoveal choroidal blood flow. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 45 : 546-551.
- Matsuda N., Ogura Y., Nishiwaki H. et al. (1996). Visualization of leukocyte dynamics in the choroid with indocyanine green. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 37 : 2228-2233.
- Meier P. et Zierler K.L. (1954). On the theory of the indicator-dilution method for measurement of blood flow and volume. *J Appl Physiol*, 6(12) : 731-744.
- Mendel M.J., Toi V.V., Riva C.E. et al. (1993). Eye-tracking laser Doppler velocimeter stabilized in two dimensions : principle, design, and construction. *J Opt Soc Am A*, 10 : 1663-1669.
- Michelson G. et Schmauss B. (1995). Two dimensional mapping of the perfusion of the retina and optic nerve head. *B J Ophthalmol*, 79 : 1126-1132.
- Michelson G., Schmauss B., Langhans M.J. et al. (1996). Principle, validity, and reliability of scanning laser Doppler flowmetry. *J Glaucoma*, 5 : 99-105.
- Migdal C. (1999). Comparison of pulsatile ocular blood flow and color Doppler imaging. In : Pillunat L.E., Harris A., Anderson D.R., Greve E.L. (éd.). *Current concepts on ocular blood flow in glaucoma*. Kugler Publications, The Hague : 99-101.
- Murray C.D. (1926). The physiological principle of minimum work. I. The vascular system and the cost of blood volume. *Proc Nat Acad Sci USA*, 12 : 207-214.
- Nagaoka T. et Yoshida A. (2006). Noninvasive evaluation of wall shear stress on retinal microcirculation in humans. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 47 : 1113-1119.
- Nagel E., Munch K. et Vilser W. (2001). Measurement of the diameter of segments of retinal branch vessels in digital fundus images - An experimental study of the method and reproducibility. *Klin Mbl Augenheilk*, 218 : 616-620.
- Nerem R.M., Alexander R.W., Chappell D.C. et al. (1998). The study of the influence of flow on vascular endothelial biology. *Am J Med Sci*, 316 : 169-175.
- Nishiwaki H., Ogura Y., Kimura H. et al. (1995). Quantitative evaluation of leukocyte dynamics in retinal microcirculation. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 36 : 123-130.
- O'Day D.M., Fish M.B., Aronson S.B. et al. (1971). Ocular blood flow measurement by nuclide labeled microspheres. *Arch Ophthalmol*, 86 : 205-209.
- Pache M., Nagel E. et Flammer J. (2002). Reproducibility of measurements with the retinal vessel analyzer under optimal conditions. *Klin Mbl Augenheilk*, 219 : 523-527.
- Petrig B.L., Young T.L., Grunwald J.E. et al. (1995). Laser Doppler velocimetry in retinal arteries of infants. *Lasers Med Sci*, 10 : 267-272.
- Petrig B.L. et Riva C.E. (1996). Optic nerve head laser Doppler flowmetry : principles and computer analysis. In : Kaiser H. J. Flammer J. Hendrickson P. (éd.). *Ocular Blood Flow*. Karger, Basel : 120-127.
- Petrig B.L., Lorenz B., Cranstoun S.D. et al. (1997). Measuring leukocyte velocity in macular capillaries using a miniaturized blue field simulator : effect of aperture of the pupil. *Klin Monatsbl Augenheilkd*, 210 : 305-307.
- Petrig B.L., Riva C.E. et Hayreh S.S. (1999a). Laser Doppler flowmetry and optic nerve head blood flow. *Am J Ophthalmol*, 127 : 413-425.

- Petrig B.L., Riva C.E. et Hayreh S.S. (1999b). Laser Doppler flowmetry and optic nerve head blood flow. *Am J Ophthalmol*, 127 : 413-425.
- Petrig B.L. et Riva C.E. (1999c). In : Pillunat L. E., Harris A., Anderson D. R., Greve E. L. (éd.). *Current concepts on ocular blood flow in glaucoma*. Kugler Publications, The Hague, The Netherlands.
- Pourcelot L. (1975). Indications de l'ultrasonographie Doppler dans l'étude des vaisseaux périphériques. *Rev Prat*, 25 : 4671-4680.
- Pries A.R., Secomb T.W. et Gaetgens F. (1996). Biophysical aspects of blood flow in the microvasculature. *Cardiovasc Res*, 32 : 654-667.
- Rassam S.M., Patel V., Brinchmann-Hansen O. et al. (1994). Accurate vessel width measurement from fundus photographs : a new concept. *Br J Ophthalmol*, 78 : 24-29.
- Rassam S.M., Patel V., Chen H.C. et al. (1996). Regional retinal blood flow and vascular autoregulation. *Eye*, 10 (Pt 3) : 331-337.
- Riva C., Ross B. et Benedek G.B. (1972). Laser Doppler measurements of blood flow in capillary tubes and retinal arteries. *Invest Ophthalmol*, 11 : 936-944.
- Riva C.E. et Ben-Sira I. (1974). Injection method for ocular hemodynamic studies in man. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 13(1) : 77-79.
- Riva C.E. et Ben-Sira I. (1975). Two-point fluorophotometer for the human ocular fundus. *Appl Opt*, 14 : 2691-2693.
- Riva C.E., Feke G.T. et Ben-Sira I. (1978). Fluorescein dye-dilution technique and retinal circulation. *Am J Physiol*, 234 : H315-322.
- Riva C.E., Feke G.T., Eberli B. et al. (1979). Bidirectional LDV system for absolute measurement of blood speed in retinal vessels. *Appl Opt*, 18 : 2301-2306.
- Riva C.E. et Petrig B. (1980). Blue field entoptic phenomenon and blood velocity in the retinal capillaries. *J Opt Soc Am*, 70 : 1234-1238.
- Riva C.E., Grunwald J.E., Sinclair S.H. et al. (1985). Blood velocity and volumetric flow rate in human retinal vessels. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 26 : 1124-1132.
- Riva C.E., Petrig B.L. et Grunwald J.E. (1989). Retinal blood flow. In : Shepherd A.P. et Oberg P.A. (éd.). *Laser-Doppler blood flowmetry*. Kluwer Academic Publishers, Boston : 349-383.
- Riva C.E. et Petrig B.L. (1990). Retinal Blood Flow : Laser Doppler Velocimetry and Blue Field Simulation Technique. In : Masters B.R. (éd.). *Noninvasive diagnostic techniques in ophthalmology*. Springer-Verlag, New York : 390-409.
- Riva C.E., Pourmaras C.J., Poitry-Yamate C.L. et al. (1990). Rhythmic changes in velocity, volume, and flow of blood in the optic nerve head tissue. *Microvasc Res*, 40 : 36-45.
- Riva C.E., Harino S., Petrig B.L. et al. (1992). Laser Doppler flowmetry in the optic nerve. *Exp Eye Res*, 55 : 499-506.
- Riva C.E., Cranston S.D., Grunwald J.E. et al. (1994). Choroidal blood flow in the foveal region of the human ocular fundus. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 35 : 4273-4281.
- Riva C.E. (2001). Basic principles of laser Doppler flowmetry and application to the ocular circulation. *Intern Ophthalmol*, 23 : 183-189.
- Riva C.E. et Petrig B.L. (2003). Laser Doppler techniques in ophthalmology – Principles and applications. In : Fankhauser F. et Kwasniewska S. (éd.). *Lasers in Ophthalmology – Basic, Diagnostic and Surgical aspects*. Kugler Publications, The Hague, The Netherlands : 51-59.
- Robinson F., Petrig B.L. et Riva C.E. (1985a). The acute effect of cigarette smoking on macular capillary blood flow in humans. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 26 : 609-613.
- Robinson F., Petrig B.L., Sinclair S.H. et al. (1985b). Does topical phenylephrine, tropicamide, or proparacaine affect macular blood flow? *Ophthalmology*, 92 : 1130-1132.
- Scheiner A.J., Riva C.E., Kazahaya K. et al. (1994). Effect of flicker on macular blood flow assessed by the blue field simulation technique. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 35 : 3436-3441.
- Schmetterer L., Lexer F., Findl O. et al. (1996). The effect of inhalation of different mixtures of O₂ and CO₂ on ocular fundus pulsations. *Exp Eye Res*, 63 : 351-355.
- Schmetterer L. (1997). Measurement of in vivo fundus pulsations on the eye by laser interferometry. *Opt Eng*, 34 : 711-716.
- Schmetterer L., Krejcy K., Kastner J. et al. (1997). The effect of systemic nitric oxide-synthase inhibition on ocular fundus pulsations in man. *Exp Eye Res*, 64 : 305-312.
- Schmetterer L., Kruger A., Findl O. et al. (1998). Topical fundus pulsation measurements in age-related macular degeneration. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 236 : 160-163.
- Schmetterer L., Dallinger S., Findl O. et al. (2000). A comparison between laser interferometric measurement of fundus pulsation and pneumotonometric measurement of pulsatile ocular blood flow. 1. Baseline considerations. *Eye*, 14 (Pt 1) : 39-45.
- Silver D.M., Farrell R.A., Langham M.E. et al. (1989). Estimation of pulsatile ocular blood flow from intraocular pressure. *Acta Ophthalmol Suppl*, 191 : 25-29.
- Sossi N. et Anderson D.R. (1983). Effect of elevated intraocular pressure on blood flow. Occurrence in cat optic nerve head studied with iodoantipyrine I 125. *Arch Ophthalmol*, 101 : 98-101.
- Sperber G.O. et Alm A. (1997). Retinal mean transit time determined with an impulse-response analysis from video fluorescein angiograms. *Acta Ophthalmol Scand*, 75 : 532-536.
- Stern M.D. (1975). In vivo evaluation of microcirculation by coherent light scattering. *Nature*, 254 : 56-58.
- Stern M.D., Lappe D.L., Bowen P.D. et al. (1977). Continuous measurement of tissue blood flow by laser-Doppler spectroscopy. *Am J Physiol*, 232 : 441-448.
- Suzuki Y., Masuda K., Ogino K. et al. (1991). Measurement of blood flow velocity in retinal vessels utilizing laser speckle phenomenon. *Jap J Ophthalmol*, 35 : 4-15.
- Tamaki Y., Araie M., Kawamoto E. et al. (1994). Non-contact, two-dimensional measurement of retinal microcirculation using laser speckle phenomenon. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 35 : 3825-3834.
- Tamaki Y., Araie M., Kawamoto E. et al. (1995). Non-contact, two-dimensional measurement of microcirculation in choroid and optic nerve using laser speckle phenomenon. *Exp Eye Res*, 60 : 373-384.
- Tanaka T., Riva C. et Ben-Sira B. (1974). Blood velocity measurements in human retinal vessels. *Science*, 186 : 830-831.
- Tsacopoulos M., Girardier L. et Vuagnat P. (1972). Essai de mesure de débit sanguin rétinien relatif par l'angiographie fluorescéinique. *Ophthalmologica*, 165 : 303-308.
- Venkataraman S.T., Hudson C., Harvey E. et al. (2005). Impact of simulated light scatter on scanning laser Doppler flowmetry. *Br J Ophthalmol*, 89 : 1192-1195.
- White B.R., Pierce M., Nassif N. et al. (2007). In vivo dynamic human retinal blood flow imaging using ultra-high-speed spectral domain optical Doppler tomography. *Opt Express*, 11 : 3490-3497.
- Wolf S., Jung F., Kiesewetter H. et al. (1989). Video fluorescein angiography : method and clinical application. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 227 : 145-151.
- Wolf S., Arend O., Toonen H. et al. (1991). Retinal capillary blood flow measurement with a scanning laser ophthalmoscope. Preliminary results. *Ophthalmology*, 98 : 996-1000.
- Wolf S., Arend O. et Reim M. (1994). Measurement of retinal hemodynamics with scanning laser ophthalmoscopy : reference values and variation. *Surv Ophthalmol*, 38 Suppl : S95-100.
- Yang Y., Kim S. et Kim J. (1997). Fluorescent dots in fluorescein angiography and fluorescein leukocyte angiography using a scanning laser ophthalmoscope in humans. *Ophthalmology*, 104 : 1670-1676.
- Yap M.K.H. et Brown B. (1993). The repeatability of the non-invasive blue field entoptic phenomenon method for measuring macular capillary blood flow. *Optom Vis Sci*, 71 : 346-349.
- Yazdanfar S., Rollins A.M. et Izatt J.A. (2000). Imaging and velocimetry of the human retinal circulation with color Doppler optical coherence tomography. *Opt Lett*, 25 : 1448-1450.
- Yazdanfar S., Rollins A.M. et Izatt J.A. (2003). In vivo imaging of human retinal flow dynamics by color Doppler optical coherence tomography. *Arch Ophthalmol*, 121 : 235-239.
- Yoshida A., Feke G.T., Ogasawara H. et al. (1996). Retinal hemodynamics in middle-aged normal subjects. *Ophthalmic Res*, 28 : 343-350.
- Yoshida A., Feke G.T., Feke G.D. et al. (1998). A new laser Doppler system for examining optic nerve head circulation. *J Biom Opt*, 3 : 396-400.
- Yu D.Y., Alder V.A. et Cringle S.J. (1990). The validity of hydrogen clearance measurements of retinal blood flow. *Exp Eye Res*, 50 : 533-539.
- Zhao Y., Chen Z., Saxer C. et al. (2000). Phase-resolved optical coherence tomography and optical Doppler tomography for imaging blood flow in human skin with fast scanning speed and high velocity sensitivity. *Opt Lett*, 25 : 114-116.
- Zinser G. (1999). Scanning laser Doppler flowmetry. In : Pillunat L. E., Harris A., Anderson D. R., Greve E. L. (éd.). *Current concepts on ocular blood flow in glaucoma*. Kugler Publications, The Hague, The Netherlands : 197-204.

II – RÉGULATION DU DÉBIT OCULAIRE

RÉTINE ET TÊTE DU NERF OPTIQUE

C. J. Pournaras, Ch. E. Riva

Le débit sanguin (Q) à travers un segment de vaisseau rigide et cylindrique et de section circulaire, varie linéairement avec la différence de pression (ΔP) entre l'entrée et la sortie du segment et inversement avec la résistance moyenne (R_m) du segment, soit $Q = \Delta P/R_m$. R_m est proportionnel au coefficient de viscosité du sang (η) à la longueur du segment (L) et varie avec la quatrième puissance du rayon (r). Il s'ensuit, en notant PPm la pression de perfusion moyenne, que $Q = PPm \pi r^4 / (8 \eta L)$ (loi de Poiseuille). L'application de cette équation à un lit vasculaire est compliquée par la dépendance de la viscosité de l'hématocrite local, de la variation des forces de cisaillement et du profil de la vélocité des globules rouges le long du système vasculaire, ainsi que des facteurs rhéologiques aux embranchements.

Pour un réseau de vaisseaux, tel que celui de la rétine, la loi de Murray (Murray, 1926 ; Labarbera, 1995) permet de définir Q en fonction du rayon des vaisseaux. Cette loi prédit que, pour une PPm donnée, $Q = k(r^3 \sqrt{\eta})$ où k est une constante qui inclut la longueur des vaisseaux et r le rayon des vaisseaux.

La PPm oculaire est égale à la pression artérielle locale moins la pression veineuse oculaire. La pression veineuse étant presque égale à la pression intraoculaire (PIO), la PPm peut se définir comme la différence entre la pression moyenne de l'artère ophtalmique (PAOm) et la PIO. Des mesures directes de la PIO démontrent cependant que la pression veineuse est légèrement plus élevée que la PIO (Glucksberg et Dunn, 1993). La PAOm est égale aux deux tiers de la pression artérielle moyenne (PAm). La PAm est calculée de la façon suivante : $PAm = 2/3 [PA_{diast} + 1/3(PA_{syst} - PA_{diast})]$, PA_{diast} et PA_{syst} étant respectivement les pressions artérielles humérales pendant la diastole et la systole.

MODIFICATIONS DE LA RÉSISTANCE AUX FLUX

L'adaptation du flux sanguin à des changements de la PPm se fait, jusqu'à certaines limites, par la variation de la R_m , résistance moyenne du segment. Conformément à la loi soit de Poiseuille, soit de Murray, le débit peut être régulé par des changements de η , L et d . Le diamètre des vaisseaux est déterminé par l'état de contraction de la musculature lisse des artéoles et les péricytes des capillaires.

Viscosité, η

La viscosité du sang varie en fonction des contraintes de cisaillement. Elle est élevée dans des conditions de faibles contraintes ; elle diminue pour devenir pratiquement constante lorsque les contraintes de cisaillement sont élevées (Stoltz et Donner, 1991). Une viscosité plasmatique augmentée (par exemple, une hyperglobulinémie, un hématocrite élevé, une leucémie, une anémie drépanocytaire) influence considérablement le débit de la circulation oculaire. Un ralentissement circulatoire aboutissant à une stase veineuse peut se normaliser par la correction de l'hyperviscosité (Knabben H et al., 1995).

Longueur du réseau, L

Dans la plupart des tissus périphériques, seule une partie des capillaires est perfusée dans les conditions basales, leur nombre dépendant des besoins métaboliques tissulaires. La répartition sectorielle du débit dépend de la fonction des sphincters situés aux bifurcations des artéoles et du tonus musculaire des artéoles précapillaires. Chez l'homme, les artéoles rétinienne et choroïdiennes sont dépourvues de sphincters (Henkind et de Oliveira, 1968) ; par conséquent, le débit du réseau capillaire rétinien et choroïdien est fonction du tonus de la musculature lisse des artéoles et de la contraction des péricytes des capillaires rétinien. Contrairement aux réseaux vasculaires périphériques, dont la longueur — c'est-à-dire le nombre de secteurs perfusés — est modifiée en fonction des besoins métaboliques tissulaires, le réseau vasculaire rétinien subit des changements uniformes du diamètre des vaisseaux sous l'effet de divers stimuli physiologiques.

Diamètre des vaisseaux, d

Les modifications de la résistance aux flux sont corrélées aux variations de la libération de molécules vasoactives par l'endothélium des vaisseaux et des capillaires rétinien ou par les cellules neuronales et gliales qui les entourent ; ces molécules influencent la relaxation ou la contraction de la musculature lisse et/ou des péricytes des capillaires (Haefliger et al., 1994a, 2001 ; Brown et Jampol, 1996 ; Pournaras, 1996 ; Metea et Newman, 2006).

AUTORÉGULATION DES DÉBITS SANGUINS DE LA RÉTINE ET DE LA TÊTE DU NERF OPTIQUE

Autorégulation au sens strict

L'autorégulation du débit sanguin dans un tissu est définie, dans un sens strict, comme la capacité d'un organe à maintenir le débit sanguin relativement constant en dépit de variations modérées de la PPm (Guyton et al., 1973). Il s'agit d'un processus local et, pour l'étudier, il est nécessaire d'isoler le réseau vasculaire des influences nerveuses et hormonales. De ce fait, la rétine représente un tissu idéal car dépourvu d'innervations sympathiques (Laties, 1967) et non influencé par des hormones présentes dans la circulation (Alm, 1972 ; Nyborg et al., 1990). Lors des variations de la PPm , le débit est maintenu à des valeurs constantes par des modifications de la R_m secondaires à des changements de l'état de contractilité des artéoles et des péricytes capillaires. Les changements du tonus vasculaire ont été démontrés à la fois dans des conditions d'adaptation physiologique et dans des conditions pathologiques.

Variation de la PPm par changement de la PIO

Au cours des recherches menées sur l'autorégulation du débit sanguin rétinien dans des yeux humains, la PPm a été diminuée par une augmentation de la PIO, celle-ci étant obtenue à l'aide d'une coupe de succion appliquée sur la conjonctive au niveau du limbe ; cela permet l'étude de la régulation de la circulation rétinienne sans l'influence des variations des paramètres systémiques extérieurs. Chez des sujets sains, l'autorégulation, bien qu'elle existe pour une PPm aussi basse que

10 mmHg (PIO environ 42 mmHg), n'est pleinement efficace que si la PPM ne descend pas en dessous de 50 % (valeurs de la PIO ne s'élevant pas au-dessus de 27 à 30 mmHg) (Riva et al., 1986a).

Le fait d'enlever la coupe de succion après une élévation prolongée de la PIO produit une augmentation de la PPM au-dessus de la normale, ce qui génère à son tour une réponse d'autorégulation (Grunwald et al., 1982). Les variations de la Rm rétinienne faisant suite à de fortes variations à la hausse ou à la baisse de la PPM sont illustrées dans la figure 3-12 (Riva et al., 1986a).

Une conséquence importante de ce processus d'autorégulation du débit sanguin rétinien et de la tête du nerf optique est le maintien à une valeur quasi constante de la PO₂ tissulaire de la rétine interne (Alm et Bill, 1972a ; Yancey et Linsenmeier, 1989) et celle de la tête du nerf optique (Shonak et al., 1992 ; Bouzas et al., 1997) au cours de variations modérées de la PPM.

La partie antérieure du nerf optique constitue un domaine d'autorégulation en réponse à une diminution de la PPM similaire à celui de la rétine (Pillunat et al., 1997 ; Riva et al., 1997a). Dans ce tissu, la constante de temps (τ) de cette réponse a été mesurée en fonction de l'amplitude de l'augmentation de la PIO. Ces mesures ont démontré que τ dépend de cette amplitude et peut être aussi petite qu'une seconde (Riva et al., 1997a), comme c'est le cas pour le cerveau (Aaslid, 1987).

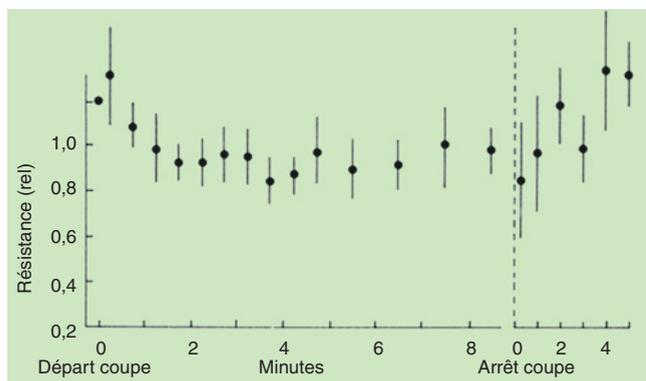


Fig. 3-12 – Moyenne des modifications de la résistance (en valeurs relatives) en fonction du temps durant et après l'application d'une pression négative sur le globe provoquée par application d'une coupe de succion au niveau du limbe. (D'après Riva et al., Invest Ophthalmol Vis Sci, 1986. Avec l'autorisation de l'éditeur.)

Augmentation de la PPM par l'hypertension systémique

La PPM peut également être augmentée par une élévation de la pression sanguine systémique au moyen d'exercices isométriques et dynamiques, par un changement de position ou par la modification de la pression par le test du froid (immersion de la main durant cinq minutes dans de l'eau à 4 °C) (Rojanapongpun et Drance, 1993 ; Nagaoka et al., 2002 ; Nicolela et al., 2003). Les exercices isométriques accélèrent le rythme cardiaque, augmentent la pression artérielle sanguine, ainsi que l'activité des nerfs sympathiques (Lind et al., 1964).

Chez l'homme, le flux sanguin rétinien et celui de la tête du nerf optique restent largement inchangés tant que la PPM ne s'élève pas de plus de 30 à 40 % au-dessus des valeurs de repos (Robinson et al., 1986 ; Movaffaghy et al., 1998 ; Kiss et al., 2001). Comme la pression sanguine des artères ophtalmique et humérale augmente parallèlement durant l'effort (Robinson et al., 1986) et que les vaisseaux de la rétine et de la tête du nerf optique ne possèdent pas

d'innervation nerveuse, le maintien du débit sanguin se fait dans les deux tissus par l'intermédiaire d'une augmentation locale de la résistance vasculaire (fig. 3-13) (Robinson et al., 1986). Ce processus se manifeste par la constriction des artéioles rétinienne durant l'effort (Blum et al., 1999).

Le test du froid produit une augmentation d'environ 15 % de la pression sanguine artérielle moyenne (PAM). Ce test entraîne une élévation de 50 % du flux sanguin rétinien suivi d'un retour rapide aux valeurs de base. Ce processus survient en raison d'un mécanisme d'autorégulation myogénique (Nagaoka et al., 2002).

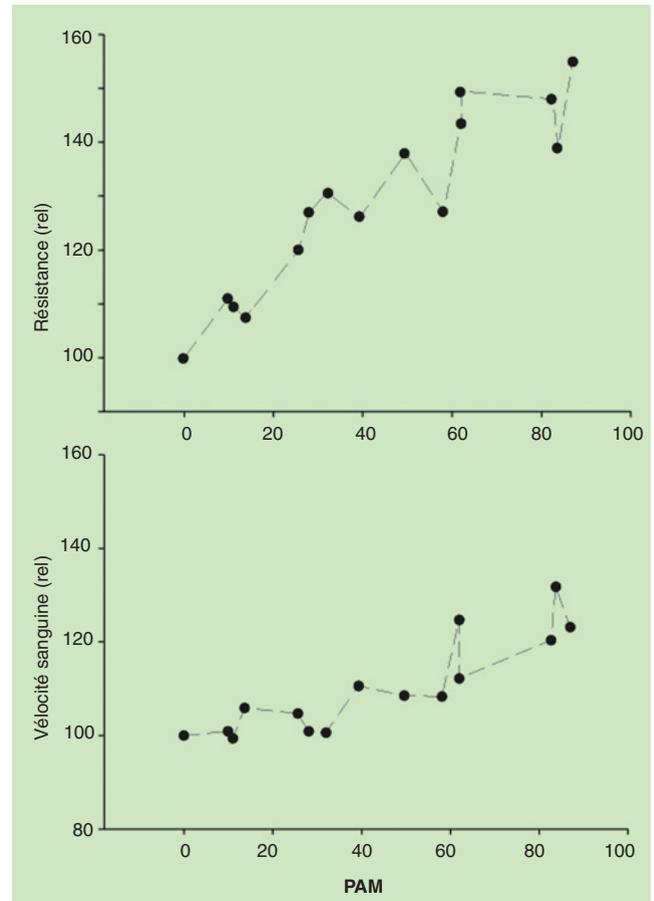


Fig. 3-13 – Modifications de la moyenne de la résistance vasculaire rétinienne (en valeurs relatives) et de la vitesse maximale des globules rouges mesurées au centre des veines rétiniennes, en fonction des modifications de la pression systémique artérielle moyenne (PAM). Chaque point représente une moyenne de valeurs obtenues sur trois sujets. (Modifié d'après Robinson et al., Invest Ophthalmol Vis Sci, 1986. Avec l'autorisation de l'éditeur.)

AUTORÉGULATION AU SENS LARGE

L'autorégulation (au sens large) est définie comme l'effet conjugué de substances vasoactives relâchées par le métabolisme tissulaire rétinien, dont l'effet est d'optimiser le flux sanguin en fonction des besoins métaboliques des tissus. Une telle définition implique que le flux sanguin se trouve activement régulé par le métabolisme. Ce processus résulte de l'action de facteurs locaux qui régulent le tonus des vaisseaux de la rétine.

Les facteurs locaux qui entraînent des variations de la résistance sont des modifications d'ions et de molécules vasoactives libérées sous l'effet de stimulations physiologiques ou lors de diverses

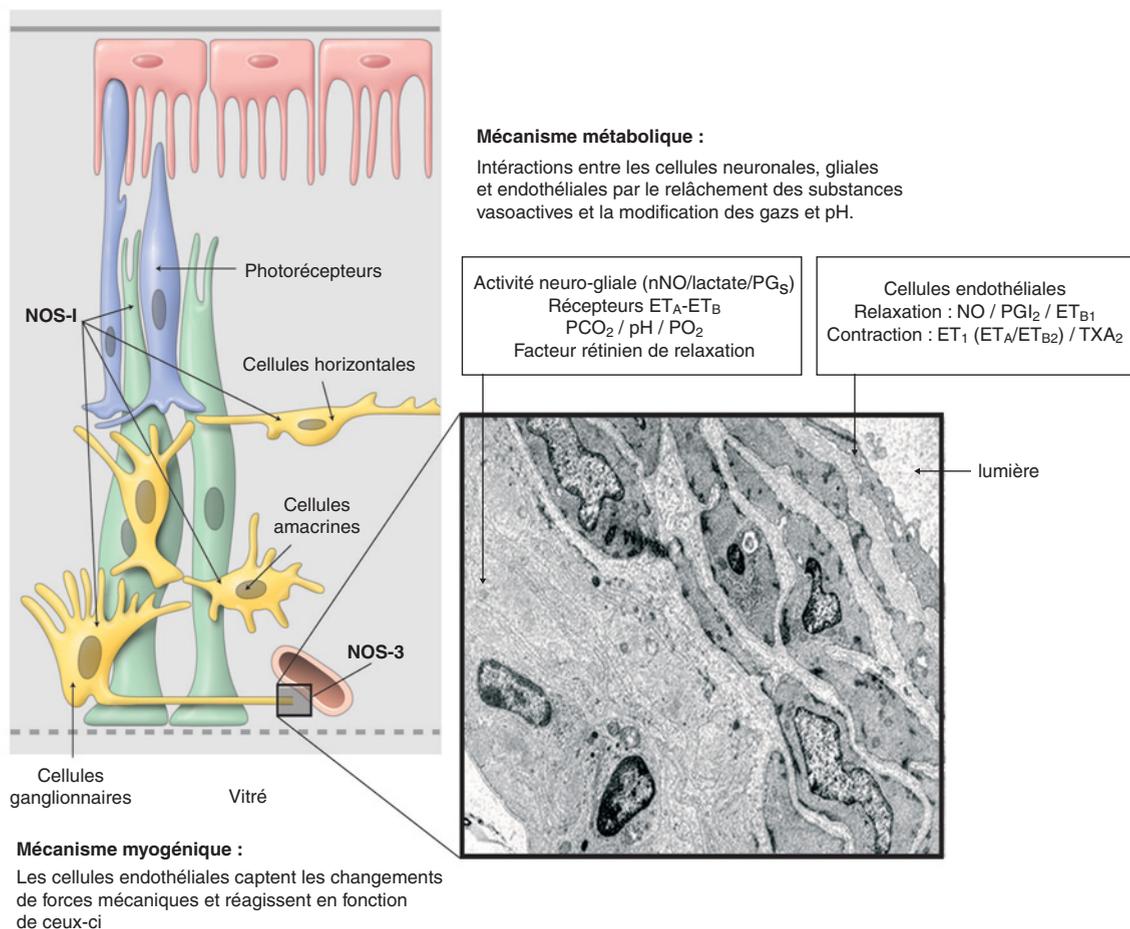


Fig. 3-14 – Voies myogénique et métabolique de la régulation du débit vasculaire rétinien. La synthèse constitutive de NO, des prostaglandines et d'endothélines par les cellules neuronales et gliales de la rétine et l'endothélium des vaisseaux affecte le tonus de la musculature lisse des vaisseaux et des pericytes des capillaires, par le biais du mécanisme myogénique ou métabolique.

conditions pathologiques. Ces molécules libérées par l'endothélium des vaisseaux rétiniens ou par les cellules neuronales et gliales qui les entourent, affectent la relaxation ou la contraction de la musculature lisse et/ou des péricytes des capillaires (fig. 3-14) (Haeffliger et al., 1994a, 2001 ; Brown et Jampol, 1996 ; Pournaras, 1996 ; Chakravarthy et Gardiner, 1999 ; Metea et Newman, 2006).

Ces facteurs peuvent agir soit en tant qu'agent relaxant, comme l'oxyde nitrique (NO) et la prostacycline (PGI₂), soit en tant qu'agent contractant du tonus, comme l'endothéline 1 (ET-1), l'angiotensine II et des produits de l'activité de la cyclo-oxygénase (COX) tels le thromboxane A₂ (TXA₂) et la prostaglandine H₂ (PGH₂). Le lactate extracellulaire entraîne la contraction ou la relaxation de la paroi des vaisseaux selon les besoins métaboliques tissulaires (Yamanishi et al., 1998). Par ailleurs, la vasodilatation artérielle rétinienne est facilitée par une substance encore inconnue, libérée par le tissu rétinien et impliquant l'activation de la Ca²⁺-ATPase des membranes plasmiques (Delaey et Van de Voorde, 1998). La fonction des récepteurs d'endothéline (ET_A et ET_B) présents dans les neurones et les astrocytes rétiniens et ceux du nerf optique (Ripodas et al., 2001) n'est pas clairement définie.

En l'absence d'innervation provenant du système sympathique, l'autorégulation du débit sanguin rétinien est le résultat de l'équilibre entre les composants des mécanismes myogénique et métabolique.

Mécanisme myogénique

Il a été démontré qu'une augmentation de la pression vasculaire transpariétale entraîne une réponse myogénique dans des artères rétiniennes isolées (Delaey et Van de Voorde, 2000 ; Jeppesen et al., 2003). Ce mécanisme d'autorégulation myogénique des artères rétiniennes dépend de l'endothélium. En effet, lors d'une phase d'augmentation de la pression transpariétale des vaisseaux (Harder, 1984, 1987), des substances entraînant une vasoconstriction sont libérées (Harder et al., 1989).

Le glycocalyx de la paroi vasculaire et des canaux ioniques situés au niveau de l'endothélium agissent comme transducteur mécanique, participant à la capacité apparente de l'endothélium à détecter les forces mécaniques et à répondre à leur stimulation (Lansman et al., 1987). En effet, les canaux calciques à voltage L sont impliqués dans la transformation de l'étirement des cellules musculaires lisses vasculaires induit par l'augmentation de la pression intra-luminale, en une contraction (Jeppesen et al., 2003). De plus, des mécanismes indépendants de la dépolarisation au niveau du muscle lisse vasculaire peuvent être impliqués, compte tenu de ce qu'après la dépolarisation du muscle lisse vasculaire par le potassium (K⁺ = 120 mM), la contraction vasculaire induite par la pression est encore observable (Delaey et Van de Voorde, 2000).

Lors de changements rapides de la Ppm par l'altération de la PIO, les modifications de la résistance vasculaire surviennent en une à deux minutes (Riva et Loebel, 1977 ; Riva et al., 1986a ; Nagel et Vilsner, 2004b), ce qui implique une réponse métabolique. Des

changements dans les concentrations de lactate, par exemple, induits par une diminution de la pression de perfusion, pourraient entraîner une vasodilatation autorégulatoire (Riva et Loebel, 1977). On ne peut toutefois exclure un processus myogénique, dans lequel le temps de la réponse serait limité par le ralentissement de la contraction des cellules musculaires lisses vasculaires (Stainsby et Renkin, 1961).

Quant au processus d'autorégulation de la tête du nerf optique, des mesures récentes indiquent que le NO joue un rôle important dans le mécanisme d'autorégulation (Okuno et al., 2002).

Modulation du tonus artériel par l'endothélium ou par l'activité neurogliale

L'endothélium localisé entre les composantes du sang circulant et la musculature lisse des artérioles ou les péricytes des capillaires, exerce de multiples fonctions : il est un facteur de régulation de la perméabilité des vaisseaux, de la coagulation, des fonctions des plaquettes et de la fibrinolyse ; mais il exerce aussi des fonctions métaboliques en activant et en inhibant des hormones circulantes. Par ailleurs, des substances vasoactives libérées par les cellules endothéliales affectent le diamètre des artérioles et des capillaires, et, de ce fait, participent à la régulation du débit vasculaire au niveau de la circulation oculaire (Haefliger et al., 1994a ; Brown et Jampol, 1996).

Rôle de l'oxyde nitrique, NO

Après avoir observé que la vasodilatation induite par l'acétylcholine (Ach) dépendait de la présence ou de l'absence de l'endothélium vasculaire (Furchgott et Zawadzki, 1980), un grand nombre d'expérimentations ont démontré que l'endothélium produit une substance vasodilatatrice, initialement définie comme le « facteur relaxant dérivé de l'endothélium » (EDRF). Bien avant d'avoir pu définir la structure moléculaire de ce facteur, il a été possible d'observer que son effet était médié par la guanosine monophosphate cyclique (GMPc) (Rapoport et al., 1983). Quelques années plus tard, l'oxyde nitrique (NO) ou des substances similaires au NO ont été identifiés comme étant des facteurs de relaxation relâchés par l'endothélium (Furchgott et Zawadzki, 1980 ; Ignarro et al., 1987 ; Palmer et al., 1987 ; Feelisch et al., 1994 ; Koch et al., 1994).

Le NO est synthétisé par l'activation de la synthèse de l'oxyde nitrique (NOS) dépendante du calcium (Ca^{2+}), via l'oxydation de la L-arginine et la formation de L-citrulline (Palmer et al., 1987 ; Ignarro, 1990 ; Moncada et al., 1991 ; Venturini et al., 1991). Au niveau des cellules musculaires vasculaires, le NO active une guanylate cyclase soluble (GCs), laquelle entraîne l'augmentation de la 3',5'-GMPc, ce qui induit une relaxation (fig. 3-15). Des agonistes des récepteurs (R), tels que l'acétylcholine (Ach), peuvent stimuler la production de NO.

Le relâchement du NO est régulé par trois isoformes de la NOS. L'isoforme neuronale, ou NOS-I, et l'isoforme endothéliale, ou NOS-III, sont libérées via une activité dépendante du Ca^{2+} , et l'isoforme NOS-II est libérée par une activité indépendante du Ca^{2+} en réponse à une stimulation d'origine immunologique ou inflammatoire.

L'isoforme NOS-I a été observée dans les neurones des systèmes nerveux central (Dawson et al., 1992) et périphérique (Yamamoto et al., 1993). Elle est exprimée par la rétine humaine (Park et al., 1994) et celle des mammifères (Venturini et al., 1991), en particulier par les cellules ganglionnaires, horizontales, amacrines (Osborne et al., 1993 ; Yamamoto et al., 1993) et gliales de Müller (Goureau et al., 1994) et les photorécepteurs (Venturini et al., 1991 ; Osborne et al., 1993 ; Koch et al., 1994 ; Meyer et al., 1999) ; elle contribue

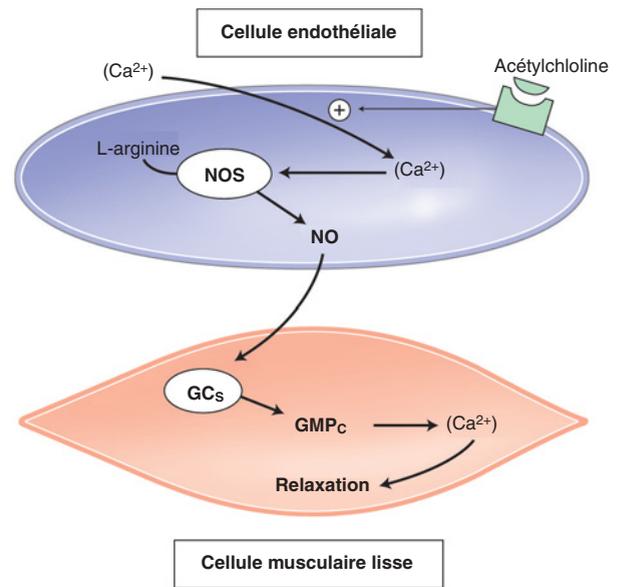


Fig. 3-15 – Représentation schématique de la voie de la synthèse de l'oxyde nitrique/guanylate cyclase au sein de la paroi d'un vaisseau sanguin. Au niveau des cellules musculaires lisses vasculaires, le NO active une guanylate cyclase soluble (GCs), laquelle entraîne l'augmentation de la 3',5'-guanosine monophosphate cyclique (GMPc), conduisant à une relaxation.

aux propriétés biologiques de l'activité neuronale rétinienne (Koch et al., 1994).

L'isoforme NOS-III est principalement exprimée par les cellules endothéliales vasculaires (Palmer et Moncada, 1989), incluant les cellules endothéliales de tous les réseaux vasculaires de l'œil (Meyer et al., 1999) et les péricytes des capillaires rétiens.

L'existence d'un gradient de NO pré-rétinien depuis la surface vitrénne de la rétine vers le vitré, indique qu'il existe une libération continue de NO par le tissu rétinien. Un gradient semblable est également présent à distance des artérioles visibles. Ces deux observations confirment que d'autres cellules de la rétine, outre les cellules endothéliales, relâchent du NO (fig. 3-16) (Donati et al., 1995).

De plus, des micro-injections vitréennes juxta-artériolaires de nitro-L-arginine (L-NA), un inhibiteur non spécifique de l'enzyme NOS, induisent une vasoconstriction segmentaire (Donati et al., 1995), ce qui est en faveur d'une production continue de NO nécessaire pour maintenir le tonus artériolaire, du moins dans les vaisseaux de la rétine.

Le NO en diffusion dans le sang se lie à la cystéine-β93 de l'hémoglobine, formant la S-nitrosohémoglobine. La désoxygénation de la S-nitrosohémoglobine est accompagnée d'une transition allostérique — de la conformation R (oxygéné) à T (désoxygéné) — qui favorise le relâchement du groupe NO. Le NO relâché par l'hémoglobine pourrait affecter directement la musculature lisse des artérioles. De cette manière, la S-nitrosohémoglobine favorise la contraction des vaisseaux sanguins et la diminution de la perfusion des tissus ayant une haute affinité pour l'oxygène ; elle conduit au relâchement des vaisseaux afin d'améliorer le flux sanguin au niveau des tissus de faible affinité pour l'O₂ (Stamler, 1997 ; Singel et Stamler, 2005). De plus, le NO a démontré son effet comme médiateur de la vasodilatation en réponse à une augmentation de la demande en oxygène du myocarde (Altman et al., 1994), en interaction avec l'adénosine (Matsunaga et al., 1996).

Cette preuve expérimentale confère au NO un rôle dans la circulation oculaire, démontré par la relaxation NO-dépendante des

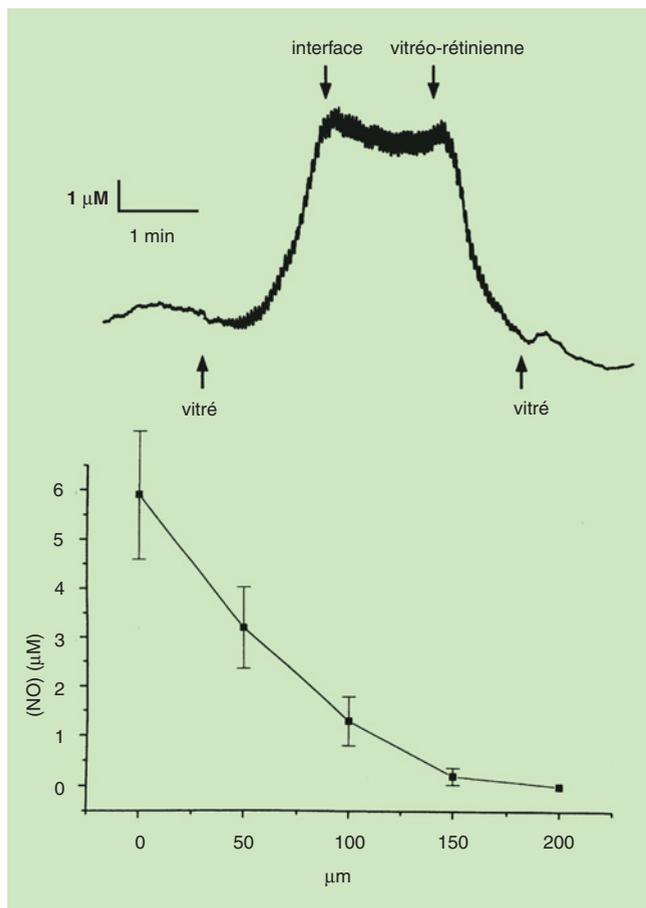


Fig. 3-16 – Gradients pré-rétiniens de NO dans les régions intravasculaires. a. Enregistrement continu au moyen d'une microélectrode sensible au NO. Lors de la progression de la microélectrode vers l'interface vitréorétinienne, on enregistre une augmentation du courant (phase ascendante). Le contraire se produit lors du retrait de la microélectrode vers la cavité vitréenne à environ 200 μm (phase descendante). Le courant maximal a été enregistré à proximité de l'interface vitréorétinienne (moins de 50 μm) et correspond à la portion d'enregistrement entre les deux flèches. b. La concentration de NO est fonction de la distance de l'interface vitréorétinienne (0 à 200 μm à l'intérieur de la cavité vitréenne). Les valeurs sont des moyennes de neuf enregistrements. (D'après Donati et al., Invest Ophthalmol Vis Sci, 1995. Avec l'autorisation de l'éditeur.)

anneaux isolés des artères ophtalmique et ciliaire (Haefliger et al., 1992, 1993). Le NO induit également la relaxation du tonus de contraction des péricytes rétinien bovins par un mécanisme dépendant de la GMPc (Haefliger et al., 1994a). De plus, le NO provenant de l'endothélium, qui est relâché dans des conditions basales ou stimulé par la bradykinine, régule la circulation ophtalmique de l'œil perfusé chez le porc (Meyer et al., 1993).

L'inhibition du relâchement de NO par l'injection intraveineuse de N^G-monométhyl-L-arginine (L-NMMA) induit une diminution de 40 % du débit au niveau de la choroïde, sans qu'il existe de diminution significative du débit au niveau de la circulation rétinienne (Deussen et al., 1993).

Chez des volontaires jeunes, la contribution du relâchement de base de NO sur le tonus des vaisseaux rétinien a été étudiée au moyen de l'analyseur de vaisseaux rétinien (RVA) de Zeiss, appareil permettant l'étude du diamètre vasculaire. Ainsi, la L-NMMA diminue de manière significative le diamètre artériolaire (3 mg/kg : - 2 %) et veineux (3 mg/kg : - 5 %) (Dorner et al., 2003).

Dans les circulations cérébrale (Iadecola, 1993) et oculaire, le NO est en partie responsable de la vasodilatation fonctionnelle, soit comme modulateur, soit comme médiateur. Une stimulation diffuse par flicker induit une augmentation des flux sanguins rétinien et de la tête du nerf optique (Scheiner et al., 1994 ; Riva et Petrig, 1995 ; Formaz et al., 1997). Cette augmentation est corrélée de façon étroite à une augmentation du NO (Buerk et al., 1996). De plus, cette réponse des débits rétinien et de la tête du nerf optique au flicker est largement affaiblie par l'inhibition de la NOS (Buerk et al., 1996 ; Kondo et al., 1997).

Rôle des prostaglandines

Plusieurs sous-classes de prostaglandines (PGE₂, PGI₂, TxA₂) sont synthétisées à partir de leur précurseur, l'acide arachidonique, via l'activation de l'enzyme cyclo-oxygénase (COX) dans des vaisseaux cérébraux isolés (Hagen et al., 1979), des péricytes isolés de capillaires rétinien (Hudes et al., 1988) et des rétines incubées de lapins (Preud'homme et al., 1985).

La PGI₂ est potentiellement un inhibiteur de l'agrégation des plaquettes (Moncada et al., 1976) et entraîne une vasodilatation (Moncada et al., 1976 ; Luëscher et Vanhoutte, 1990). Son action est facilitée par l'activation de l'adénylate cyclase et l'augmentation de la production intracellulaire de la 3'5'-adénosine monophosphate cyclique (AMPc) (Haefliger et al., 2001).

La voie de la cyclo-oxygénase (COX) endothéliale produit également quelques facteurs de contraction, tels que le thromboxane A₂, la prostaglandine H₂ ou les anions superoxyde, qui sont essentiellement libérés dans la circulation cérébrale dans les conditions physiologiques (De Mey et Vanhoutte, 1985 ; Vanhoutte et al., 1986 ; Kim et al., 1988 ; Luëscher et Vanhoutte, 1990).

Les effets des différentes sous-classes de prostaglandines ont été largement étudiés dans des conditions physiologiques et pathologiques (Pickard et al., 1977 ; Ellis et al., 1979 ; Kontos et al., 1981).

Il est démontré que la PGI₂ a un effet vasodilatateur sur des artérioles rétinien isolées de bovin (Nielsen et Nyborg, 1990) et qu'elle agit comme vasodilatateur dans des yeux de lapin (Starr, 1971). La PGE₂ et la PGF₂ sont les prostaglandines les plus abondamment produites par les circulations rétinienne et choroïdienne ; elles jouent potentiellement un rôle au cours des processus d'adaptation physiologique, telle qu'une réponse à une hypercapnie, ou dans les mécanismes d'autorégulation (Chemtob et al., 1991 ; Stiris et al., 1992).

Les micro-injections pré-rétiniennes de la PGE₂ entraînent une dilatation localisée des artérioles de la rétine chez le mini-porc (fig. 3-17) (Pournaras et al., 1978).

Chez le rat, des infusions intraveineuses des PGI₂ et PGE₂ et de substances analogues à l'AMPc, dilatent les vaisseaux sanguins rétinien, augmentent le débit sanguin du fond de l'œil et diminuent la pression sanguine systémique de manière dose-dépendante. De façon similaire, des agonistes de récepteurs aux prosténoïdes EP₂ et EP₄ dilatent les vaisseaux sanguins rétinien. Ces résultats démontrent un effet vasodilatateur des PGI₂ et PGE₂ au niveau des circulations rétinienne et choroïdienne, et montrent que les récepteurs aux prosténoïdes EP₂ et EP₄ jouent un rôle important dans la régulation de l'hémodynamique oculaire chez le rat (Mori et al., 2007a, 2007b).

Une perfusion de l'œil à partir de l'artère sublinguale ou des micro-injections d'inhibiteurs de synthèse des prostaglandines (indométhacine $7 \cdot 10^{-4} \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$) à proximité des artérioles rétinien induisent une vasoconstriction transitoire et réversible des artérioles rétinien dans des conditions de normoxie et de normocapnie (Brazitikos et al., 1993) (fig. 3-18). Le caractère transitoire de la vasoconstriction artériolaire indique que, l'effet vasodilatateur des prostaglandines étant inhibé, des substances vasodilatatrices non

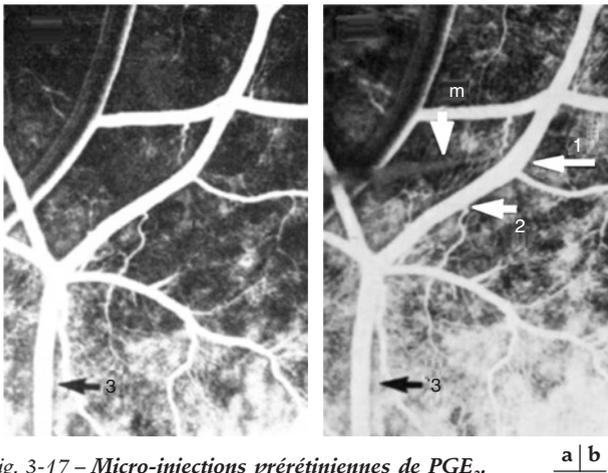


Fig. 3-17 – Micro-injections prérétiniennes de PGE_2 .
a. Angiographie fluorecscéinique de contrôle. **b.** Micro-injections de PGE_2 induisant une dilatation segmentaire des artérioles rétiniennes (entre les flèches 1 et 2). La flèche 3 indique un segment de l'artériole qui n'est pas affecté, puisqu'il se trouve à distance de la micro-injection. m : microélectrode. (D'après Pournaras et al., Exp Eye Res, 1978. Avec l'autorisation de l'éditeur.)

inhibées par des inhibiteurs de synthèse des prostaglandines sont libérées (lactate ou NO) pour rétablir le tonus vasculaire.

La régulation du flux sanguin implique également des réponses vasculaires aux métabolites de l'acide arachidonique libérés par les cellules gliales : l'acide époxy-eicosatriénoïque (EET) induit une dilatation et l'acide 20-hydroxy-eicosatétraénoïque (20-HETE) induit une constriction (Metea et Newman, 2006).

Chez l'homme, à la suite d'infusion intraveineuse de pentoxifylline, un dérivé de l'alkylxanthine, et d'alprostadil, un analogue de la prostaglandine PGE_1 , aucun effet sur la vitesse moyenne des globules rouges dans les veines rétiniennes, sur les diamètres des vaisseaux de la rétine, sur la pression intraoculaire, sur la pression sanguine, ou sur le taux de pulsation n'a été rapporté (Dorner et al., 2007). Ces observations tendent à prouver que des mécanismes d'autorégulation de la circulation rétinienne chez l'homme, comme chez le porc miniature, permettent le maintien d'un débit stable au niveau oculaire, malgré l'inhibition des voies des prostaglandines.

Par conséquent — et comme c'est le cas au niveau du cerveau (Hsu et al., 1995) —, le relâchement de prostaglandines vasodilatrices représente un des mécanismes de médiation permettant le maintien du tonus artériel de base dans les conditions de normoxie et normocapnie.

Endothélines

Les endothélines (ET) sont une famille de peptides de vingt et un acides aminés, sécrétés par une variété de cellules au niveau de l'œil (Chakravarthy et Archer, 1992 ; Levin, 1995). Trois membres de la famille des endothélines ont été jusqu'ici identifiés : ET-1, ET-2 et ET-3 (Inoue et al., 1989). Deux sous-types de récepteurs, ET_A et ET_B , d'affinités variables pour les trois isoformes, ont été identifiés. Les récepteurs ET_A et ET_B sont également présents dans les neurones et les astrocytes rétiniens, dans le nerf optique de l'humain, dans celui du porc (Ripodas et al., 2001), ainsi que dans le cerveau du rat (Hosli et Hosli, 1991).

L'ET-1 est la substance vasoconstrictrice la plus puissante connue ; son effet a été démontré après injection intravitréenne au niveau des artérioles rétiniennes du lapin (Takei et al., 1993), du rat (Bursell et al., 1995) et du chat (Granstam et al., 1992). L'ET-1 agit

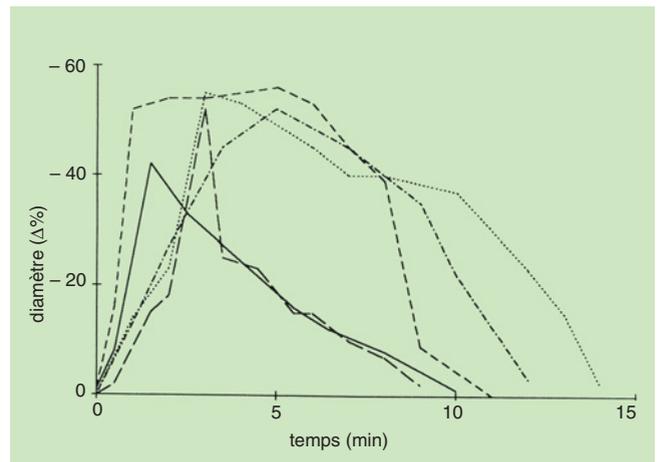


Fig. 3-18 – Modifications en pourcentage du diamètre artériolaire pendant la perfusion de l'œil avec une solution d'indométhacine ($7 \cdot 10^{-4}$ mol/l). Après une vasoconstriction initiale, le rétablissement du diamètre vasculaire est complet après 9-14 minutes. Chaque ligne représente la réponse d'un animal différent. (D'après Brazitikos et al., Invest Ophthalmol Vis Sci, 1993. Avec l'autorisation de l'éditeur.)

sur les cellules musculaires lisses et les péricytes des capillaires (Chakravarthy et al., 1992 ; Haefliger et al., 1994b) ; elle contribue à la vasoconstriction des artérioles rétiniennes chez l'homme dans les conditions de normoxie et d'hyperoxie (Dallinger et al., 2000 ; Polak et al., 2003).

Le récepteur ET_{A_1} , présent sur les cellules musculaires lisses vasculaires et les péricytes (McDonald et al., 1995), est caractérisé par une très haute affinité pour l'ET-1. L'administration systémique de l'antagoniste BQ-123 sélectif du récepteur ET_A inhibe la diminution du flux rétinien induite par l'ET-1 exogène (Polak et al., 2003).

Deux types de récepteurs ET_B sont actuellement connus.

Le récepteur ET_{B_1} est exprimé au niveau des cellules endothéliales et possède une affinité équivalente pour chaque isoforme de l'endothéline ; il facilite une vasorelaxation par relâchement de NO dans la circulation pulmonaire dans des conditions physiologiques (Wong et al., 1993) ou hypoxiques (Carville et al., 1993). L'activation des récepteurs ET_{B_1} facilite également le relâchement de NO chez le rat (Filep et al., 1993) et dans le rein du lapin (D'Orleans-Juste et al., 1994). Les récepteurs ET_{B_1} ont été mis en évidence au niveau des péricytes (McDonald et al., 1995) et des cellules endothéliales rétiniennes en culture (Hirata et al., 1993), ce qui est en faveur d'un effet vasodilatateur similaire médié par le relâchement de NO au niveau de la rétine. Le blocage de l' ET_{B_1} induit une hypertension chez les primates non humains, mécanisme médié par les récepteurs ET_A . Ces observations indiquent que les récepteurs ET_{B_1} sont susceptibles d'influencer l'homéostasie de la pression sanguine artérielle par réduction des niveaux plasmatiques de l'ET-1 et diminution de l'activation des récepteurs ET_A (Reinhart et al., 2002).

Le récepteur ET_{B_2} possède une affinité très haute pour l'ET-3 et favorise une vasoconstriction rétinienne par effet direct (Sokolovsky et al., 1992).

Métabolisme rétinien et vasomotricité

La rétine des mammifères manifeste un taux inhabituellement élevé de glycolyse : environ 90 % du glucose total utilisé par la rétine est converti en lactate (Winkler, 1995). De plus, 70 % de la consomma-

tion de l'oxygène de la rétine est due à l'oxydation du glucose en CO₂ (Winkler, 1981).

Dans les conditions de normoglycémie, les cellules neuronales (photoréceptrices et ganglionnaires), les cellules gliales de Müller, ainsi que les cellules épithéliales pigmentaires produisent du lactate en aérobie et en anaérobie en proportion linéaire avec le taux de l'un ou de l'autre ; ce processus a lieu même en présence d'une concentration de départ de lactate élevée. Le taux de relâchement en anaérobie est deux à trois fois plus important que celui en aérobie (Winkler et al., 2004). Ces résultats indiquent que les cellules de la rétine produisent du lactate plutôt qu'elles l'utilisent. Les neurones rétinien utilisent le glucose comme substrat majeur d'énergie, plutôt que le lactate provenant des cellules de Müller, comme cela a été suggéré précédemment (Poitry-Yamate et al., 1995).

Dans des conditions d'apport riche en énergie, le lactate extracellulaire entraîne une augmentation du calcium au sein des péricytes par l'intermédiaire de l'endothélium et, de ce fait, induit une contraction des microvaisseaux. À l'opposé, dans des conditions d'hypoxie, les microvaisseaux se dilatent lors d'une exposition au lactate (Yamanishi et al., 2006). Cette double capacité vasoactive représente un mécanisme efficace d'ajustement de la fonction microvasculaire aux besoins métaboliques locaux.

Cependant, chez le porc miniature anesthésié et dans des conditions de normoxie, des micro-injections (30-100 nl) de L-lactate (0,5 mol, pH 7,4) près du versant vitréen de la paroi artériolaire démontrent que celui-ci a un effet vasodilatateur au niveau des artéroles (fig. 3-19) (Brazitikos et al., 1993).

L'administration intraveineuse de sodium lactate augmente le flux sanguin rétinien, à l'état stationnaire (Garhofer et al., 2003b) ou lors d'une stimulation par flicker (Garhofer et al., 2003a ; Ido et al., 2004).

Puisque, grâce aux transporteurs du monocarboxylate (Poole et Halestrap, 1993 ; Gerhart et al., 1999), les taux de lactate intra- et extracellulaire sont presque en état d'équilibre par rapport à ceux du pyruvate ; pour conserver cet équilibre, le lactate injecté par voie intraveineuse doit être repris par les cellules endothéliales.

Le captage du lactate intraveineux ou intravitréen par les cellules endothéliales vasculaires ou par les astrocytes (via des transporteurs du monocarboxylate) (Oldendorf, 1973 ; Poole et Halestrap, 1993 ; Gerhart et al., 1999 ; Pierre et Pellerin, 2005) est responsable d'une dilatation artériolaire rétinienne, principalement par stimulation de la NOS (Hein et al., 2006), puis par activation de la guanylate cyclase soluble (GCs). La production de GMPc par la GCs déclenche l'ouverture des canaux K⁺, ce qui entraîne une vasodilatation.

Ce processus tend à montrer que le lactate peut être un médiateur, soit en provoquant le relâchement de substances vasoactives par les cellules endothéliales (par exemple, le NO), soit en interférant avec le métabolisme et le relâchement de substances vasoactives par les cellules entourant les artéroles (par exemple, les astrocytes).

Adénosine

L'adénosine est un produit de dégradation de l'adénosine triphosphate cellulaire, un modulateur de la transmission synaptique ainsi qu'un puissant vasodilatateur de plusieurs lits vasculaires. Chez les porcelets nouveau-nés, l'adénosine induit une vasodilatation rétinienne via le sous-type A₂ du récepteur de l'adénosine (Gidday et Park, 1993b), et joue un rôle dans la vasodilatation rétinienne induite par l'hypoxie et dans l'autorégulation rétinienne par potentialisation de l'action de l'adénosine endogène extracellulaire (Gidday et Park, 1993a).

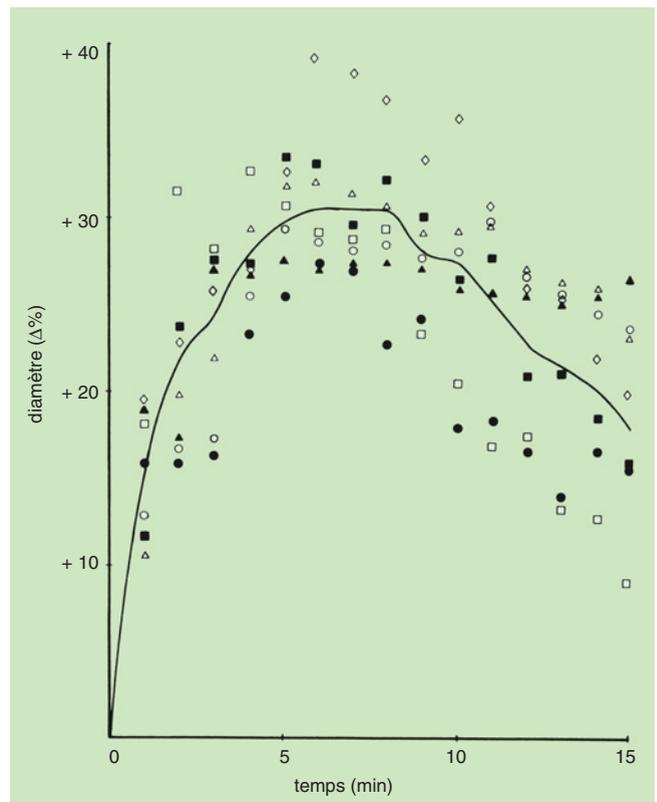


Fig. 3-19 – Augmentation en pourcentage du diamètre artériolaire en fonction du temps, après une injection juxta-artériolaire d'une solution de L-lactate (0,5 mol) chez le porc miniature. Chaque symbole indique la réponse d'un animal différent. La courbe représente la moyenne des réponses des différents animaux. (D'après Brazitikos et al., Invest Ophthalmol Vis Sci, 1993. Avec l'autorisation de l'éditeur.)

Pressions partielles artérielles de l'oxygène et du gaz carbonique

Le rôle des pressions partielles d'oxygène (PaO₂) et de gaz carbonique (PaCO₂) sur la régulation du flux sanguin rétinien a été étudié chez les sujets humains ou les animaux, par l'inhalation de divers mélanges de gaz.

Hyperoxie

L'hyperoxie (respiration de 100 % d'oxygène) induit une vasoconstriction marquée des artéroles rétinien chez les humains (Hickam et Frayser, 1966 ; Riva et al., 1983b ; Jean-Louis et al., 2005) (fig. 3-20) et les animaux anesthésiés (Eperon et al., 1975 ; Riva et al., 1986b ; Stefansson et al., 1988).

La réponse de la circulation rétinienne aux changements de la PaO₂ est similaire à celle de la circulation cérébrale (Kety et Schmidt, 1948). Cependant, la diminution du flux sanguin rétinien en réponse à l'hyperoxie est quantitativement plus importante (environ 60 %) (Riva et al., 1983b, 1986b) que celle au niveau cérébral (environ 13 %) (Kety et Schmidt, 1948 ; Eperon et al., 1975). La vasoconstriction des vaisseaux rétinien lors d'une hyperoxie contribue au maintien de la PO₂ de la rétine interne à des valeurs constantes (Riva et al., 1986b ; Pournaras et al., 1989) (fig. 3-21).

Hypoxie

Chez l'homme et chez des animaux anesthésiés, l'hypoxie (diminution de la PaO₂) provoque une vasodilatation des artéroles rétinien plus

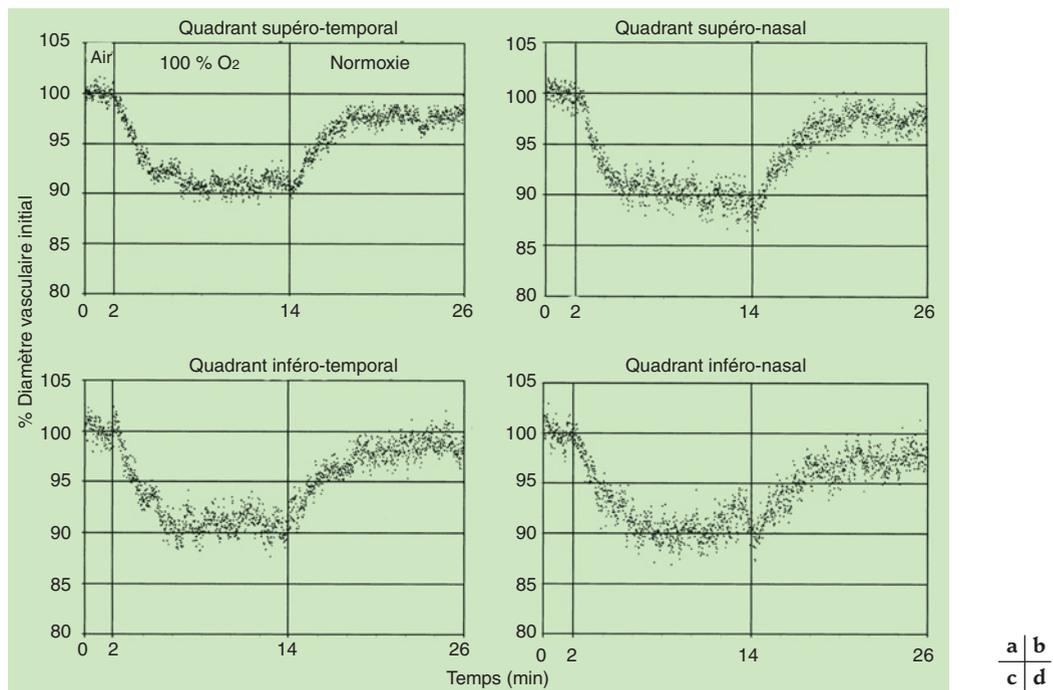


Fig. 3-20 – Représentation en pourcentage (%) des modifications du diamètre des artérioles principales dans les quatre quadrants respectifs pendant une hyperoxie ($n : 20$) en fonction du temps écoulé après le début de l'expérience. a. Artère temporale supérieure. b. Artère nasale supérieure. c. Artère temporale inférieure. d. Artère nasale inférieure. Lignes verticales : point de début (à 2 minutes) et d'arrêt (à 14 minutes) de la respiration d'oxygène pur. (D'après Jean-Louis, Invest Ophthalmol Vis Sci, 2005. Avec l'autorisation de l'éditeur.)

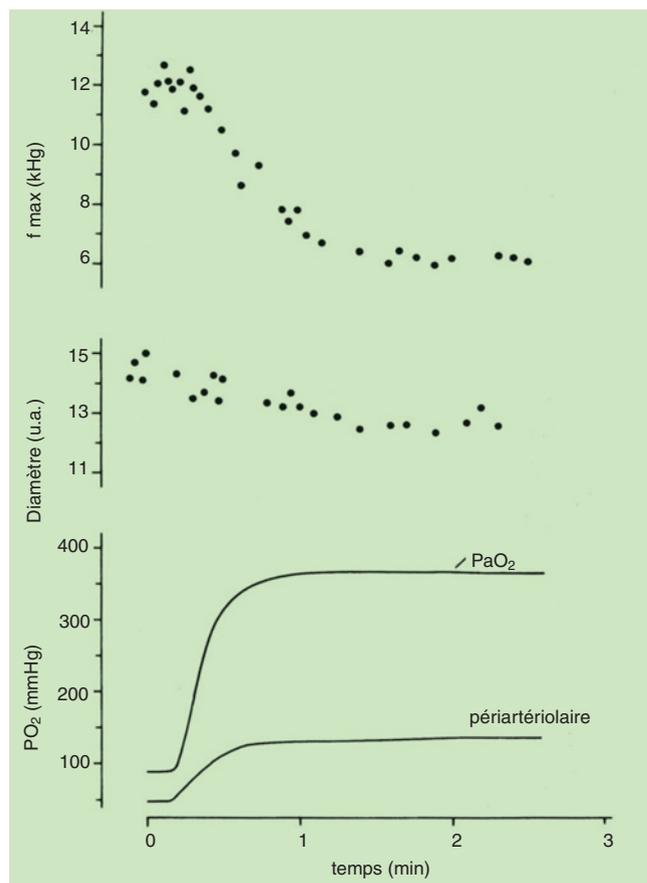


Fig. 3-21 – Enregistrement simultané des variations de la vitesse maximale (f_{max}), du diamètre, de la PaO_2 juxta-artériolaire et de la PaO_2 systémique lors d'une hyperoxie. (D'après Riva et al., J Appl Physiol, 1986. Avec l'autorisation de l'éditeur.)

évidente lorsque les valeurs d'hypoxie systémique sont inférieures à 65 mm Hg, ainsi qu'une augmentation du flux sanguin (Hickam et Frayser, 1966 ; Eperon et al., 1975 ; Pournaras et al., 1978) similaire à l'augmentation du flux sanguin cérébral (Kety et Schmidt, 1948 ; Kogure et al., 1970).

La vasodilatation des vaisseaux rétiens au cours d'une hypoxie contribue au maintien de la PO_2 de la rétine interne à des valeurs constantes. C'est ce que confirment les mesures de la PO_2 transrétiniennes effectuées lors de variations de la PaO_2 systémique de 120 à 30 mm Hg. La PO_2 des couches internes de la rétine est maintenue à des valeurs constantes, alors que la PO_2 des couches externes de la rétine diminue en fonction des changements de la PaO_2 (Linsenmeier et Braun, 1992 ; Moret et al., 1992 ; Pournaras, 1995).

L'hypoxie entraîne une augmentation du relâchement du lactate rétinien (Winkler, 1995), ce qui diminue le tonus artériolaire rétinien et induit ainsi une vasodilatation. L'hypoxie et le lactate agissent indépendamment d'un relâchement de prostaglandines, puisque l'indométhacine (inhibiteur de la cyclo-oxygénase COX) n'inhibe pas leur effet vasodilatateur (Pournaras et al., 1978 ; Brazitikos et al., 1993).

Hypercapnie

L'augmentation de la $PaCO_2$ (hypercapnie) affectent le flux sanguin rétinien, comme cela a été démontré chez l'homme et le porc miniature (Tsacopoulos et David, 1973 ; Dorner et al., 2003). La sensibilité du flux sanguin rétinien aux variations de la $PaCO_2$ est telle qu'une augmentation de 1 mm Hg induit une élévation de 3 % du flux sanguin (Tsacopoulos et David, 1973). Il existe une association étroite entre l'hypercapnie et le pH interstitiel au niveau de la rétine interne (Tsacopoulos et Levy, 1976).

L'acidification du sang par l'infusion de HCl ou de lactate (Brazitikos et al., 1993) n'affecte ni le pH interstitiel (Tsacopoulos et Levy, 1976), ni le flux sanguin rétinien. De ce fait, il est possible

que l'acidose interstitielle, et non systémique, constitue une étape dans l'induction de la réponse vasomotrice durant l'hypercapnie (Tsacopoulos, 1979), comme cela a été démontré au niveau du cortex cérébral (Harper, 1965).

L'hypercapnie induit une augmentation du flux sanguin rétinien par le biais du mécanisme impliquant soit la NOS-I (Sato et al., 2003), soit le relâchement de PGE₂ (Pournaras et al., 1978 ; Stiris et al., 1992 ; Petropoulos et al., 2004), soit la NOS-III en interaction avec la PGE₂ (Checchin et al., 2002). Ces observations confirment les interactions entre le NO et les prostaglandines au niveau des cellules endothéliales (cf. supra) (Doni et al., 1988 ; Shimokawa et al., 1988).

L'augmentation de la PaCO₂ par l'injection intraveineuse d'acétazolamide, un inhibiteur de l'anhydrase carbonique (Taki et al., 1999), produit une augmentation de la PO₂ pré-rétinienne (Pournaras et al., 2004 ; Pedersen et al., 2005), papillaire (Petropoulos et Pournaras, 2005 ; Petropoulos et al., 2005) et intravitréenne (Stefansson et al., 1999) proportionnelle à l'augmentation de la PaCO₂ (Petropoulos et al., 2005) (fig. 3-22). Il est possible d'en déduire que l'acétazolamide augmente le flux sanguin rétinien, comme cela a été observé au niveau du flux sanguin cérébral (Vorstrup et al., 1984).

L'élévation de la PaCO₂ induite par l'acétazolamide est due à une perte significative de bicarbonates au niveau des tubules néaux, menant à une acidose métabolique hyperchlorémique. Le CO₂ produit par les cellules ne peut être en effet éliminé ; il diffuse à travers la membrane basale et augmente de ce fait la PaCO₂ (Harlan, 1998). L'augmentation de la PaCO₂ et la diminution du pH induites par l'acétazolamide ne sont pas affectées par l'hyperventilation ou la perfusion de bicarbonates intraveineux (Tsacopoulos et Levy, 1976).

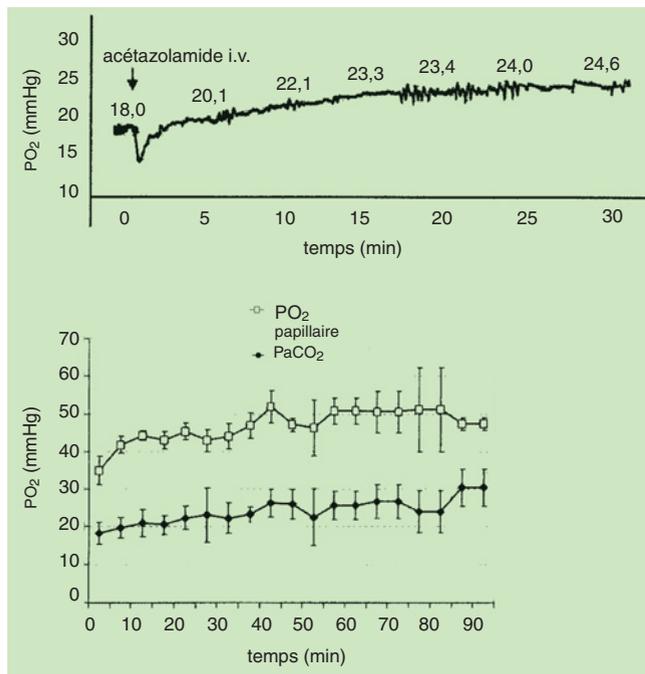


Fig. 3-22 – **Injection intraveineuse d'acétazolamide.**
a. Enregistrement continu typique des modifications de la PO₂ papillaire au cours de 30 minutes en normoxie, après injection intraveineuse d'acétazolamide. La PO₂ augmente progressivement et de façon linéaire sous l'effet de l'acétazolamide. **b.** Variation moyenne de la PO₂ papillaire et de la PaCO₂ systémique au cours de 90 minutes de normoxie après injection intraveineuse d'acétazolamide. La PO₂ augmente progressivement et de façon linéaire, parallèlement à l'augmentation de la PaCO₂. (D'après Petropoulos et al., Invest Ophthalmol Vis Sci, 2005. Avec l'autorisation de l'éditeur.)

Stimulation visuelle

Transition lumière/obscurité

Les effets hémodynamiques de l'adaptation rétinienne à la lumière et à l'obscurité ont été étudiés au moyen de mesures de la vitesse sanguine dans les principales artères rétinienne (Feke et al., 1983 ; Riva et al., 1983a, 1987 ; Hill et Houseman, 1985), du diamètre des vaisseaux rétinienne (Barcsay et al., 2003), ainsi que de la PO₂ tissulaire (Stefansson et al., 1983 ; Linsenmeier, 1986 ; Linsenmeier et Braun, 1992). Le schéma qui en ressort est plutôt controversé.

Mesuré après un passage de l'obscurité à la lumière, le diamètre des artères et des veines de la rétine est plus large de 2 à 3 % et de 5 à 8 % respectivement, que lors d'une période d'adaptation à la lumière précédant l'obscurité. Parallèlement à cette augmentation du diamètre, la vitesse sanguine rétinienne (mesurée par vélocimétrie à laser Doppler à l'aide d'un laser hélium-néon visible) est momentanément augmentée d'environ 40-70 % après chaque passage (Feke et al., 1983 ; Riva et al., 1983a). De plus, la consommation d'O₂ dans la rétine est plus élevée lors de l'adaptation à l'obscurité que lors de l'adaptation à la lumière (Stefansson et al., 1983).

La vélocimétrie à laser Doppler en infrarouge proche (Riva et al., 1987) montre cependant que l'augmentation transitoire de la vitesse du sang dans la rétine, induite par le passage de la lumière à l'obscurité, est probablement due à la transition en soi, plutôt qu'à l'effet de l'obscurité (Riva et al., 1987, 2000). D'autre part, le diamètre veineux rétinien mesuré par un système de prise d'images utilisant une lumière avec un spectre proche de l'infrarouge, est plus petit après une période d'adaptation à l'obscurité qu'à la lumière (Barcsay et al., 2003). Le passage à la lumière ambiante d'une rétine préalablement adaptée à l'obscurité conduit à une augmentation de la PO₂ dans les couches externes de la rétine, qui atteint 30 mm Hg, alors que dans les couches internes, la PO₂ ne varie pas (Linsenmeier, 1986 ; Linsenmeier et Braun, 1992).

Stimulation par flicker

La stimulation par flicker induit des changements du diamètre des vaisseaux rétinienne (Formaz et al., 1997 ; Polak et al., 2002 ; Kotliar et al., 2004 ; Nagel et Vilser, 2004a) (fig. 3-23), ainsi que du flux sanguin rétinien, aboutissant à une hyperhémie fonctionnelle (Scheiner et al., 1994 ; Riva et Petrig, 1995 ; Harrison et al., 1997 ; Michelson et al., 2002 ; Schmeisser et al., 2003 ; Garhofer et al., 2004).

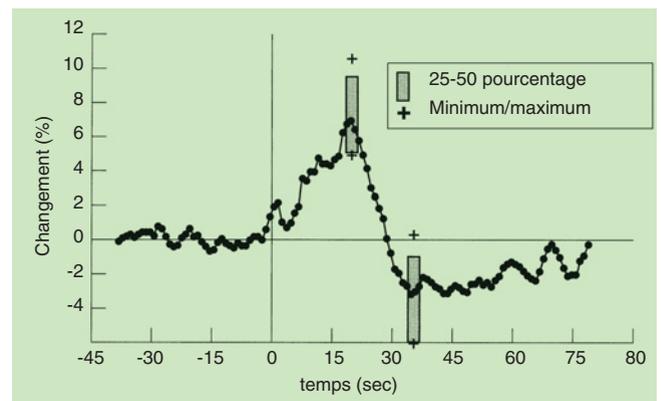


Fig. 3-23 – **Moyenne du changement du diamètre des artères en pourcentage (%) durant 20 secondes de stimulation par flicker mesurée par le RVA chez cinq sujets.** Le stimulus a démarré au temps zéro. (D'après Nagel et Vilser, Br J Ophthalmol, 2004. Avec l'autorisation de l'éditeur.)

Les caractéristiques de cette réponse hyperhémique ont été décrites pour le nerf optique, en fonction des modifications de divers paramètres (dynamiques temporelles et dépendance de la magnitude selon la fréquence du flicker, luminance, profondeur de la modulation, rapport des couleurs pour le flicker chromatique, adaptation à l'obscurité, surface rétinienne activée, et endroit mesuré dans la rétine) (Riva *et al.*, 2001, 2004, 2005) ; cependant très peu de données existent sur l'effet de la stimulation par flicker sur la rétine. En raisonnant à partir des données obtenues pour le nerf optique, il paraît plausible que le couplage entre les variations du flux sanguin, induites par flicker, et celles de l'activité nerveuse puisse s'appliquer à la rétine (Falsini *et al.*, 2002).

Substances en circulation

L'identification de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (Ferrari-Dileo *et al.*, 1988) et de récepteurs pour l'angiotensine II (Ferrari-Dileo *et al.*, 1987) au niveau des vaisseaux rétinien et choroïdiens, fait supposer que l'angiotensine II peut jouer un rôle majeur sur la régulation du débit au niveau de la circulation

oculaire. Cependant, l'influence des molécules en circulation dans le sang ainsi que des hormones sur la circulation rétinienne n'est pas clairement établie. Les études ne mettent pas en évidence d'effet de l'angiotensine II sur la contraction des artérols rétinien (Nyborg *et al.*, 1990), ni sur la circulation du nerf optique (Alm, 1972 ; Krejcy *et al.*, 1997). Des résultats similaires ont également été rapportés après l'administration de substances adrénergiques. Aucune diminution, ni augmentation ou quelque autre effet n'a pu être décrit (Alm, 1972).

Une grande quantité de données ont été recueillies sur la physiologie de la circulation rétinienne. La compréhension des mécanismes impliqués dans la régulation du débit sanguin a beaucoup progressé grâce à la documentation et à la caractérisation des réponses du débit sanguin rétinien à divers stimuli physiologiques et à l'identification des nombreuses substances impliquées dans ces mécanismes sous des conditions normales et pathologiques. Malgré ces progrès indéniables, de nombreuses questions importantes quant à la physiologie vasculaire de la rétine attendent une réponse.

À RETENIR

- ✓ L'adaptation du flux sanguin à des changements de la PPM se fait, jusqu'à certaines limites, par la variation de la Rm.
- ✓ Le tonus vasculaire des vaisseaux rétinien est modulé par l'interaction de mécanismes multiples qui affectent le tonus des cellules musculaires lisses artériolaires et les péricytes.
- ✓ Le débit sanguin rétinien est autorégulé par des mécanismes qui impliquent l'interaction d'une composante myogénique, principalement modulée par l'endothélium, et d'une composante métabolique liée à l'activité métabolique neuronale et gliale.
- ✓ La composante métabolique se déroule par l'action de facteurs locaux, libérés par les cellules neuronales et gliales qui entourent les vaisseaux, en interaction avec l'endothélium vasculaire, régulant ainsi le tonus des vaisseaux de résistance, c'est-à-dire des artérols et des capillaires, de la rétine.
- ✓ La réactivité vasomodulatrice des vaisseaux rétinien nécessite une voie de signalisation active entre les neurones et les cellules neurogliales.
- ✓ L'interaction étroite entre les voies métaboliques des prostaglandines, du NO, des endothélines et des substances libérées lors de l'activité métabolique, module la vasomotricité et l'autorégulation du débit vasculaire rétinien.

CIRCULATION CHOROÏDIENNE

H. A. Reitsamer, J. W. Kiel

La choriocapillaire représente un dense réseau en forme de mailles, constitué de capillaires anormalement grands (18 à 50 μm de diamètre) ; elle se situe à proximité de l'épithélium pigmentaire et de la couche avasculaire adjacente des cônes et des bâtonnets de la rétine externe (Hayreh, 1983 ; Yoneya *et al.*, 1983).

Le débit sanguin au sein de la choroïde (Fch) est plus élevé que celui de la plupart des tissus : l'estimation de ses valeurs s'étend de 500 à 2 000 $\text{ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 100 \text{g}^{-1}$ (fig. 3-24) (Bill, 1962b, 1974 ; Alm et Bill, 1970, 1972a, 1973, 1982 ; Friedman, 1970 ; Alm *et al.*, 1973, 1976, 1977 ; Armaly et Araki, 1975 ; Alm, 1977 ; Yu *et al.*, 1988).

Chez les espèces de mammifères non primates, la choroïde constitue la source primaire en oxygène et en nutriments pour la majorité de la rétine ; la circulation au sein de la rétine, lorsqu'elle est présente, est insuffisamment développée (Rohen, 1954 ; Ruskell, 1964 ; Alm et Bill, 1972a ; Törnquist et Alm, 1979 ; Bill et Sperber, 1990a ; Rohen et Funk, 1994).

Chez l'être humain et d'autres primates, les apports nutritifs d'origine choroïdienne sont facilités par une vraie circulation rétinienne, mais les vaisseaux rétinien sont uniquement présents au niveau des couches superficielles, et le débit sanguin rétinien est

relativement faible : 25 à 50 $\text{ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 100 \text{g}^{-1}$ (Alm et Bill, 1972a ; Alm et Bill, 1972b ; Alm et Bill, 1973 ; Alm, 1977 ; Alm *et al.*, 1977 ; Bill, 1984) (fig. 3-24).

Aussi bien chez les primates que chez les non primates, la fovéola est uniquement nourrie par la choroïde et est dépourvue de vaisseaux rétinien, ceci, vraisemblablement, afin d'augmenter l'acuité visuelle (Bill et Heilmann, 1975 ; Bill, 1979 ; Alm et Bill, 1982 ; Tripathi et Tripathi, 1990).

Il est estimé que 60 à 80 % de l'oxygène rétinien provient de la choroïde (Alm et Bill, 1972b) et qu'une réduction du débit sanguin rétinien, jusqu'à 67 % lors d'une augmentation de la pression intraoculaire (PIO), n'est accompagnée que d'un faible dysfonctionnement de la rétine centrale (Grunwald *et al.*, 1988).

Bien que la choroïde représente la source vasculaire principale pour la rétine, elle est relativement inaccessible et difficile à étudier. Les études existantes indiquent que l'organisation anatomique unique de la choroïde, ainsi que son débit sanguin élevé servent à deux fonctions.

La fonction la plus apparente est l'apport d'oxygène et de nutriments, ainsi que l'élimination du dioxyde de carbone et des déchets métaboliques. La dense vascularisation et le débit sanguin élevé devraient optimiser les gradients de pression partielle et de concentration, pour un échange de diffusion efficace à travers la distance relativement longue qui sépare la choroïde de la rétine

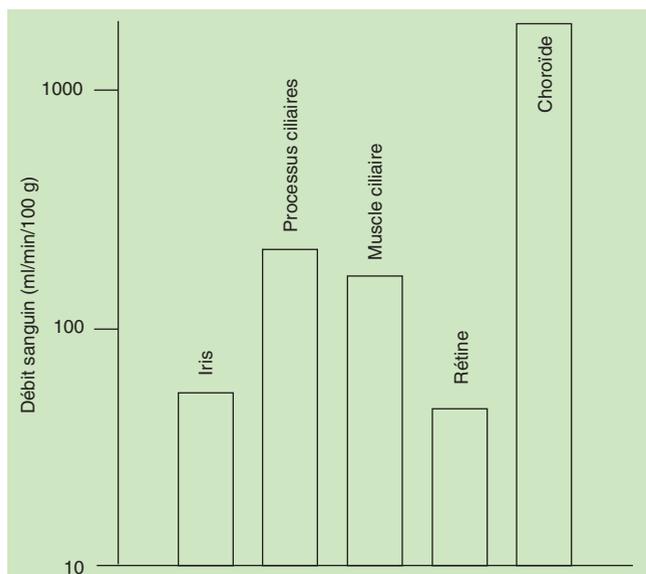


Fig. 3-24 – Débit sanguin au sein des principaux lits vasculaires oculaires représenté sur une échelle logarithmique. Le débit sanguin est plus de dix fois aussi élevé à travers la choroïde qu'au sein de la rétine (D'après Chioffi et al., 2003. Avec l'autorisation de l'éditeur.)

(Rohen, 1954 ; Ruskell, 1964 ; Alm et Bill, 1972a, 1972b ; Törnquist et Alm, 1979 ; Alder et Cringle, 1990 ; Bill et Sperber, 1990a ; Rohen et Funk, 1994). En faveur de ce rôle, la PO_2 et la concentration de glucose dans le sang veineux de l'uvée sont proches des valeurs artérielles (Alm et Bill, 1970, 1972b ; Törnquist et Alm, 1979 ; Bill et Sperber, 1990b).

La fonction la moins apparente et la plus controversée de la choroïde est son rôle potentiel dans la thermorégulation oculaire (Bill et al., 1983, 1984 ; Riva et al., 1994). Dans ce cas, le débit sanguin élevé de la choroïde aurait tendance à maintenir la température oculaire à un niveau proche ou égal de celui de la température corporelle lors d'un refroidissement ou d'un réchauffement environnemental, et aussi à dissiper l'excès de chaleur généré par la radiation infrarouge focalisée sur la rétine. La température sclérale chute de quelques degrés lorsque la perfusion choroïdienne est significativement diminuée (Bill et al., 1983 ; Bill, 1984).

EFFETS DE LA PRESSION INTRAOCULAIRE SUR LE DÉBIT SANGUIN OCULAIRE

Le gradient de pression artérioveineux fournit l'énergie nécessaire pour déplacer le sang à travers le réseau vasculaire de n'importe quel tissu. Comme dans tous les tissus, le débit cardiaque ainsi que la résistance périphérique totale de la circulation systémique fixent la pression artérielle pour les circulations oculaires. Du fait que les artères alimentant l'œil sont relativement inaccessibles, la pression artérielle se mesure souvent dans un site distant de l'œil et la pression oculaire artérielle est estimée par correction de l'effet de la colonne hydrostatique, à savoir que, chez un sujet en position assise, la pression oculaire artérielle se situe aux environs de 67 % par rapport à celle qui est mesurée au niveau de l'artère branchiale. Au contraire, la pression veineuse pour la circulation oculaire est plus complexe que dans la plupart des tissus. Puisque les veines possèdent une paroi mince et se déforment facilement, leur calibre est surtout déterminé par le gradient de pression transmural, c'est-à-dire la pression de distension à l'intérieur des veines moins la pression de compression à l'extérieur de la veine. Dans la plupart

des tissus, la pression à l'extérieur des veines est négligeable ; dans l'œil, la pression à l'extérieur des veines est égale à la PIO. Par conséquent, la pression à l'intérieur des veines et juste avant leur sortie de l'œil excède légèrement la PIO, et ceci aussi longtemps que la PIO demeure inférieure à la pression artérielle. Sinon, un collapsus des veines se produirait et le flux s'arrêterait (Bill, 1962a, 1963a ; Moses, 1963).

Par conséquent, si on augmente la PIO tout en gardant la PAM constante à des niveaux variables, le flux choroïdien (Fch) va diminuer et descendre à zéro lorsque la PIO devient égale à la PAM. Ce comportement est illustré pour la circulation choroïdienne dans la figure 3-25. Dans les autres circulations oculaires, le débit se comporte de façon qualitativement similaire (Kiel et Van Heuven, 1995).

Certains mécanismes d'autorégulation, qui agissent sur le maintien constant du débit sanguin malgré des changements modérés de la pression de perfusion moyenne (PPm), ont été démontrés au sein de tous les réseaux circulatoires oculaires (Alm et Bill, 1972a, 1973 ; Kiel et Shepherd, 1992 ; Kiel et al., 2001).

Toutefois, il est important de noter que l'hypertension oculaire possède le potentiel d'entraîner une ischémie dans toute la circulation oculaire, particulièrement lorsqu'elle est associée à une hypotension systémique (Friedenwald, 1937 ; Grant, 1950).

EFFETS DU DÉBIT SANGUIN OCULAIRE SUR LA PRESSION INTRAOCULAIRE

Deux modèles conceptuels ont servi de base pour la compréhension de la PIO.

Le premier modèle considère la PIO en termes de relation « pression-volume oculaire », qui est une fonction exponentielle du volume total des contenus oculaires ainsi que des propriétés élastiques des couches oculaires. Cette approche fournit la base théorique pour la tonométrie d'indentation et la tonographie (Friedenwald, 1937 ; Grant, 1950).

Le second modèle considère la PIO à l'état d'équilibre en termes hydrauliques comme une fonction d'Ohm du flux de l'humeur aqueuse et de la résistance de l'écoulement (Bárány, 1963). Cette approche procure une base théorique pour la compréhension de l'hypertonie et de l'hypotonie oculaires, ainsi que pour les manipulations pharmacologiques et chirurgicales actuelles de la PIO.

Chaque modèle s'avère utile pour la compréhension des différents aspects de la PIO. Si l'élasticité de l'œil est constante, toute modification de la PIO doit impliquer une modification au niveau du volume oculaire.

Dans des conditions normales, les facteurs essentiels contribuant au volume oculaire total sont le vitré, le cristallin, l'humeur aqueuse et le sang. Les volumes du vitré et du cristallin sont relativement stables au cours du temps et peuvent rarement influencer de manière aiguë la PIO. Au contraire, les volumes de l'humeur aqueuse et du sang sont plus labiles et responsables de la plupart des variations de la PIO. Des modifications du volume de l'humeur aqueuse résultent d'un déséquilibre transitoire entre la production et la sortie de l'humeur aqueuse. De façon similaire, les changements du volume sanguin oculaire surviennent lors d'un déséquilibre transitoire entre le flux du sang entrant et sortant de l'œil. La plupart du volume sanguin oculaire se trouve au niveau de la choroïde, tissu hautement vascularisé situé entre la rétine et la sclère, approvisionné par les artères ciliaires courtes postérieures et drainé par les veines vortiqueuses.

Puisque la plupart des techniques de mesure de la PIO sont discontinues, l'effet du débit sanguin (ou plus spécifiquement du volume sanguin) sur la PIO passe généralement inaperçu. Cepen-

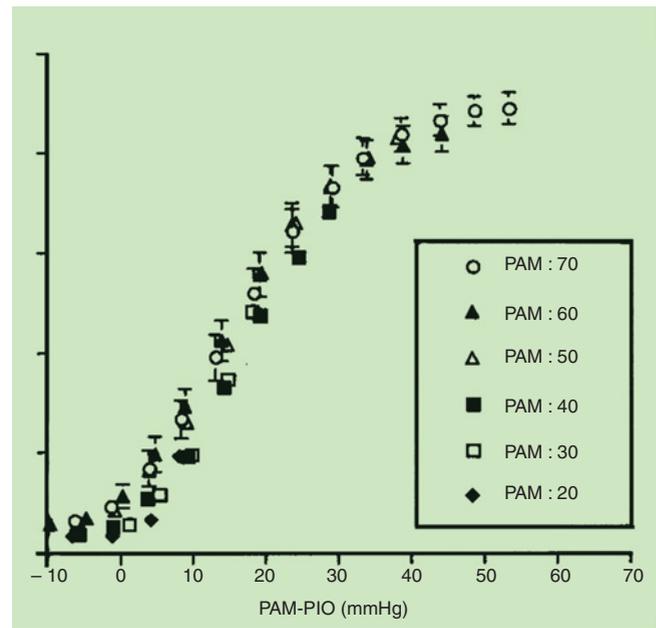
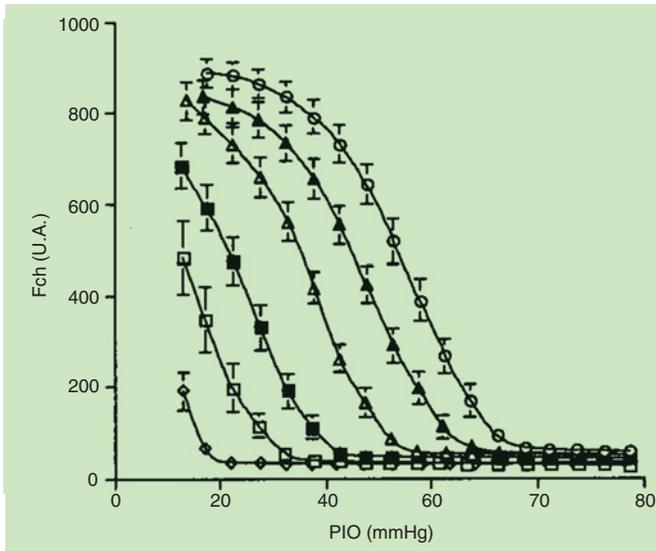


Fig. 3-25 – Relation existant entre le Fch, la PIO et la PPM. a. L'image à gauche illustre la réponse du Fch à une augmentation de la PIO à des valeurs différentes de la PAM (insertions dans l'image à droite) à l'état stationnaire. Le Fch diminue lorsque la PIO s'approche de la PAM et s'arrête lorsque la PIO excède la PAM. b. Mêmes données avec le Fch évalué lors des variations de la PPM ; les courbes se superposent, démontrant ainsi que PAM – PIO représente la PPM oculaire effective. (D'après Kiel et Van Heuven, Invest Ophthalmol Vis Sci, 1955. Avec l'autorisation de l'éditeur.)

dant, avec un enregistrement continu de la PIO, il devient apparent que le volume sanguin oculaire contribue à la PIO. Par exemple, des modifications synchrones de la pression sanguine sur la PIO sont évidentes dans le mouvement des mires pendant la tonométrie par aplanation et sont clairement détectées par manométrie. Les pulsations de la PIO sont provoquées par l'influx artériel pulsatile et le flux veineux stable, donnant naissance à des fluctuations du volume oculaire sanguin (fig. 3-26). Les pulsations de la PIO sont utilisées pour estimer la composante pulsatile du débit sanguin oculaire.

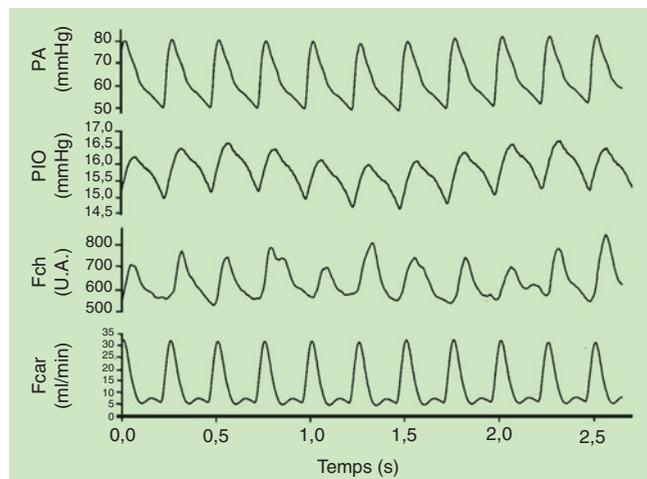


Fig. 3-26 – Mesures de la pression artérielle sanguine au niveau de l'œil (PA) et de la pression intraoculaire (PIO) par cannulation directe. Le débit sanguin choroidien (Fch) a été mesuré par fluxmétrie à laser Doppler au niveau du pôle postérieur de l'œil et le débit sanguin carotidien (Fcar) au moyen d'une sonde Doppler à ultrasons bidirectionnelle autour de l'artère carotide commune. Le tracé montre la relation pulsatile étroite entre la PA, la PIO et le débit sanguin.

AUTORÉGULATION DU DÉBIT SANGUIN CHOROÏDIEN

L'autorégulation est la capacité intrinsèque que possède un organe pour maintenir son débit sanguin constant malgré les modifications de la pression de perfusion.

Les contributions relatives à la résistance vasculaire de ces mécanismes varient d'un tissu à l'autre et selon l'état fonctionnel du tissu ; à ces déterminants locaux de la résistance vasculaire viennent se superposer des mécanismes neuro-humoraux qui régulent la pression sanguine systémique.

Dans certains cas, des mécanismes de contrôle locaux et neuro-humoraux exercent des effets compétitifs sur la résistance vasculaire, comme dans l'échappement autorégulateur provenant de la stimulation nerveuse sympathique. Au contraire, des mécanismes de contrôle locaux et neuro-humoraux peuvent avoir des effets additifs, comme dans la réponse myogénique augmentée pendant la stimulation nerveuse sympathique. Bien que l'autorégulation myogénique ait été tout d'abord décrite par Baylis en 1902, et que son rôle important dans l'homéostasie cardiovasculaire ait été par la suite bien documenté (Baylis, 1902), la nature et le site des mécanorécepteurs et des mécanismes cellulaires de transduction de signaux demeurent encore insuffisamment compris.

Cependant, des études *in vitro* sur des vaisseaux dénudés d'endothélium (Rubanyi, 1993) indiquent que :

- le tonus myogénique activé par l'étirement est une propriété inhérente des cellules musculaires lisses ;
- la réponse nécessite du Ca^{2+} intracellulaire ;
- la réponse est médiée, dans certains vaisseaux, par l'entrée du Ca^{2+} induite par l'étirement à travers des canaux autres que les canaux Ca^{2+} voltage- ou récepteurs-dépendants ;
- le tonus myogénique peut impliquer une sensibilisation des processus intracellulaires par la protéine kinase C.

Des études précédentes, utilisant une variété de techniques de mesure du débit sanguin, ont trouvé une relation linéaire entre le

Fch et la PPM. Ainsi, la choroïde était généralement considérée comme un lit vasculaire passif. Dans la plupart des ces études, la PPM était diminuée par une augmentation de la PIO (fig. 3-25 et 3-27 a et b) (Bill, 1963b ; Alm et Bill, 1970, 1972a, 1972b, 1973, 1982 ; Friedman, 1970 ; Armaly et Araki, 1975 ; Yu et al., 1988). Cette approche se fonde sur le concept que la pression veineuse choroïdienne doit être égale ou dépasser légèrement la PIO, sinon les veines collapseraient (Bill, 1962b). Bill a confirmé cette supposition quand il a découvert que la pression de l'uvée n'était pas significativement différente de la PIO sur un grand éventail de valeurs de PIO (Bill, 1963a).

Ainsi, un certain nombre de techniques ont été utilisées pour manipuler la PIO dans des études de corrélation PIO-débit choroïdien : compression oculaire, infusion intraoculaire, coupe de succion pour diminuer la compliance sclérale. Typiquement, la PIO basale est réglée à 20-25 mmHg ; ensuite, elle est augmentée de façon importante en une seule étape, en une série d'étapes de 10-20 mmHg ou de façon progressive. Le problème survenant avec ce protocole est que la manipulation de la PIO peut ne pas être le stimulus physiologique approprié pour étudier l'autorégulation choroïdienne. La pression artérielle est classiquement plus labile que la PIO ou que la pression veineuse et l'on s'attendrait à une autorégulation plus vigoureuse dans des conditions s'approchant plus étroitement de la situation normale *in vivo*. En effet, nos résultats (fig. 3-27c) démontrent que l'autorégulation choroïdienne est plus prononcée à des valeurs variées de la PAM lorsque la PIO est non

contrôlée, et qu'elle l'est moins lorsque la PAM est constante et la PIO augmentée (Kiel, 1994, 1995 ; Reitsamer et Kiel, 2002a).

Une régulation du débit choroïdien a également été détectée chez les pigeons (Reiner et al., 2003) et chez les porcs (Hardy et al., 1994).

En introduisant des mesures continues de la pression veineuse orbitaire, il est devenu possible de calculer la pression de perfusion de certains secteurs de la circulation choroïdienne. La résistance vasculaire — en réponse à des variations de la PPM — survient sur la partie artérielle de la circulation. L'efflux veineux ne montre aucun comportement actif (Reitsamer et Kiel, 2002a) (fig. 3-28).

Des données provenant de l'être humain, recueillies par fluxmétrie à laser Doppler, indiquent également la présence d'une capacité de régulation du Fch en réponse à des modifications de la PPM par des exercices isométriques (Riva et al., 1997b ; Kiss et al., 2001) (fig. 3-29a) ou par l'augmentation de la PIO (Riva et al., 1997c) (fig. 3-29b).

Des études récentes ont identifié l'oxyde nitrique (NO) et l'endothéline (ET) comme des acteurs principaux dans la régulation du Fch (Schmetterer et al., 1997 ; Kiel, 2000 ; Nilsson, 2000 ; Schmetterer et Polak, 2001 ; Luksch et al., 2006). Des études sur des lapins anesthésiés ont suggéré une interaction dynamique entre la vasodilatation induite par le NO et la vasoconstriction induite par l'ET lorsque la PPM varie avec des manipulations mécaniques de la pression artérielle.

Comme illustré dans la figure 3-30, l'administration de l'inhibiteur de la synthase de l'oxyde nitrique (NO-synthase), L-NAME,

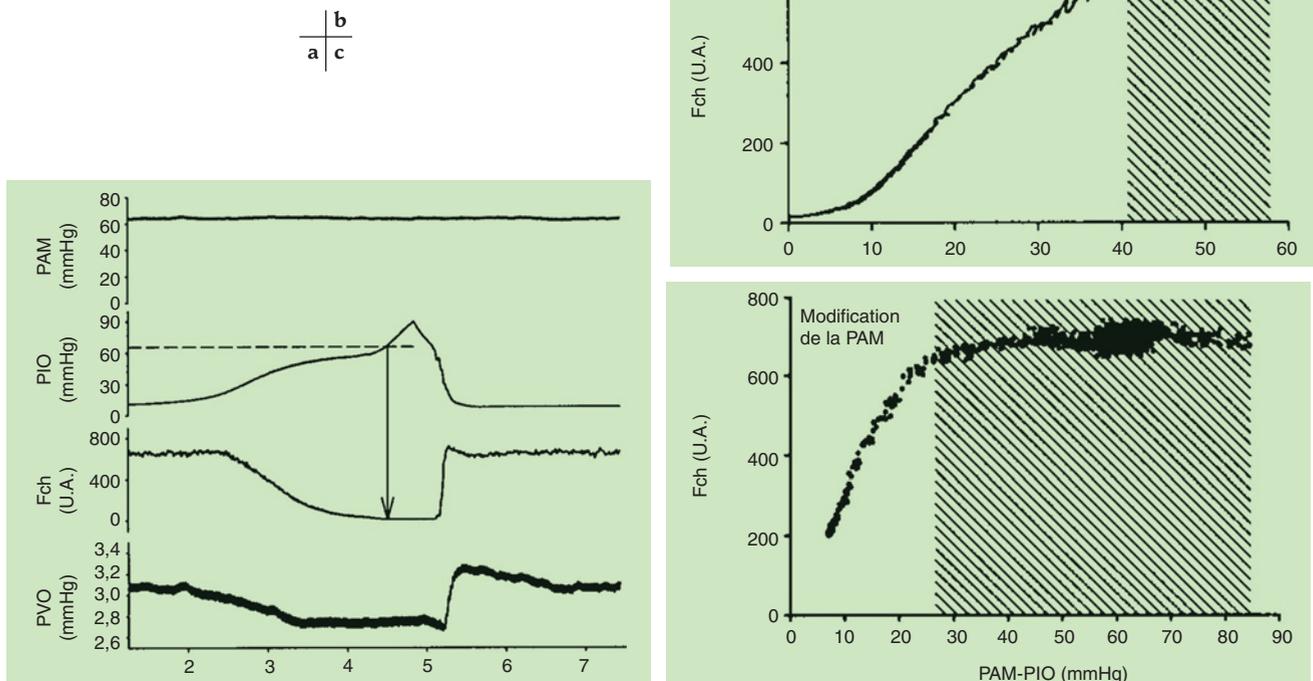


Fig. 3-27 – Régulation du débit sanguin choroïdien (Fch) lors des modifications de la PPM choroïdienne par manipulation de la PIO et/ou par changement de la PAM. **a.** Le Fch diminue en réponse à une augmentation progressive de la PIO. Lorsque la PIO atteint le niveau de la PAM (ligne pointillée), le débit sanguin atteint la valeur zéro. Le graphique le plus en bas illustre le changement de la pression veineuse orbitaire (PVO) en réponse à une diminution du Fch. **b.** Relation pression-débit des données illustrées dans a. La zone rayée montre la régulation du débit sanguin du Fch jusqu'à ce que la PIO dépasse un certain niveau et que le débit sanguin devienne dépendant de la PPM (PAM – PIO). **c.** Relation pression-débit choroïdien typique. Le graphique illustre le Fch en réponse à des modifications de la PPM provoquées par manipulation de la PAM. À nouveau, la relation démontre un plateau de régulation et le débit sanguin devient dépendant de la PPM en dessous de 30 mmHg.

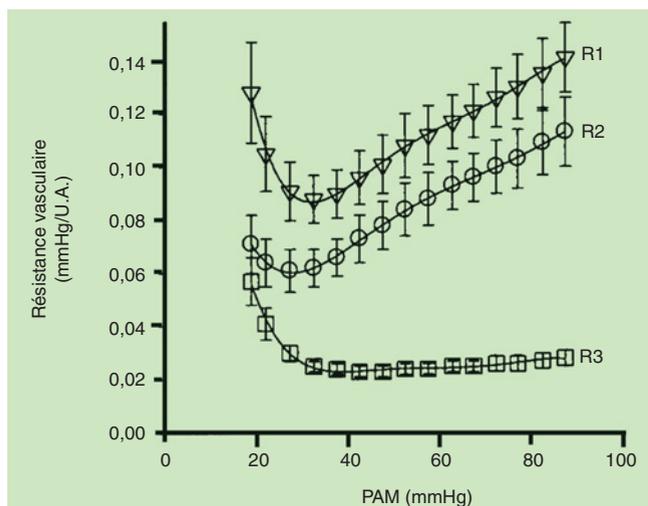


Fig. 3-28 – **Modifications de la résistance vasculaire en fonction des variations de la PAM.** La PPM a été définie différemment afin de calculer la résistance de trois secteurs du système vasculaire choroidien : R1 (PPm = PAM – PIO), R2 (PPm = PAM – PVO), R3 (PPm = PIO – PVO). La résistance vasculaire change principalement du côté artériel de la circulation (R1, R2) et non du côté veineux (R3). (D'après Reitsamer et Kiel, Invest Ophthalmol Vis Sci, 2002. Avec l'autorisation de l'éditeur.)

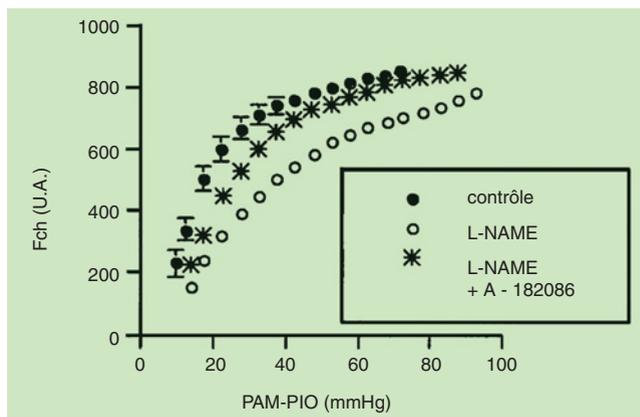


Fig. 3-30 – **Relation pression-débit choroidien.** L'A-182086, antagoniste non sélectif du récepteur à l'endothéline, bloque l'endothéline endogène et inverse son effet vasoconstricteur sur la circulation choroidienne. Des études ultérieures indiquent que cette réponse de vasoconstriction a été provoquée par l'activation du récepteur ET-A. (D'après Kiel, Exp Eye Res, 1999. Avec l'autorisation de l'éditeur.)

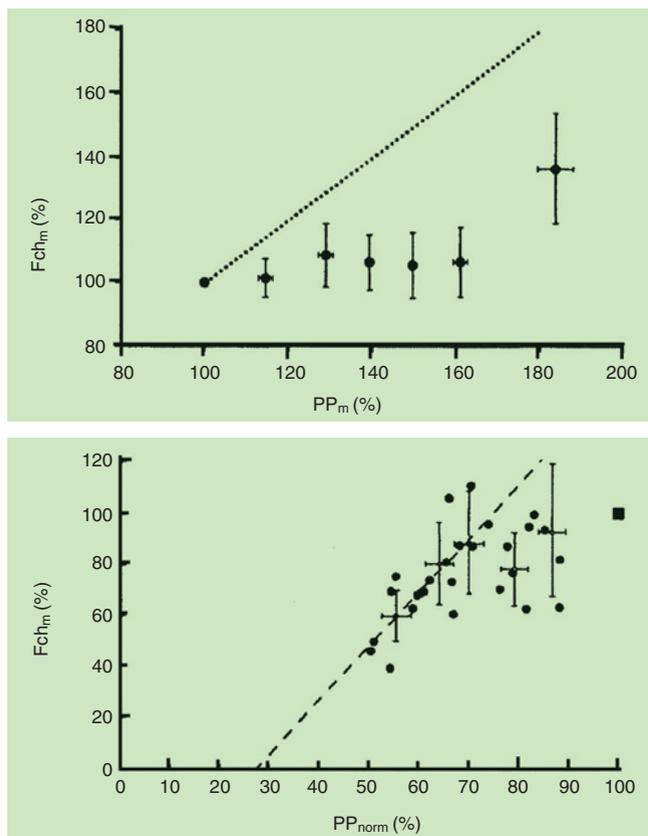


Fig. 3-29 – **Régulation du Fch.** a. Le débit sanguin est bien régulé jusqu'à ce que la PPM dépasse un certain niveau puis le débit sanguin augmente. b. Le débit sanguin est également régulé lors des diminutions modérées de la PPM puis diminue en fonction de la diminution de la PPM. (D'après Riva et al., Invest Ophthalmol Vis Sci, 1997, a et b. Avec l'autorisation de l'éditeur.)

élimine la vasodilatation induite par le NO ; la vasoconstriction dépendante de l'ET, qui elle n'est pas inhibée, diminue la relation entre la pression et le débit choroidien sur un large éventail de PPM. Cependant, l'administration ultérieure de l'antagoniste A-182086 non sélectif de l'ET inverse la vasoconstriction et la relation pression-débit revient à la normale (Kiel, 1999).

La même étude a démontré qu'il existe également une composante vasodilatatrice neuronale modérée à la réponse choroidienne lors de variations de la pression sanguine ; ceci a été mis en évidence par l'administration d'hexaméthonium, un antagoniste ganglionnaire (Kiel, 1999), comme le montre la figure 3-31.

Alors que le Fch est maintenu constant sur un éventail de PPM en l'absence de contrôle nerveux — il y a une autorégulation —, il est clair que l'arbre vasculaire choroidien est richement innervé et que le contrôle nerveux s'avère important pour la régulation du Fch.

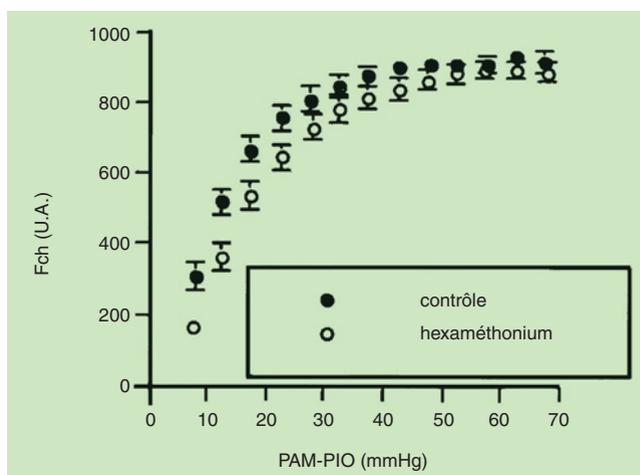


Fig. 3-31 – **Effet de l'hexaméthonium sur la relation pression-débit choroidien.** L'hexaméthonium provoque un léger déplacement vers le haut de la relation pression-débit choroidien, indiquant un tonus nerveux autonome de l'arbre vasculaire choroidien. Cependant, l'autorégulation ne se trouve pas affectée par un blocage ganglionnaire. (D'après Kiel, Exp Eye Res, 1999. Avec l'autorisation de l'éditeur.)

Une stimulation directe des nerfs sympathiques oculaires provoque une vasoconstriction choroïdienne prononcée, comme démontré dans la figure 3-32.

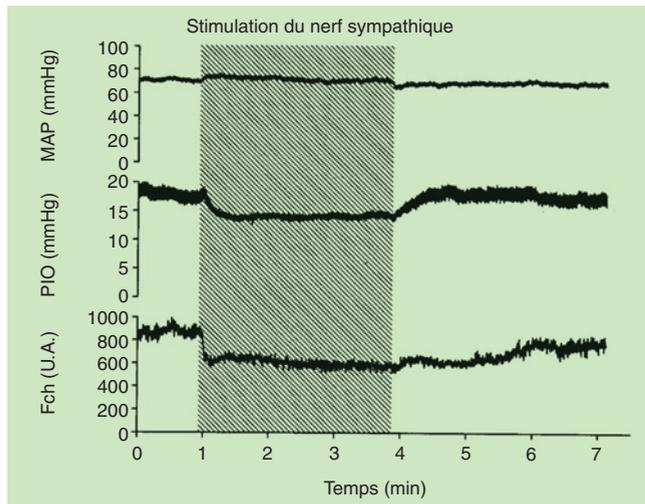


Fig. 3-32 – **Stimulation des nerfs sympathiques oculaires.** Une stimulation électrique des fibres nerveuses sympathiques oculaires entraîne une chute substantielle de la PIO et une diminution du Fch qui dure au-delà, puis récupère lentement après la période de stimulation.

Inversement, une stimulation du nerf facial entraîne une vasodilatation choroïdienne (Nilsson *et al.*, 1985), qui survient également en réponse à l'application intraveineuse d'acétylcholine via le relâchement d'oxyde nitrique (Mann *et al.*, 1995). Il a été démontré que le Fch diminuait de 15 % après une transition de la lumière à l'obscurité (Longo *et al.*, 2000), effet observé dans les deux yeux, même si uniquement l'un d'eux est sujet à la transition lumière-obscurité. Ceci indiquerait que ces changements sont provoqués par un mécanisme à localisation centrale (Fuchsjager-Mayrl *et al.*, 2001).

Une grande variété de neurotransmetteurs a été testée chez les animaux et l'être humain, la plupart provoquant des modifications significatives au niveau de la résistance vasculaire choroïdienne. Des études sont actuellement en cours afin de déterminer comment sont orchestrés ces différents neurotransmetteurs dans l'ensemble du système de régulation (cf. chapitre 1).

Il est également connu que le réseau vasculaire choroïdien réagit aux modifications de la pression partielle du CO₂ sanguin. Le débit sanguin choroïdien sous-fovéolaire augmente en réponse à l'inhalation de concentrations de CO₂ accrues (Geiser *et al.*, 2000). Alors que la circulation rétinienne réagit aux pressions partielles d'oxygène élevées avec une vasoconstriction substantielle (Riva *et al.*, 1983b), l'oxygène ne jouerait vraisemblablement pas un rôle majeur dans la régulation du Fch (Friedman et Chandra 1972 ; Geiser, Riva *et al.* 2000).

CIRCULATION CILIAIRE

Les artères qui approvisionnent les processus ciliaires sont des ramifications du cercle artériel majeur de l'iris qui est alimenté par les artères ciliaires longues postérieures et, dans une certaine mesure, par des connexions anastomotiques provenant des artères ciliaires antérieures.

Chez l'être humain, l'arbre vasculaire des processus ciliaires se divise en trois secteurs.

Le premier secteur situé à la base antérieure des processus se compose d'artérioles et de capillaires drainant au sein d'un système veineux différent de celui des autres zones. Cette zone représente la limite entre les capillaires non fenestrés de l'iris et les capillaires fenestrés des processus ciliaires. Les fenestrations dans les capillaires ciliaires permettent un passage de protéines dans le stroma, établissant une pression oncotique importante pour la production de l'humeur aqueuse.

Le deuxième secteur est également originaire de la base antérieure mais s'étend plus en avant dans les processus ciliaires. Il se draine par la suite au sein des veinules marginales le long du bord interne de ces processus ; ces derniers fusionnent dans un segment veineux efférent qui traverse postérieurement dans la pars plana et les veines vortiqueuses.

Le troisième secteur approvisionne la partie postérieure des processus majeurs et mineurs (Rohen, 1954 ; Funk et Rohen, 1990 ; Lütjen-Drecoll et Rohen, 1994 ; Rohen et Funk, 1994).

Du fait de sa localisation inaccessible et de sa complexité, nos connaissances sur l'hémodynamique ciliaire se trouvent limitées.

Des mesures directes de la pression artérielle ciliaire n'ont pas été effectuées, mais une estimation raisonnable de la pression artérielle juste à l'extérieur de l'œil se situe à 67 mmHg chez l'être humain en position debout avec une PAm de 100 mmHg. La pression veineuse épisclérale est d'environ 9 mmHg chez l'être humain (Brubaker, 1967 ; Podos *et al.*, 1968), ce qui constitue une approximation raisonnable pour la pression dans les veines vortiqueuses.

Cependant, la pression veineuse à l'intérieur de l'œil est déterminée par la PIO et, chez les animaux, elle est de 1-2 mm Hg plus élevée que la PIO (Maepea, 1992 ; Glucksberg et Dunn, 1993). La pression au niveau des capillaires dépend également de la PIO et elle est environ 8 mmHg plus élevée que la PIO dans la choriocapillaire de lapin (Maepea, 1992). En supposant que l'hémodynamique ciliaire soit similaire chez l'être humain, les pressions des capillaires ciliaires des veines devraient être approximativement 25 et 17 mm Hg respectivement pour une PIO normale de 15 mm Hg.

Mesure du débit sanguin ciliaire

Du fait de sa localisation et de son organisation vasculaire complexe, le débit sanguin ciliaire ainsi que sa régulation ne sont qu'insuffisamment compris. Cependant, la clairance plasmatique de l'ascorbate fournit une estimation grossière de 73 $\mu\text{l} \cdot \text{min}^{-1}$ pour le débit plasmatique ciliaire chez l'être humain ou de 133 $\mu\text{l} \cdot \text{min}^{-1}$ pour le débit sanguin si l'on considère un hémocrite normal (Linner, 1950, 1952). Des mesures au moyen des microsphères chez des singes anesthésiés montrent un débit sanguin ciliaire relativement inférieur, à 89 $\mu\text{l} \cdot \text{min}^{-1}$ (Alm et Bill, 1973 ; Alm *et al.*, 1977).

Bien que les deux méthodes représentent l'avantage de donner des mesures volumétriques du débit (en $\mu\text{l} \cdot \text{min}^{-1}$), les mesures pour toutes deux s'avèrent discontinues et d'un nombre limité. Il est nécessaire de savoir si le débit sanguin ciliaire se trouve en état d'équilibre lorsque les mesures sont effectuées ou adapté selon les réponses à des perturbations de la pression ou à des médicaments.

La fluxmétrie à laser Doppler (FLD), représente une technique alternative continue qui peut être utilisée pour effectuer des mesures trans-sclérales du débit sanguin ciliaire. La méthode FLD a été validée et utilisée dans une variété de tissus différents (cf. *supra* « 1 – Débit vasculaire oculaire »), mais elle n'a été appliquée que récemment pour mesurer le débit sanguin ciliaire.

La FLD à fibre optique utilise une fibre unique pour transporter les photons depuis une source de lumière laser jusqu'au niveau du tissu. Elle utilise une ou plusieurs fibres pour transmettre les photons collectés à partir du tissu vers un photodétecteur pour l'analyse des données.

Dans le commerce, la plupart des instruments FLD utilisent des lasers infrarouges (780 nm) possédant des séparations entre les fibres optiques de la sonde de 250 μm , configuration prévue pour fournir un volume d'échantillonnage de 1 mm^3 . La profondeur de l'échantillon est suffisante pour effectuer des mesures à travers la sclère et pour détecter le débit sanguin dans les tissus intraoculaires sous-jacents (Kiel et al., 2001).

Les mesures trans-sclérales effectuées par FLD possèdent un profil antéro-postérieur distinct correspondant aux tissus sous-jacents comme l'illustre la figure 3-33. Le débit sanguin enregistré entre les vaisseaux limniques visibles et le signal nadir de la pars plana provient principalement du corps ciliaire. Chez le lapin, le muscle ciliaire est faiblement développé ; de sorte que la plus grande partie du signal du débit provient des processus ciliaires. Cependant, les moulages vasculaires laissent penser que les processus antérieurs sont plus spécialisés pour la sécrétion de l'humeur aqueuse (Morrison et al., 1987). Il n'est pas clair si les mesures effectuées par FLD incluent aussi bien les processus antérieurs que postérieurs ; il peut néanmoins être démontré que le positionnement de la sonde FLD au-dessus du corps ciliaire ne détecte pas de modification dans le débit sanguin de l'iris.

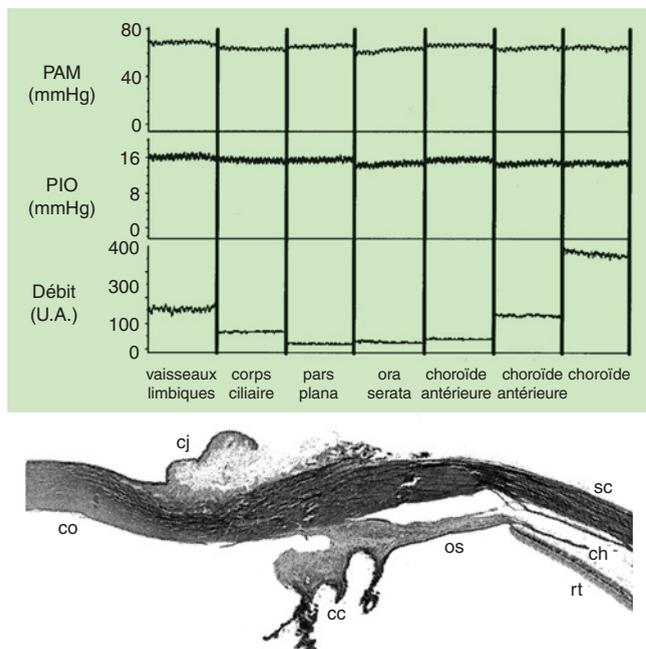


Fig. 3-33 – Mesures trans-sclérales du débit sanguin ciliaire effectuées par FLD fondées sur les débits sanguins distincts correspondant aux tissus sous-jacents. L'emplacement typique de la sonde est à environ 1 mm postérieurement à l'anneau des vaisseaux limniques superficiels. a. Profil du débit sanguin lorsque la sonde laser Doppler est déplacée postérieurement depuis le limbe à des étapes d'environ 1 mm. b. Anatomie correspondante chez le lapin. co, cornée ; cj, conjonctive ; cc, corps ciliaire ; os, ora serrata ; rt, rétine ; ch, choroïde ; sc, sclère. (D'après Kiel et al., Exp Eye Res, 2001. Avec l'autorisation de l'éditeur.)

Régulation du débit sanguin ciliaire

Comme l'a démontré Bill, le débit sanguin ciliaire n'est pas aussi bien régulé que le débit sanguin rétinien (Bill, 1973). La figure 3-34 illustre la capacité de régulation de la circulation ciliaire évaluée par FLD : de la même manière que dans la choroïde, la circulation ciliaire augmente la résistance vasculaire en réponse à une augmen-

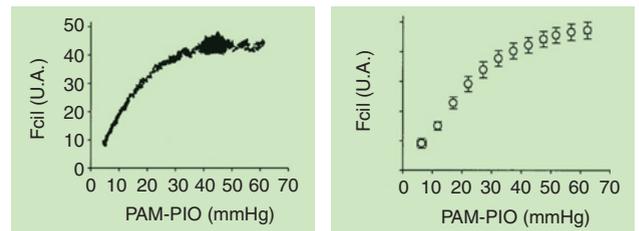


Fig. 3-34 – Relation pression-débit ciliaire. a. Mesure unique démontrant les données brutes enregistrées à un taux d'échantillonnage de 40 Hz au cours de modifications de la PPM provoquées par une occlusion de l'aorte et de la veine cave. b. Mesures moyennes (n = 8). Le débit sanguin ciliaire montre une certaine régulation en réponse à des changements de la PPM (PAM - PIO). Cependant, la réponse de régulation semble être moins prononcée que dans la choroïde.

tation de la PPM, alors qu'elle diminue la résistance vasculaire choroïdienne lorsque la PPM est diminuée. Le débit sanguin ciliaire peut être modifié par divers médicaments. Cependant, puisque les mesures du débit sanguin ciliaire sont difficiles du fait de son inaccessibilité, les rapports sur la régulation du débit sanguin ciliaire ne sont pas aussi nombreux que ceux sur la choroïde. Des données sur l'être humain sont totalement absentes.

Plusieurs systèmes jouent un rôle dans la régulation du débit sanguin ciliaire. Parmi d'autres (Alm et al., 1973), le système dopaminergique, l'oxyde nitrique et le système adrénérgique ont été identifiés (Kiel et al., 2001 ; Reitsamer et Kiel, 2002b ; Reitsamer et al., 2003). La figure 3-35 démontre l'effet de doses croissantes de dopamine sur la relation pression-débit ciliaire chez des lapins anesthésiés (Reitsamer et Kiel, 2002b).

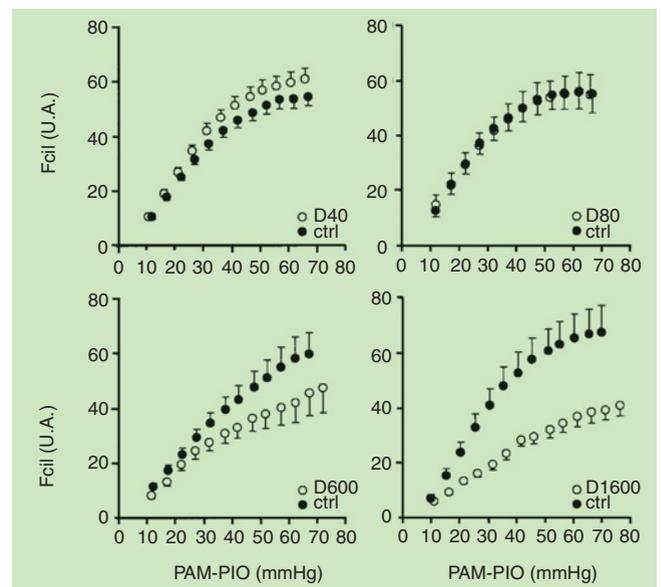


Fig. 3-35 – Relation pression-débit ciliaire en réponse à des taux différents d'infusion de dopamine. a. 40 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$. b. 80 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$. c. 600 $\mu\text{g}/\text{min}/\text{kg}$. d. 1 800 $\mu\text{g}/\text{min}/\text{kg}$. L'effet de la dopamine se transforme à partir d'une vasodilatation (déplacement vers le haut de la relation pression-débit) en une vasoconstriction (déplacement vers le bas de la relation pression-débit) avec l'augmentation du taux d'infusion, ctrl : contrôle. (D'après Reitsamer et al., Invest Ophthalmol Vis Sci, 2004. Avec l'autorisation de l'éditeur.)

La dopamine augmente le débit sanguin à son taux d'infusion le plus faible, en agissant vraisemblablement via l'activation du récepteur à la dopamine D1/D5, comme c'est le cas dans la choroïde (Reitsamer et al., 2004). La vasodilatation diminue lorsque les taux d'infusion de la dopamine augmentent et se transforme en une vasoconstriction à des taux d'infusion plus élevés. Il se pourrait que l'activation de récepteurs adrénergiques soit responsable de cette vasoconstriction qui dépasse la vasodilatation provoquée par l'activation du récepteur à la dopamine D1/D5.

Relation entre le débit sanguin ciliaire et le débit de l'humeur aqueuse

Le débit sanguin ciliaire joue un rôle important en fournissant les ressources nécessaires à la production de l'humeur aqueuse. Afin de déterminer la relation entre le débit sanguin ciliaire et la production de l'humeur aqueuse, il est nécessaire de faire varier le débit sanguin ciliaire puis de mesurer l'effet résultant sur la production de l'humeur aqueuse. Idéalement, seul le débit sanguin ciliaire devrait être modifié — la contribution neuro-humorale au niveau de l'œil, la pression de perfusion oculaire et le débit sanguin à travers les autres circulations oculaires devraient tous être constants. Ceci étant impossible techniquement, on manipule le débit sanguin ciliaire en gardant mécaniquement la pression artérielle à des niveaux différents (80, 70, 55 et 40 mmHg) (fig. 3-36).

La courbe montre une phase de plateau, où le débit de l'humeur aqueuse est relativement indépendant du débit sanguin ciliaire. Cependant, si le débit sanguin ciliaire diminue en dessous de 75 % approximativement du niveau basal, le débit de l'humeur aqueuse devient dépendant du débit sanguin ciliaire et diminue avec des réductions supplémentaires du débit sanguin ciliaire.

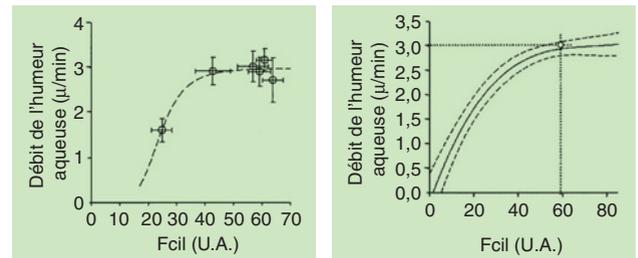


Fig. 3-36 – Relation entre le débit sanguin ciliaire et la production de l'humeur aqueuse chez des lapins anesthésiés. a. et b. Le cercle ouvert représente la valeur moyenne de corrélation à un niveau du débit sanguin ciliaire et du débit de l'humeur aqueuse. La courbe montre une phase de plateau ; toutefois, si le débit sanguin ciliaire diminue en dessous de 75 % du niveau basal, le débit de l'humeur aqueuse diminue avec des réductions supplémentaires du débit sanguin ciliaire. (D'après Reitsamer et Kiel, Invest Ophthalmol Vis Sci, 2003. Avec l'autorisation de l'éditeur.)

À RETENIR

- ✓ La choroïde, à partir de laquelle proviennent 60 à 80 % de l'oxygène rétinien, représente la source vasculaire principale pour la rétine externe.
- ✓ La choroïde, à débit sanguin élevé, sert à deux fonctions principales : une fonction nutritive et, probablement, une fonction de thermorégulation oculaire.
- ✓ La choroïde possède des capacités d'autorégulation. Cette dernière est plus prononcée en réponse à des modifications de la PPM qu'en réponse à une augmentation de la PIO. Les acteurs principaux sont l'oxyde nitrique et l'endothéline.
- ✓ Le contrôle nerveux autonome joue un rôle important pour la régulation du débit choroidien via l'action de plusieurs neurotransmetteurs sur la résistance vasculaire choroidienne. La pression partielle du CO₂ sanguin, contrairement à celle de l'O₂, influence le débit choroidien.
- ✓ La circulation ciliaire, quant à elle, se divise en trois secteurs. Le débit sanguin ciliaire, tout comme sa régulation, sont insuffisamment compris en raison de leur inaccessibilité.
- ✓ Le débit sanguin ciliaire n'est pas aussi bien régulé que le débit sanguin de la rétine ou de la choroïde. Les systèmes dopaminergique, adrénergique et le NO jouent un rôle dans sa régulation. Cependant, des données sur l'être humain sont totalement absentes.
- ✓ Une diminution du débit sanguin ciliaire en dessous de 75 % du niveau basal entraîne une diminution du débit de l'humeur aqueuse.

BIBLIOGRAPHIE

Aaslid R. (1987). Visually evoked dynamic blood flow response of the human cerebral circulation. *Stroke*, 18 : 771-775.

Alder V.A. et Cringle S.J. (1990). Vitreal and retinal oxygenation. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 228 : 151-157.

Alm A. et Bill A. (1970). Blood flow and oxygen extraction in the cat uvea at normal and high intraocular pressures. *Acta Physiol Scand*, 80 : 19-28.

Alm A. (1972). Effects of norepinephrine, angiotensin, dihydroergotamine, papaverine, isoproterenol, histamine, nicotinic acid, and xanthinol nicotinate on retinal oxygen tension in cats. *Acta Ophthalmol*, 50 : 707-719.

Alm A. et Bill A. (1972a). The oxygen supply to the retina. I. Effects of changes in intraocular and arterial blood pressures, and in arterial PO₂ and PCO₂ on the oxygen tension in the vitreous body of the cat. *Acta Physiol Scand*, 84 : 261-274.

Alm A. et Bill A. (1972b). The oxygen supply to the retina. II. Effects of high intraocular pressure and of increased arterial carbon dioxide tension on uveal and retinal blood flow in cats. A study with radioactively labelled

microspheres including flow determinations in brain and some other tissues. *Acta Physiol Scand*, 84 : 306-319.

Alm A. et Bill A. (1973). Ocular and optic nerve blood flow at normal and increased intraocular pressures in monkeys (*Macaca irus*): a study with radioactively labelled microspheres including flow determinations in brain and some other tissues. *Exp Eye Res*, 15 : 15-29.

Alm A., Bill A. et Young F.A. (1973). The effects of pilocarpine and neostigmine on the blood flow through the anterior uvea in monkeys. A study with radioactively labelled microspheres. *Exp Eye Res*, 15 : 31-36.

Alm A., Stjernschantz J. et Bill A. (1976). Effects of oculomotor nerve stimulation on ocular blood flow in rabbits after sympathetic denervation. *Exp Eye Res*, 23 : 609-613.

Alm A. (1977). The effect of sympathetic stimulation on blood flow through the uvea, retina and optic nerve in monkeys (*Macaca irus*). *Exp Eye Res*, 25 : 19-24.

Alm A., Tornquist P. et Stjernschantz J. (1977). Radioactively labelled microspheres in regional ocular blood flow determinations. *Bibl Anat* : 24-29.

Alm A. et Bill A. (1982). Ocular Circulation. In : Moses R.A. et Hart W.M. (éd.). *Adler's Physiology of the Eye : Clinical Application*. CV Mosby Co., St. Louis.

- Altman J.D., Kinn J., Duncker D.J. *et al.* (1994). Effect of inhibition of nitric oxide formation on coronary blood flow during exercise in the dog. *Cardiovasc Res*, 28 : 119-124.
- Armaly M.F. et Araki M. (1975). Effect of ocular pressure on choroidal circulation in the cat and Rhesus monkey. *Invest Ophthalmol*, 14 : 584-591.
- Bárány E.H. (1963). A mathematical formulation of intraocular pressure as dependent on secretion, ultrafiltration, bulk outflow and osmotic reabsorption of fluid. *Invest Ophthalmol*, 2 : 584-590.
- Barcsay G., Seres A. et Nemeth J. (2003). The diameters of the human retinal branch vessels do not change in darkness. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 44 : 3115-3118.
- Baylis W.H. (1902). On the local reactions of the arterial wall to changes in internal pressure. *J. Physiol. (London)*, 28 : 280.
- Bill A. (1962a). Aspects of the regulation of the uveal venous pressure in rabbits. *Exp Eye Res*, 1 : 193-199.
- Bill A. (1962b). Intraocular pressure and blood flow through the uvea. *Arch Ophthalmol*, 67 : 336-348.
- Bill A. (1963a). The uveal venous pressure. *Arch Ophthalmol*, 69 : 780-782.
- Bill A. (1963b). Blood pressure in the ciliary arteries of rabbits. *Exp Eye Res*, 2 : 20-24.
- Bill A. (1973). The role of ciliary blood flow and ultrafiltration in aqueous humor formation. *Exp Eye Res*, 16 : 287-298.
- Bill A. (1974). Effects of acetazolamide and carotid occlusion on the ocular blood flow in unanesthetized rabbits. *Invest Ophthalmol*, 13 : 954-958.
- Bill A. et Heilmann K. (1975). Ocular effects of clonidine in cats and monkeys (*Macaca irus*). *Exp Eye Res*, 21 : 481-488.
- Bill A. (1979). Effects of indomethacin on regional blood flow in conscious rabbits – A microsphere study. *Acta Physiol Scand*, 105 : 437-442.
- Bill A., Sperber G. et Ujije K. (1983). Physiology of the choroidal vascular bed. *Int Ophthalmol*, 6 : 101-107.
- Bill A. (1984). Circulation in the Eye. In : Renkin E.M. et Michel C.C. (éd.). *Handbook of Physiology*. Waverly Press, Baltimore : 1001-1034.
- Bill A. et Sperber G.O. (1990a). Control of retinal and choroidal blood flow. *Eye*, 4 (Pt 2) : 319-325.
- Bill A. et Sperber G.O. (1990b). Aspects of oxygen and glucose consumption in the retina : effects of high intraocular pressure and light. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 228 : 124-127.
- Blum M., Bachmann K., Wintzer D. *et al.* (1999). Non-invasive measurement of the Bayliss effect in retinal autoregulation. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 237 : 296-300.
- Bouzas E.A., Donati G. et Pournaras C.J. (1997). Distribution and regulation of the optic nerve head tissue PO₂. *Surv Ophthalmol*, 42 Suppl 1 : S27-34.
- Brazitikos P.D., Pournaras C.J., Munoz J.-L. *et al.* (1993). Microinjection of L-lactate in the preretinal vitreous induces segmental vasodilation in the inner retina of miniature pigs. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 34 : 1744-1752.
- Brown S.M. et Jampol L.M. (1996). New concepts of regulation of retinal vessel tone. *Arch Ophthalmol*, 114 : 199-204.
- Brubaker R.F. (1967). Determination of episcleral venous pressure in the eye. A comparison of three methods. *Arch Ophthalmol*, 77 : 110-114.
- Buerk D.G., Riva C.E. et Cranstoun S.D. (1996). Nitric oxide has a vasodilatory role in cat optic nerve head during flicker stimuli. *Microvasc Res*, 52 : 13-26.
- Bursell S.E., Clermont A.C., Oren B. *et al.* (1995). The in vivo effect of endothelins on retinal circulation in nondiabetic and diabetic rats. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 36 : 596-607.
- Carville C., Raffestin B., Eddahibi S. *et al.* (1993). Loss of endothelium-dependent relaxation in proximal pulmonary arteries from rats exposed to chronic hypoxia : effects of in vivo and in vitro supplementation with L-arginine. *J Cardiovasc Pharmacol*, 22 : 889-896.
- Chakravarthy U. et Archer D.B. (1992). Endothelin : a new vasoactive ocular peptide. *Br J Ophthalmol*, 76 : 107-108.
- Chakravarthy U., Gardiner T.A., Anderson P. *et al.* (1992). The effect of endothelin 1 on the retinal microvascular pericyte. *Microvasc Res*, 43 : 241-254.
- Chakravarthy U. et Gardiner T.A. (1999). Endothelium-derived agents in pericyte function/dysfunction. *Prog Retin Eye Res*, 18 : 511-527.
- Checchin D., Hou X., Hardy P. *et al.* (2002). PGE₂-mediated eNOS induction in prolonged hypercapnia. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 43 : 1558-1566.
- Chemtob S., Behary K., Rex J. *et al.* (1991). Ibuprofen enhances retinal and choroidal blood flow autoregulation in newborn piglets. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 32 : 1799-1807.
- D'Orleans-Juste P., Claing A., Telemaque S. *et al.* (1994). Block of endothelin-1-induced release of thromboxane A2 from the guinea pig lung and nitric oxide from the rabbit kidney by a selective ETB receptor antagonist, BQ-788. *Br J Pharmacol*, 113 : 1257-1262.
- Dallinger S., Dorer G.T., Wenzel R. *et al.* (2000). Endothelin-1 contributes to hyperoxia-induced vasoconstriction in the human retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 41 : 864-869.
- Dawson T.M., Dawson V.L. et Snyder S.H. (1992). A novel neuronal messenger molecule in brain : the free radical, nitric oxide. *Ann Neurol*, 32 : 297-311.
- De Mey J.G. et Vanhoutte P.M. (1985). Anoxia and endothelium-dependent reactivity in canine femoral artery. *J Physiol*, 355 : 65-74.
- Delaye C. et Van de Voorde J. (1998). Retinal arterial tone is controlled by a retinal-derived relaxing factor. *Circ Res*, 83 : 714-720.
- Delaye C. et Van de Voorde J. (2000). Pressure-induced myogenic responses in isolated bovine retinal arteries. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 41 : 1871-1875.
- Deussen A., Sonntag M. et Vogel R. (1993). L-arginine-derived nitric oxide : a major determinant of uveal blood flow. *Exp Eye Res*, 57 : 129-134.
- Donati G., Pournaras C.J., Munoz J.-L. *et al.* (1995). Nitric oxide controls arteriolar tone in the retina of the miniature pig. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 36 : 2228-2237.
- Doni M.G., Whittle B.J., Palmer R.M. *et al.* (1988). Actions of nitric oxide on the release of prostacyclin from bovine endothelial cells in culture. *Eur J Pharmacol*, 151 : 19-25.
- Dorner G.T., Garhofer G., Kiss B. *et al.* (2003). Nitric oxide regulates retinal vascular tone in humans. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 285 : H631-636.
- Dorner G.T., Zawinka C., Resch H. *et al.* (2007). Effects of pentoxifylline and alprostadil on ocular hemodynamics in healthy humans. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 48 : 815-819.
- Ellis E.F., Wei E.P. et Kontos H.A. (1979). Vasodilation of cat cerebral arterioles by prostaglandins D2, E2, G2, and I2. *Am J Physiol*, 237 : H381-385.
- Eperon G., Johnson M. et David N.J. (1975). The effect of arterial PO₂ on relative retinal blood flow in monkeys. *Invest Ophthalmol*, 14 : 342-352.
- Falsini B., Riva C.E. et Logean E. (2002). Flicker-evoked changes in human optic nerve blood flow : relationship with retinal neural activity. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 43 : 2309-2316.
- Feelisch M., te Poel M., Zamora R. *et al.* (1994). Understanding the controversy over the identity of EDRF. *Nature*, 368 : 62-65.
- Fekete G.T., Zuckerman R., Green G.J. *et al.* (1983). Response of human retinal blood flow to light and dark. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 24 : 136-141.
- Ferrari-Dileo G., Davis E.B. et Anderson D.R. (1987). Angiotensin binding sites in bovine and human retinal blood vessels. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 28 : 1747-1751.
- Ferrari-Dileo G., Ryan J.W., Rockwood E.J. *et al.* (1988). Angiotensin-converting enzyme in bovine, feline, and human ocular tissues. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 29 : 876-881.
- Filep J.G., Földes-Filep E., Rousseau A. *et al.* (1993). Vascular responses to endothelin-1 following inhibition of nitric oxide synthesis in the conscious rat. *Br J Pharmacol*, 110 : 1213-1221.
- Formaz F., Riva C.E. et Geiser M.H. (1997). Diffuse luminance flicker increases retinal vessel diameter in humans. *Current Eye Research*, 16 : 1252-1257.
- Friedenwald J.S. (1937). Contribution to the theory and practice of tonometry. *Am J Ophthalmol*, 20 : 985-1024.
- Friedman E. (1970). Choroidal blood flow. Pressure-flow relationships. *Arch Ophthalmol*, 83 : 95-99.
- Fuchsjäger-Mayrl G., Polska E., Malec M. *et al.* (2001). Unilateral light-dark transitions affect choroidal blood flow in both eyes. *Vision Res*, 41 : 2919-2924.
- Funk R. et Rohen J.W. (1990). Scanning electron microscopic study on the vasculature of the human anterior eye segment, especially with respect to the ciliary processes. *Exp Eye Res*, 51 : 651-661.
- Furchgott R.F. et Zawadzki J.V. (1980). The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature*, 288 : 373-376.
- Garhofer G., Zawinka C., Huemer K.H. *et al.* (2003a). Flicker light-induced vasodilatation in the human retina : effect of lactate and changes in mean arterial pressure. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 44 : 5309-5314.
- Garhofer G., Zawinka C., Resch H. *et al.* (2003b). Effect of intravenous administration of sodium-lactate on retinal blood flow in healthy subjects. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 44 : 3972-3976.
- Garhofer G., Zawinka C., Resch H. *et al.* (2004). Reduced response of retinal vessel diameters to flicker stimulation in patients with diabetes. *Br J Ophthalmol*, 88 : 887-891.
- Geiser M.H., Riva C.E., Dorner G.T. *et al.* (2000). Response of choroidal blood flow in the foveal region to hyperoxia and hyperoxia-hypercapnia. *Curr Eye Res*, 21 : 669-676.
- Gerhart D.Z., Leino R.L. et Drewes L.R. (1999). Distribution of monocarboxylate transporters MCT1 and MCT2 in rat retina. *Neuroscience*, 92 : 367-375.
- Gidday J.M. et Park T.S. (1993a). Adenosine-mediated autoregulation of retinal arteriolar tone in the piglet. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 34 : 2713-2719.
- Gidday J.M. et Park T.S. (1993b). Microcirculatory responses to adenosine in the newborn pig retina. *Pediatr Res*, 33 : 620-627.
- Glucksberg M.R. et Dunn R. (1993). Direct measurement of retinal microvascular pressures in the live, anesthetized cat. *Microvasc Res*, 45 : 158-165.
- Goureau O., Hicks D., Courtois Y. *et al.* (1994). Induction and regulation of nitric oxide synthase in retinal Müller glial cells. *J Neurochem*, 63 : 310-317.
- Granstam E., Wang L. et Bill A. (1992). Ocular effects of endothelin-1 in the cat. *Curr Eye Res*, 11 : 325-332.
- Grant W.M. (1950). Tonographic method for measuring the facility and rate of aqueous flow in human eyes. *Arch Ophthalmol*, 44 : 204-214.
- Grunwald J.E., Sinclair S.H. et Riva C.E. (1982). Autoregulation of the retinal circulation in response to decrease of intraocular pressure below normal. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 23 : 124-127.
- Grunwald J.E., Riva C.E. et Kozart D.M. (1988). Retinal circulation during a spontaneous rise of intraocular pressure. *Br J Ophthalmol*, 72 : 754-758.
- Guyton A.C., Jones C.E. et Coleman T.G. (1973). *Circulatory physiology : cardiac output and its regulation*. 2^e éd. W.B. Saunders Company, Philadelphia.
- Haefliger I.O., Flammer J. et Luscher T.F. (1992). Nitric oxide and endothelin-1 are important regulators of human ophthalmic artery. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 33 : 2340-2343.
- Haefliger I.O., Flammer J. et Luscher T.F. (1993). Heterogeneity of endothelium-dependent regulation in ophthalmic and ciliary arteries. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 34 : 1722-1730.
- Haefliger I.O., Meyer P., Flammer J. *et al.* (1994a). The vascular endothelium as a regulator of the ocular circulation : a new concept in ophthalmology. *Surv Ophthalmol*, 39 : 123-132.

- Haefliger I.O., Zschauer A. et Anderson D.R. (1994b). Relaxation of retinal pericyte contractile tone through the nitric oxide-cyclic guanosine monophosphate pathway. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 35 : 991-997.
- Haefliger I.O., Beny J.L. et Luscher T.F. (2001). Endothelium-dependent vasoactive modulation in the ophthalmic circulation. *Prog Retin Eye Res*, 20 : 209-225.
- Hagen A.A., White R.P. et Robertson J.T. (1979). Synthesis of prostaglandins and thromboxane B2 by cerebral arteries. *Stroke*, 10 : 306-309.
- Harder D.R. (1984). Pressure-dependent membrane depolarization in cat middle cerebral artery. *Circ Res*, 55 : 197-202.
- Harder D.R. (1987). Pressure-induced myogenic activation of cat cerebral arteries is dependent on intact endothelium. *Circ Res*, 60 : 102-107.
- Harder D.R., Sanchez-Ferrer C., Kausner K. et al. (1989). Pressure releases a transferable endothelial contractile factor in cat cerebral arteries. *Circ Res*, 65 : 193-198.
- Hardy P., Abran D., Li D.Y. et al. (1994). Free radicals in retinal and choroidal blood flow autoregulation in the piglet: interaction with prostaglandins. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 35 : 580-591.
- Harlan (1998). Diuretics agents. In: *Basic and Clinical Pharmacology*. B.G. Katzung (éd.), 7^e éd. : 246-249.
- Harper A.M. (1965). Physiology of cerebral bloodflow. *Br J Anaesth*, 37 : 225-235.
- Harrison J.M., Elliot Iii W.R., Kiel J.W. et al. (1997). Effect of 10 Hz flicker on retinal hemodynamics measured by the Heidelberg retina flowmeter. *Vision Science and its Applications, OSA Technical Digest series*, 1 : 61-65.
- Hayreh S.S. (1983). Physiological anatomy of the choroidal vascular bed. *Int Ophthalmol*, 6 : 85-93.
- Hein T.W., Xu W. et Kuo L. (2006). Dilation of retinal arterioles in response to lactate: role of nitric oxide, guanylyl cyclase, and ATP-sensitive potassium channels. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 47 : 693-699.
- Henkind P. et De Oliveira L.F. (1968). Retinal arteriolar annuli. *Invest Ophthalmol*, 7 : 584-591.
- Hickam J.B. et Frayser R. (1966). Studies of the retinal circulation in man: Observation on vessel diameter, arteriovenous oxygen difference and mean circulation time. *Circulation*, 33 : 302-316.
- Hill D.W. et Houseman J. (1985). Retinal blood flow in the cat following periods of light and darkness. *Exp Eye Res*, 41 : 219-225.
- Hirata Y., Emori T., Eguchi S. et al. (1993). Endothelin receptor subtype B mediates synthesis of nitric oxide by cultured bovine endothelial cells. *J Clin Invest*, 91 : 1367-1373.
- Hosli E. et Hosli L. (1991). Autoradiographic evidence for endothelin receptors on astrocytes in cultures of rat cerebellum, brainstem and spinal cord. *Neurosci Lett*, 129 : 55-58.
- Hsu P., Albuquerque M.L. et Leffler C.W. (1995). Mechanisms of hypercapnia-stimulated PG production in piglet cerebral microvascular endothelial cells. *Am J Physiol*, 268 : H591-603.
- Hudes G.R., Li W.Y., Rockey J.H. et al. (1988). Prostacyclin is the major prostaglandin synthesized by bovine retinal capillary pericytes in culture. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 29 : 1511-1516.
- Iadecola C. (1993). Regulation of the cerebral microcirculation during neural activity: is nitric oxide the missing link? *Trends Neurosci*, 16 : 206-214.
- Ido Y., Chang K. et Williamson J.R. (2004). NADH augments blood flow in physiologically activated retina and visual cortex. *Proc Natl Acad Sci USA*, 101 : 653-658.
- Ignarro L.J., Buga G.M., Wood K.S. et al. (1987). Endothelium-derived relaxing factor produced and released from artery and vein is nitric oxide. *Proc Natl Acad Sci USA*, 84 : 9265-9269.
- Ignarro L.J. (1990). Biosynthesis and metabolism of endothelium-derived nitric oxide. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 30 : 535-560.
- Inoue A., Yanagisawa M., Kimura S. et al. (1989). The human endothelin family: three structurally and pharmacologically distinct isopeptides predicted by three separate genes. *Proc Natl Acad Sci USA*, 86 : 2863-2867.
- Jean-Louis S., Lovasik J.V. et Kergoat H. (2005). Systemic hyperoxia and retinal vasomotor responses. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 46 : 1714-1720.
- Jeppesen P., Aalkjaer C. et Bek T. (2003). Myogenic response in isolated porcine retinal arterioles. *Curr Eye Res*, 27 : 217-222.
- Kety S.S. et Schmidt C.E. (1948). Effect of altered arterial tension of carbon dioxide and oxygen on cerebral blood flow on normal young man. *J Clin Invest*, 27 : 484-492.
- Kiel J.W. et Shepherd A.P. (1992). Autoregulation of choroidal blood flow in the rabbit. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 33 : 2399-2410.
- Kiel J.W. (1994). Choroidal myogenic autoregulation and intraocular pressure. *Exp Eye Res*, 58 : 529-543.
- Kiel J.W. (1995). The effect of arterial pressure on the ocular pressure-volume relationship in the rabbit. *Exp Eye Res*, 60 : 267-278.
- Kiel J.W. et Van Heuven W.A. (1995). Ocular perfusion pressure and choroidal blood flow in the rabbit. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 36 : 579-585.
- Kiel J.W. (1999). Modulation of choroidal autoregulation in the rabbit. *Exp Eye Res*, 69 : 413-429.
- Kiel J.W. (2000). Endothelin modulation of choroidal blood flow in the rabbit. *Exp Eye Res*, 71 : 543-550.
- Kiel J.W., Reitsamer H.A., Walker J.S. et al. (2001). Effects of nitric oxide synthase inhibition on ciliary blood flow, aqueous production and intraocular pressure. *Exp Eye Res*, 73 : 355-364.
- Kim P., Sundt T.M. et Vanhoutte P.M. (1988). Alterations in endothelium-dependent responsiveness of the canine basilar artery. *J Neurosurg*, 69 : 239-246.
- Kiss B., Dallinger S., Polak K. et al. (2001). Ocular hemodynamics during isometric exercise. *Microvasc Res*, 61 : 1-13.
- Knabben H.W.S., Remky A., Schulte K., Arend O., Reim M. (1995). Retinal hemodynamics in patients with hyperviscosity syndrome *Klin Monatsbl Augenheilkd*, 206 : 152-156.
- Koch K.W., Lambrecht H.G., Haberecht M. et al. (1994). Functional coupling of a Ca²⁺/calmodulin-dependent nitric oxide synthase and a soluble guanylyl cyclase in vertebrate photoreceptor cells. *Embo J*, 13 : 3312-3320.
- Kogure K., Scheinberg P., Reinmuth O.M. et al. (1970). Mechanisms of cerebral vasodilatation in hypoxia. *J Appl Physiol*, 29 : 223-229.
- Kondo M., Wang L. et Bill A. (1997). The role of nitric oxide in hyperaemic response to flicker in the retina and optic nerve in cats. *Acta Ophthalmol Scand*, 75 : 232-235.
- Kontos H.A., Wei E.P., Ellis E.F. et al. (1981). Prostaglandins in physiological and in certain pathological responses of the cerebral circulation. *Fed Proc*, 40 : 2326-2330.
- Kotliar K.E., Vilser W., Nagel E. et al. (2004). Retinal vessel reaction in response to chromatic flickering light. *Graefes Archive Clin Exp Ophthalmol*, 242 : 377-392.
- Krejcy K., Wolzt M., Kreuzer C. et al. (1997). Characterization of angiotensin-II effects on cerebral and ocular circulation by noninvasive methods. *Br J Clin Pharmacol*, 43 : 501-508.
- Labarbera M. (1995). In: *Flow-dependent Regulation of Vascular Function. The design of fluid transport systems: A comparative perspective*. Oxford University Press, New York.
- Lansman J.B., Hallam T.J. et Rink T.J. (1987). Single stretch-activated ion channels in vascular endothelial cells as mechanotransducers? *Nature*, 325 : 811-813.
- Lates A.M. (1967). Central retinal artery innervation. Absence of adrenergic innervation to the intraocular branches. *Arch Ophthalmol*, 77 : 405-409.
- Levin E.R. (1995). Endothelins. *N Engl J Med*, 333 : 356-363.
- Lind A.R., Taylor S.H., Humphreys P.W. et al. (1964). The circulatory effects of sustained voluntary muscle contraction. *Clin Sci*, 27 : 229-244.
- Linner E. (1950). A method for determining the rate of plasma flow through the secretory part of the ciliary body. *Acta Physiol Scand*, 22 : 83-86.
- Linner E. (1952). Ascorbic acid as a test substance for measuring relative changes in the rate of plasma flow through the ciliary processes. *Acta Physiol Scand*, 26 : 57-85.
- Linsenmeier R.A. (1986). Effects of light and darkness on oxygen distribution and consumption in the cat retina. *J Gen Physiol*, 88 : 521-542.
- Linsenmeier R.A. et Braun R.D. (1992). Oxygen distribution and consumption in the cat retina during normoxia and hypoxemia. *J Gen Physiol*, 99 : 177-197.
- Lipowsky H.H., Bevan J.A., Kaley G. et al. (1995). Shear stress in the circulation. In: *Flow-dependent Regulation of Vascular Function*. Oxford University Press, New York : 28-45.
- Longo A., Geiser M. et Riva C.E. (2000). Subfoveal choroidal blood flow in response to light-dark exposure. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 41 : 2678-2683.
- Luëschner T.F. et Vanhoutte P.M. (1990). *The endothelium: modulator of cardiovascular function*. CRC Press, Boca Raton, FL : 1-228.
- Luksch A., Wimpfissinger B., Polak K. et al. (2006). ETA-receptor blockade, but not ACE inhibition, blunts retinal vessel response during isometric exercise. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 290 : H1693-1698.
- Lütjen-Drecoll E. et Rohen J.W. (1994). Anatomy of aqueous humor formation and drainage. In: Kaufmann P.L. et Mittag T.W. (éd.). *Textbook of ophthalmology*. Mosby, London : 1.1-1.16.
- Maepea O. (1992). Pressures in the anterior ciliary arteries, choroidal veins and choriocapillaris. *Exp Eye Res*, 54 : 731-736.
- Mann R.M., Riva C.E., Stone R.A. et al. (1995). Nitric oxide and choroidal blood flow regulation. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 36 : 925-930.
- Matsunaga T., Okumura K., Tsunoda R. et al. (1996). Role of adenosine in regulation of coronary flow in dogs with inhibited synthesis of endothelium-derived nitric oxide. *Am J Physiol*, 270 : H427-434.
- McDonald D.M., Bailie J.R., Archer D.B. et al. (1995). Characterization of endothelin A (ETA) and endothelin B (ETB) receptors in cultured bovine retinal pericytes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 36 : 1088-1094.
- Metea M.R. et Newman E.A. (2006). Glial cells dilate and constrict blood vessels: a mechanism of neurovascular coupling. *J Neurosci*, 26 : 2862-2870.
- Meyer P., Flammer J. et Luscher T.F. (1993). Endothelium-dependent regulation of the ophthalmic microcirculation in the perfused porcine eye: role of nitric oxide and endothelins. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 34 : 3614-3621.
- Meyer P., Champion C., Schlotzer-Schrehardt U. et al. (1999). Localization of nitric oxide synthase isoforms in porcine ocular tissues. *Curr Eye Res*, 18 : 375-380.
- Michelson G., Patzelt A. et Harazny J. (2002). Flickering light increases retinal blood flow. *Retina*, 22 : 336-343.
- Moncada S., Gryglewski R.J., Bunting S. et al. (1976). An enzyme isolated from arteries transforms prostaglandin endoperoxides to an unstable substance that inhibits platelets aggregation. *Nature*, 263 : 663-665.
- Moncada S., Palmer R.M. et Higgs E.A. (1991). Nitric oxide: physiology, pathophysiology, and pharmacology. *Pharmacol Rev*, 43 : 109-142.
- Moret P., Poumaras C.J., Munoz J.-L. et al. (1992). [Profile of pO₂. I. Profile of transretinal pO₂ in hypoxia]. *Klin Monatsbl Augenheilkd*, 200 : 498-499.
- Mori A., Saito M., Sakamoto K. et al. (2007a). Intravenously administered vasodilatory prostaglandins increase retinal and choroidal blood flow in rats. *J Pharmacol Sci*, 103 : 103-112.
- Mori A., Saito M., Sakamoto K. et al. (2007b). Stimulation of prostanoid IP and EP (2) receptors dilates retinal arterioles and increases retinal and choroidal blood flow in rats. *Eur J Pharmacol*, 570 : 135-141.

- Morrison J.C., DeFrank M.P. et Van Buskirk E.M. (1987). Regional microvascular anatomy of the rabbit ciliary body. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 28 : 1314-1324.
- Moses R. (1963). Hydrodynamic model eye. *Ophthalmologica*, 146 : 137-142.
- Movaffaghy A., Chamot S.R., Petrig B.L. et al. (1998). Blood flow in the human optic nerve head during isometric exercise. *Exp Eye Res*, 67 : 561-568.
- Murray C.D. (1926). The physiological principle of minimum work. I. The vascular system and the cost of blood volume. *Proc Natl Acad Sci USA* : 207-214.
- Nagaoka T., Mori F. et Yoshida A. (2002). Retinal artery response to acute systemic blood pressure increase during cold pressor test in humans. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 43 : 1941-1945.
- Nagel E. et Vilser W. (2004a). Flicker observation light induces diameter response in retinal arterioles : a clinical methodological study. *Br J Ophthalmol*, 88 : 54-56.
- Nagel E. et Vilser W. (2004b). Autoregulative behavior of retinal arteries and veins during changes of perfusion pressure : a clinical study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 242 : 13-17.
- Nicolela M.T., Ferrier S.N., Morrison C.A. et al. (2003). Effects of cold-induced vasospasm in glaucoma : the role of endothelin-1. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 44 : 2565-2572.
- Nielsen P.J. et Nyborg N.C. (1990). Contractile and relaxing effects of arachidonic acid derivatives on isolated bovine retinal resistance arteries. *Exp Eye Res*, 50 : 305-311.
- Nilsson S.F., Linder J. et Bill A. (1985). Characteristics of uveal vasodilation produced by facial nerve stimulation in monkeys, cats and rabbits. *Exp Eye Res*, 40 : 841-852.
- Nilsson S.F. (2000). The significance of nitric oxide for parasympathetic vasodilation in the eye and other orbital tissues in the cat. *Exp Eye Res*, 70 : 61-72.
- Nyborg N.C., Nielsen P.J., Prieto D. et al. (1990). Angiotensin II does not contract bovine retinal resistance arteries in vitro. *Exp Eye Res*, 50 : 469-474.
- Okuno T., Hiedehiro O., Sugiyama T. et al. (2002). Evidence that nitric oxide is involved in autoregulation in optic nerve head of rabbits. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 43 : 784-789.
- Oldendorf W.H. (1973). Carrier-mediated blood-brain barrier transport of short-chain monocarboxylic organic acids. *Am J Physiol*, 224 : 1450-1453.
- Osborne N.N., Barnett N.L. et Herrera A.J. (1993). NADPH diaphorase localization and nitric oxide synthetase activity in the retina and anterior uvea of the rabbit eye. *Brain Res*, 610 : 194-198.
- Palmer R.M., Ferrige A.G. et Moncada S. (1987). Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. *Nature*, 327 : 524-526.
- Palmer R.M. et Moncada S. (1989). A novel citrulline-forming enzyme implicated in the formation of nitric oxide by vascular endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun*, 158 : 348-352.
- Park C.S., Pardhasaradhi K., Gianotti C. et al. (1994). Human retina expresses both constitutive and inducible isoforms of nitric oxide synthase mRNA. *Biochem Biophys Res Commun*, 205 : 85-91.
- Pedersen D.B., Koch Jensen P., la Cour M. et al. (2005). Carbonic anhydrase inhibition increases retinal oxygen tension and dilates retinal vessels. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 243 : 163-168.
- Petropoulos I.K., Pournaras J.A., Munoz J.-L. et al. (2004). Effect of acetazolamide on the optic disc oxygenation in miniature pigs. *Klin Monatsbl Augenheilkd*, 221 : 367-370.
- Petropoulos I.K. et Pournaras C.J. (2005). Effect of indomethacin on the hypercapnia-associated vasodilation of the optic nerve head vessels : an experimental study in miniature pigs. *Ophthalmic Res*, 37 : 59-66.
- Petropoulos I.K., Pournaras J.A., Munoz J.-L. et al. (2005). Effect of carbon dioxide breathing and acetazolamide on optic disc PO₂. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 46 : 4139-4146.
- Pickard J.D., MacDonell L.A., MacKenzie E.T. et al. (1977). Response of the cerebral circulation in baboons to changing perfusion pressure after indomethacin. *Circ Res*, 40 : 198-203.
- Pierre K. et Pellerin L. (2005). Monocarboxylate transporters in the central nervous system : distribution, regulation and function. *J Neurochem*, 94 : 1-14.
- Pillunat L.E., Anderson D.R., Knighton R.W. et al. (1997). Autoregulation of human optic nerve head circulation in response to increased intraocular pressure. *Exp Eye Res*, 64 : 737-744.
- Podos S.M., Minas T.F. et Macri F.J. (1968). A new instrument to measure episcleral venous pressure. Comparison of normal eyes and eyes with primary open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol*, 80 : 209-213.
- Poitry-Yamate C.L., Poitry S. et Tsacopoulos M. (1995). Lactate released by Müller glial cells is metabolized by photoreceptors from mammalian retina. *J Neurosci*, 15 : 5179-5191.
- Polak K., Schmetterer L. et Riva C.E. (2002). Influence of flicker frequency on flicker-induced changes of retinal vessel diameter. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 43 : 2721-2726.
- Polak K., Luksch A., Frank B. et al. (2003). Regulation of human retinal blood flow by endothelin-1. *Exp Eye Res*, 76 : 633-640.
- Poole R.C. et Halestrap A.P. (1993). Transport of lactate and other monocarboxylates across mammalian plasma membranes. *Am J Physiol*, 264 : C761-782.
- Pournaras C., Tsacopoulos M. et Chapuis P. (1978). Studies on the role of prostaglandins in the regulation of retinal blood flow. *Exp Eye Res*, 26 : 687-697.
- Pournaras C.J., Riva C.E., Tsacopoulos M. et al. (1989). Diffusion of O₂ in the retina of anesthetized miniature pigs in normoxia and hyperoxia. *Exp Eye Res*, 49 : 347-360.
- Pournaras C.J. (1995). Retinal oxygen distribution. Its role in the physiopathology of vasoproliferative microangiopathies. *Retina*, 15 : 332-347.
- Pournaras C.J. (1996). Autoregulation of Ocular Blood Flow. In : Kaiser H.J., Flammer H., Hendrickson P.H. (éd.). *Ocular Blood Flow. New insights into the Pathogenesis of Ocular Diseases*. Karger, Basel : 40-50.
- Pournaras J.A., Petropoulos I.K., Munoz J.-L. et al. (2004). Experimental retinal vein occlusion : effect of acetazolamide and carbogen (95 % O₂/5 % CO₂) on preretinal PO₂. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 45 : 3669-3677.
- Preud'homme Y., Demolle D. et Boeynaems J.M. (1985). Metabolism of arachidonic acid in rabbit iris and retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 26 : 1336-1342.
- Rapport R.M., Draznin M.B. et Murad F. (1983). Endothelium-dependent relaxation in rat aorta may be mediated through cyclic GMP-dependent protein phosphorylation. *Nature*, 306 : 174-176.
- Reiner A., Zagvazdin Y. et Fitzgerald M.E. (2003). Choroidal blood flow in pigeons compensates for decreases in arterial blood pressure. *Exp Eye Res*, 76 : 273-282.
- Reinhart G.A., Preusser L.C., Burke S.E. et al. (2002). Hypertension induced by blockade of ET (B) receptors in conscious nonhuman primates : role of ET (A) receptors. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 283 : H1555-1561.
- Reitsamer H., Posey M. et Kiel J. (2003). Brimonidine vasoconstriction : effects on ciliary blood flow, ciliary oxygen tension, aqueous production and episcleral venous pressure in rabbits. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 82 : 405-415.
- Reitsamer H.A. et Kiel J.W. (2002a). A rabbit model to study orbital venous pressure, intraocular pressure, and ocular hemodynamics simultaneously. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 43 : 3728-3734.
- Reitsamer H.A. et Kiel J.W. (2002b). Effects of dopamine on ciliary blood flow, aqueous production, and intraocular pressure in rabbits. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 43 : 2697-2703.
- Reitsamer H.A., Zawinka C. et Brannka M. (2004). Dopaminergic vasodilation in the choroidal circulation by D1/D5 receptor activation. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 45 : 900-905.
- Ripodas A., de Juan J.A., Roldan-Pallares M. et al. (2001). Localisation of endothelin-1 mRNA expression and immunoreactivity in the retina and optic nerve from human and porcine eye. Evidence for endothelin-1 expression in astrocytes. *Brain Res*, 912 : 137-143.
- Riva C.E. et Loebl M. (1977). Autoregulation of blood flow in the capillaries of the human macula. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 16 : 568-571.
- Riva C.E., Grunwald J.E. et Petrig B.L. (1983a). Reactivity of the human retinal circulation to darkness : a laser Doppler velocimetry study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 24 : 737-740.
- Riva C.E., Grunwald J.E. et Sinclair S.H. (1983b). Laser Doppler velocimetry study of the effect of pure oxygen breathing on retinal blood flow. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 24 : 47-51.
- Riva C.E., Grunwald J.E. et Petrig B.L. (1986a). Autoregulation of human retinal blood flow. An investigation with laser Doppler velocimetry. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 27 : 1706-1712.
- Riva C.E., Pournaras C.J. et Tsacopoulos M. (1986b). Regulation of local oxygen tension and blood flow in the inner retina during hyperoxia. *J Appl Physiol*, 61 : 592-598.
- Riva C.E., Petrig B.L. et Grunwald J.E. (1987). Near infrared retinal laser Doppler velocimetry. *Lasers in Ophthalmology*, 1 : 211-215.
- Riva C.E., Cranston S.D., Mann R.M. et al. (1994). Local choroidal blood flow in the cat by laser Doppler flowmetry. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 35 : 608-618.
- Riva C.E. et Petrig B.L. (1995). The regulation of retinal and optic nerve blood flow : effect of diffuse luminance flicker determined by the laser Doppler and the blue field simulation techniques. In : *Les séminaires ophtalmologiques d'IPSEN. Vision et adaptation*. Elsevier, Paris, vol. 6 : 61-71.
- Riva C.E., Hero M., Titzte, P. et al. (1997a). Autoregulation of human optic nerve head blood flow in response to acute changes in ocular perfusion pressure. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 235 : 618-626.
- Riva C.E., Titzte P., Hero M. et al. (1997b). Choroidal blood flow during isometric exercises. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 38 : 2338-2343.
- Riva C.E., Titzte P., Hero M. et al. (1997c). Effect of acute decreases of perfusion pressure on choroidal blood flow in humans. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 38 : 1752-1760.
- Riva C.E., Logean E., Petrig B.L. et al. (2000). Effect of dark adaptation on retinal blood flow. *Klin Monatsbl Augenheilkd*, 216 : 309-310.
- Riva C.E., Falsini B. et Logean E. (2001). Flicker-evoked responses of human optic nerve head blood flow : luminance versus chromatic modulation. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 42 : 756-762.
- Riva C.E., Salgarello T., Logean E. et al. (2004). Flicker-evoked response measured at the optic disc rim is reduced in ocular hypertension and early glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 45 : 3662-3668.
- Riva C.E., Logean E. et Falsini B. (2005). Visually evoked hemodynamical response and assessment of neurovascular coupling in the optic nerve and retina. *Prog Retin Eye Res*, 24 : 183-215.
- Robinson F., Riva C.E., Grunwald J.E. et al. (1986). Retinal blood flow autoregulation in response to an acute increase in blood pressure. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 27 : 722-726.
- Rohen J. et Funk R. (1994). Vasculature of the anterior eye segment. *Prog Retin Eye Res*, 13 : 653-685.
- Rohen J.W. (1954). Über das Gefäßsystem der retina beim Kanarienvogel. *Ophthalmologica*, 128 : 307-317.
- Rojanapongpun P. et Drance S.M. (1993). The response of blood flow velocity in the ophthalmic artery and blood flow of the finger to warm and cold stimuli in glaucomatous patients. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 231 : 375-377.
- Rubanyi G.M. (1993). *Mechanoreception by the vascular wall*. Futura Publishing Co., Mt. Kisco, NY.

- Ruskell G. (1964). Blood vessels of the orbit and globe. In : Prince J. (éd.). *The Rabbit in Eye Research*. Charles C. Thomas Publisher, Springfield, IL : 514-553.
- Sato E., Sakamoto T., Nagaoka T. et al. (2003). Role of nitric oxide in regulation of retinal blood flow during hypercapnia in cats. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 44 : 4947-4953.
- Scheiner A.J., Riva C.E., Kazahaya K. et al. (1994). Effect of flicker on macular blood flow assessed by the blue field simulation technique. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 35 : 3436-3441.
- Schmeisser E.T., Harrison J.M., Sutter E.E. et al. (2003). Modification of the Heidelberg retinal flowmeter to record pattern and flicker induced blood flow changes. *Doc Ophthalmol*, 106 : 257-263.
- Schmetterer L., Findl O., Strenn K. et al. (1997). Effects of endothelin-1 (ET-1) on ocular hemodynamics. *Curr Eye Res*, 16 : 687-692.
- Schmetterer L. et Polak K. (2001). Role of nitric oxide in the control of ocular blood flow. *Prog Retin Eye Res*, 20 : 823-847.
- Shimokawa H., Flavahan N.A., Lorenz R.R. et al. (1988). Prostacyclin releases endothelium-derived relaxing factor and potentiates its action in coronary arteries of the pig. *Br J Pharmacol*, 95 : 1197-1203.
- Shonak R.D., Wilson D.F., Riva C.E. et al. (1992). Effect of acute increases in intraocular pressure on intravascular optic nerve head oxygen tension in cats. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 33 : 3174-3180.
- Singel D.J. et Stamler J.S. (2005). Chemical physiology of blood flow regulation by red blood cells : the role of nitric oxide and S-nitrosohemoglobin. *Annu Rev Physiol*, 67 : 99-145.
- Sokolovsky M., Ambar I. et Galron R. (1992). A novel subtype of endothelin receptors. *J Biol Chem*, 267 : 20551-20554.
- Stainsby W.N. et Renkin E.M. (1961). Autoregulation of blood flow in resting skeletal muscle. *Am J Physiol*, 201 (1) : 117-122.
- Stamler J.S., Jia L., Eu J.P., McMahon T.J. et al. (1997). Blood flow regulation by S-Nitrosohemoglobin in the Physiological Oxygen Gradient. *Science*, 276 : 2034-2037.
- Starr M.S. (1971). Effects of prostaglandin on blood flow in the rabbit eye. *Exp Eye Res*, 11 : 161-169.
- Stefansson E., Wolbarsht M.L. et Landers M.B. 3rd (1983). In vivo O₂ consumption in rhesus monkeys in light and dark. *Exp Eye Res*, 37 : 251-256.
- Stefansson E., Wagner H.G. et Seida M. (1988). Retinal blood flow and its autoregulation measured by intraocular hydrogen clearance. *Exp Eye Res*, 47 : 669-678.
- Stefansson E., Jensen P.K., Eysteinson T. et al. (1999). Optic nerve oxygen tension in pigs and the effect of carbonic anhydrase inhibitors. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 40 : 2756-2761.
- Stiris T., Suguihara C., Hehre D. et al. (1992). Effect of cyclooxygenase inhibition on retinal and choroidal blood flow during hypercapnia in newborn piglets. *Pediatr Res*, 31 : 127-130.
- Stoltz J.F. et Donner M. (1991). New trends in clinical hemorheology : An introduction to the concept of the hemorheological profile. *Schweiz Med Wochenschr, Suppl* ; 43 : 41-49.
- Takei K., Sato T., Nonoyama T. et al. (1993). A new model of transient complete obstruction of retinal vessels induced by endothelin-1 injection into the posterior vitreous body in rabbits. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 231 : 476-481.
- Taki K., Kato H., Endo S. et al. (1999). Cascade of acetazolamide-induced vasodilation. *Res Commun Mol Pathol Pharmacol*, 103 : 240-248.
- Törnquist P. et Alm A. (1979). Retinal and choroidal contribution of the retinal metabolism in vivo : a study in pigs. *Acta Physiol Scand*, 106 : 351-357.
- Tripathi R.C. et Tripathi B.J. (1990). Anatomy, orbit and adnexa of the human eye. In : Davson H. (éd.). *The Eye*. Academic Press, New York.
- Tsacopoulos M. et David N.J. (1973). The effect of arterial PCO₂ on relative retinal blood flow in monkeys. *Invest Ophthalmol*, 12 : 335-347.
- Tsacopoulos M. et Levy S. (1976). Intraretinal acid-base studies using pH glass microelectrodes : effect of respiratory and metabolic acidosis and alkalosis on inner-retinal pH. *Exp Eye Res*, 23 : 495-504.
- Tsacopoulos M. (1979). Role of metabolic factors in the regulation of retinal blood minute volume. *Adv Ophthalmol*, 39 : 233-273.
- Vanhoutte P.M., Rubanyi G.M., Miller V.M. et al. (1986). Modulation of vascular smooth muscle contraction by the endothelium. *Ann Rev Physiol*, 48 : 307-320.
- Venturini C.M., Knowles R.G., Palmer R.M. et al. (1991). Synthesis of nitric oxide in the bovine retina. *Biochem Biophys Res Commun*, 180 : 920-925.
- Vorstrup S., Henriksen L. et Paulson O.B. (1984). Effect of acetazolamide on cerebral blood flow and cerebral metabolic rate for oxygen. *J Clin Invest*, 74 : 1634-1639.
- Winkler B.S. (1981). Glycolytic and oxidative metabolism in relation to retinal function. *J Gen Physiol*, 77 : 667-692.
- Winkler B.S. (1995). A quantitative assessment of glucose metabolism in the isolated rat retina. Elsevier, Amsterdam : 78-96.
- Winkler B.S., Starnes C.A., Sauer M.W. et al. (2004). Cultured retinal neuronal cells and Müller cells both show net production of lactate. *Neurochem Int*, 45 : 311-320.
- Wong J., Vanderford P.A., Fineman J.R. et al. (1993). Endothelin-1 produces pulmonary vasodilation in the intact newborn lamb. *Am J Physiol*, 265 : H1318-1325.
- Yamamoto R., Bredt D.S., Snyder S.H. et al. (1993). The localization of nitric oxide synthase in the rat eye and related cranial ganglia. *Neuroscience*, 54 : 189-200.
- Yamanishi S., Katsumura K., Kobayashi T. et al. (2006). Extracellular lactate as a dynamic vasoactive signal in the rat retinal microvasculature. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 290 : H925-934.
- Yancey C.M. et Linsenmeier R.A. (1989). Oxygen distribution and consumption in the cat retina at increased intraocular pressure. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 30 : 600-611.
- Yoneya S., Tso M.O.M. et Shimizu K. (1983). Patterns of the choriocapillaris : a method to study the choroidal vasculature of the enucleated human eye. *Int Ophthalmol*, 6 : 95-99.
- Yu D.Y., Alder V., Cringle S.J. et al. (1988). Choroidal blood flow measured in the dog eye in vivo and in vitro by local hydrogen clearance polarography : validation of a technique and response to raised intraocular pressure. *Exp Eye Res*, 46 : 289-303.

III – COUPLAGE NEUROVASCULAIRE

DÉBIT SANGUIN ET FONCTION NEURONALE

Ch. E. Riva, C. J. Pournaras

La rétine envoie au cerveau des impulsions nerveuses générées par la lumière au niveau des photorécepteurs et transmises par les cellules ganglionnaires sous la forme de potentiels d'action le long des fibres nerveuses jusqu'au lobe occipital, site d'intégration visuelle.

Pour générer ces potentiels, il faut qu'un courant électrique traverse la membrane de la cellule nerveuse transporté par des ions Na⁺. Pour maintenir le gradient électrochimique du Na⁺ et, par voie de conséquence, l'excitabilité, les cellules nerveuses de la rétine doivent dépenser de l'adénosine triphosphate (ATP).

L'ATP est fabriquée dans les mitochondries, lorsqu'il y a consommation de glucides et d'O₂. Étant donné que les réserves cytosoliques d'ATP sont limitées (environ 2-3 mM), pour maintenir l'excitabilité de la rétine intacte, il faut consommer quasiment constamment de l'O₂ (Tsacopoulos et al., 1983). Ainsi, l'inhibition du métabolisme mitochondrial par l'anoxie entraîne une rapide

diminution de la concentration cytosolique d'ATP (Tsacopoulos et Coles, 1984), l'accumulation du Na⁺ intracellulaire, l'effondrement du gradient électrochimique du Na⁺ et, enfin, la cessation de l'excitabilité neuronale (Dimitracos et Tsacopoulos, 1985).

Le dysfonctionnement des cellules neuronales peut survenir même dans des conditions d'hypoxie lorsque la PO₂ tissulaire chute au-dessous de 10 mmHg (Enroth-Cugell et al., 1980). La consommation d'O₂ (QO₂) à des valeurs de PO₂ plus basses que la valeur critique de 10 mmHg, sans être abolie, est fortement inhibée ; les mitochondries produisent moins d'ATP par unité de temps et de volume tissulaire (Tsacopoulos et al., 1981). Si pendant cette période les besoins énergétiques des cellules restent les mêmes que ce qu'ils étaient avant l'hypoxie, il en résultera une baisse d'ATP et, finalement, un dysfonctionnement de la rétine. Il apparaît donc qu'il faut à la rétine un apport constant d'O₂.

L'équation de Krogh-Erlang décrit les relations entre le diamètre d'une artériole — et, par conséquent, le débit sanguin — et la PO₂ locale. La figure 3-37 démontre la forte influence que le débit sanguin exerce sur la PO₂ locale, dans la rétine (Tsacopoulos, 1985).

Les altérations de la circulation rétinienne, entraînant une baisse du débit, affectent l'apport en oxygène et en substrats métaboliques nécessaires pour entretenir les réactions métaboliques du tissu rétinien.

Au niveau cellulaire, l'état énergétique est assuré par la formation d'ATP, produite par deux voies métaboliques essentielles : la glycolyse et la phosphorylation oxydative, couplées au cycle de l'oxyde citrique. Afin de maintenir le niveau d'ATP intracellulaire, le taux de consommation d'ATP doit être équilibré par rapport à celui de son utilisation. Ceci nécessite un contrôle de l'activité des enzymes intervenant dans la glycolyse et le cycle de l'acide citrique tout comme un apport en oxygène et en glucose approprié.

La rétine des mammifères exprime un taux élevé de glycolyse et de production de lactate (Cohen et Noell, 1960 ; Winkler, 1981) et, comme dans le système nerveux central, une forte consommation d'oxygène (Graymore, 1970 ; Tsacopoulos, 1979 ; Kimble et al., 1980 ; Weiter et Zuckerman, 1980). Ces réactions sont nécessaires pour que la totalité des processus de transport neuronal soit mainte-

nue, en gardant les gradients ioniques nécessaires à l'activité électrique et à la transduction visuelle (Penn et Hagins, 1972).

À l'altération des processus de transport énergétiques viennent s'ajouter le relâchement d'acides aminés excitateurs (Rothman et Olney, 1986 ; Choi, 1990), l'augmentation du calcium intracellulaire, la perturbation des réactions modulées par le calcium (Stys et al., 1990), ainsi que la libération de radicaux libres consécutifs à la reperfusion/ré-oxygénation (McCord, 1985 ; Traystman et al., 1991). Il a été démontré que tous ces phénomènes représentent des voies physiopathologiques corrélées entre elles et impliquées dans la neurotoxicité envers les cellules neuronales.

Une ischémie rétinienne aiguë, consécutive à une occlusion des artérioles rétinienne, entraîne une baisse importante de la PO_2 tissulaire (Tsacopoulos, 1979 ; Pournaras et al., 1985 ; Alder et al., 1990) et une acidose tissulaire, aboutissant à des altérations anoxiques des cellules neuronales et gliales de la rétine interne (Bardy et Tsacopoulos, 1978 ; Tsacopoulos, 1979). Des observations histologiques similaires sont également rapportées au niveau de rétines suite à une occlusion veineuse expérimentale (Hockley et al., 1979).

RÉPONSE HÉMODYNAMIQUE INDUITE PAR LA STIMULATION VISUELLE

De nombreuses études faites sur l'animal et l'homme démontrent que le papillotement (illumination avec alternance de luminosité) induit une augmentation du diamètre des vaisseaux rétinien et des flux sanguins rétinien et du nerf optique (Riva et al., 2005).

Caractéristiques de la réponse hémodynamique induite par le papillotement (réponse hyperhémique)

Les caractéristiques de la réponse hémodynamique induite par le papillotement ont été décrites en détail pour le tissu du nerf optique (Riva et al., 2005). En revanche, peu de données existent pour la circulation rétinienne. Les mesures utilisant la technique de la fluxmétrie laser Doppler (FLD) démontrent que le flux sanguin augmente rapidement dès le début de la stimulation pour atteindre un plateau (fig. 3-38) (Riva et al., 2004). La cessation du stimulus entraîne un retour rapide du flux au niveau basal. La croissance du flux local est due, en grande partie, à une augmentation du volume du sang résultant probablement d'une augmentation du diamètre des vaisseaux.

L'amplitude du changement de flux (ΔF) au niveau de la papille, en condition d'adaptation photopique de la rétine, est comprise typiquement entre 30 % et 100 % au-dessus de la valeur basale du flux, avec des stimuli de papillotement de fréquences temporelles comprises entre 4 et 30 Hz (Riva et al., 1991, 2001 ; Buerk et al., 1995, 1996 ; Toi et Riva, 1995 ; Falsini et al., 2002). Cette amplitude peut s'élever à 250 %, chez le chat en conditions d'adaptation à l'obscurité (Riva et al., 1991 ; Kondo et al., 1997).

Le décours temporel de ΔF ressemble fortement à celui du flux cérébral chez l'homme durant la stimulation des systèmes visuel et moteur (Kruger et al., 1999 ; Miller et al., 2001). La vasodilatation locale, que l'on déduit du changement du volume du sang, ΔV_0 (fig. 3-38), peut être due soit au recrutement et/ou la dilatation de capillaires, soit à une dilatation veineuse (Riva et al., 2005). Les études sur le cerveau indiquent que la variation de la vélocité moyenne relative (ΔV_{el}) est due à une diminution de la résistance des artérioles approvisionnant la région étudiée par FLD.

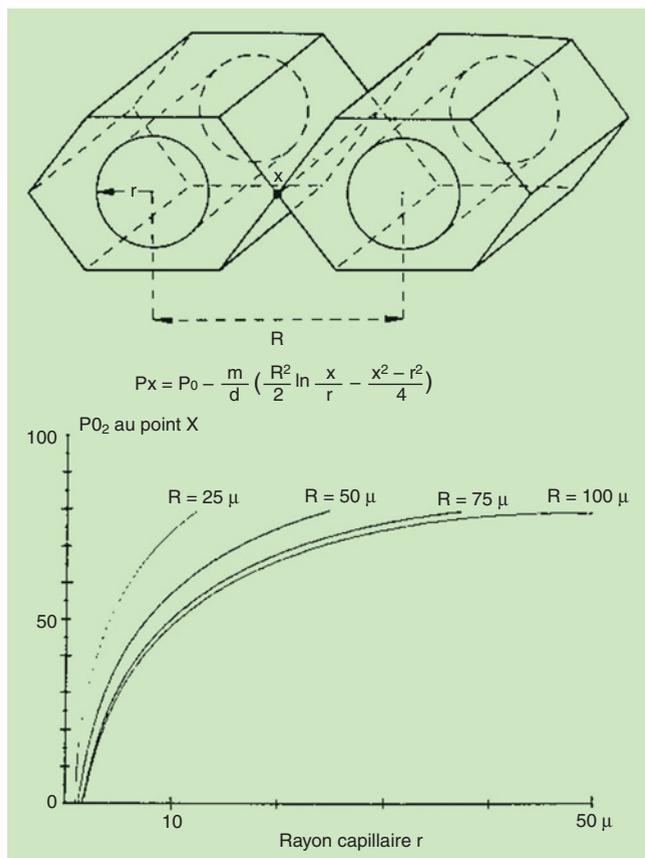


Fig. 3-37 – Équation de Krogh-Erlang. a. Considération théorique d'une situation physiologique simple dans laquelle des artérioles rétinienne adjacentes suivent un parcours parallèle dans deux volumes de tissu rétinien de forme polygonale. Il est considéré que ce tissu consomme l'oxygène à un taux uniforme et constant, comme le symbolise la lettre m dans l'équation formulée par Krogh en 1936. b. Représentation des modifications de la PO_2 au point x en fonction du rayon capillaire r, pour quatre valeurs différentes de r (100, 75, 50 et 25 µm). Une valeur de consommation de $100 \mu l \cdot g^{-1} \cdot min^{-1}$ et une valeur de coefficient de perméabilité (d) de $4,46 \cdot 10^{-5} \mu l O_2 cm \cdot mmHg \cdot min$ ont été utilisées. La PO_2 dans le sang artériel (P_0) a été considérée comme étant constante et égale à 80 mm Hg. (D'après Tsacopoulos, Klin Mbl Augenheilkd, 1985. Avec l'autorisation de l'éditeur.)

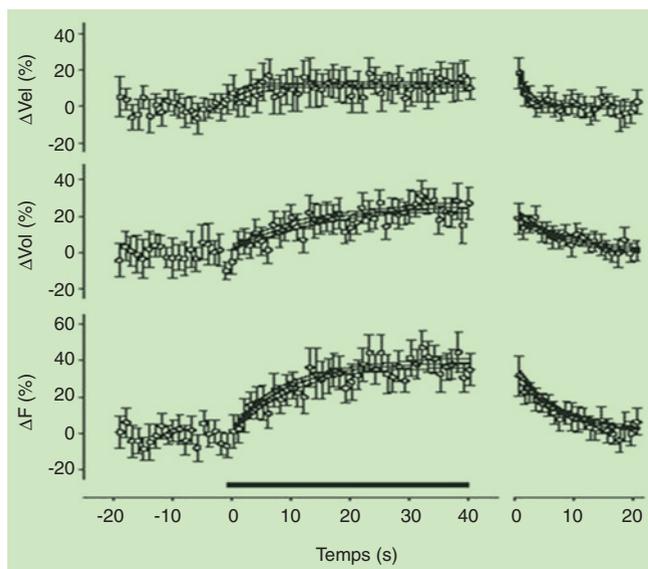


Fig. 3-38 – Décours temporel moyen (quinze sujets normaux ; $\pm 95\%$, intervalle de confiance) des changements (%) de la vitesse (ΔVel), du volume (ΔVol) et du flux sanguin (ΔF) mesurés à un site de la papille temporelle en réponse à un papillotement de luminance diffuse (15 Hz, champ de 25°). La barre horizontale représente la période du papillotement. (D'après Riva et al., Neurosci Lett, 2004. Avec l'autorisation de l'éditeur.)

Effet de la variation des paramètres du stimulus sur ΔF

Les papilles du chat et de l'homme ont fourni la plupart des données quant à la manière dont ΔF varie lorsque divers paramètres du stimulus sont modifiés. Celles-ci démontrent, entre autre, que ΔF dépend de la fréquence temporelle du papillotement (Falsini et al., 2002), du rapport des couleurs r — pour un stimulus chromatique de luminance rouge et verte modulé à 15 Hz, $r = R/(R + V)$ — et de l'état d'adaptation de la rétine à l'obscurité (fig. 3-39).

De plus, ΔF augmente linéairement en fonction de l'aire du champ stimulée (Riva et al., 2005), ce qui suggère la présence de propriétés de sommation spatiale semblables à la réponse évoquée par l'activité neurale (électrorétinogramme « pattern ») et dépend de l'endroit de la mesure à la papille pour un champ de papillotement donné (fig. 3-40) (Riva et al., 2005).

Dépendance de la réflectance de la papille et péripapille de l'activité neurale

L'imagerie des changements locaux de la réflectance de la papille et de la rétine péripapillaire est une technique récente (Crittin et Riva, 2004). La figure 3-41 représente une carte codée en couleurs du changement de la réflectance mesurée aux longueurs d'onde de 569 et 600 nm induite par un papillotement de lumière diffuse chez un sujet volontaire. Cette carte, qui indique une diminution de la réflectance plus marquée à 569 nm qu'à 600 nm, est la première démonstration de la possibilité d'imager les changements des propriétés optiques intrinsèques de la papille et de la région péripapillaire évoqués par une augmentation de l'activité neurale de la rétine. La diminution de la réflectance durant la stimulation (constante, d'environ dix secondes) est probablement due à une augmentation locale du volume de sang, interprétation en accord avec les mesures de volume par la FLD et confirmée par les études récentes sur le singe macaque (Hanazono et al., 2007).

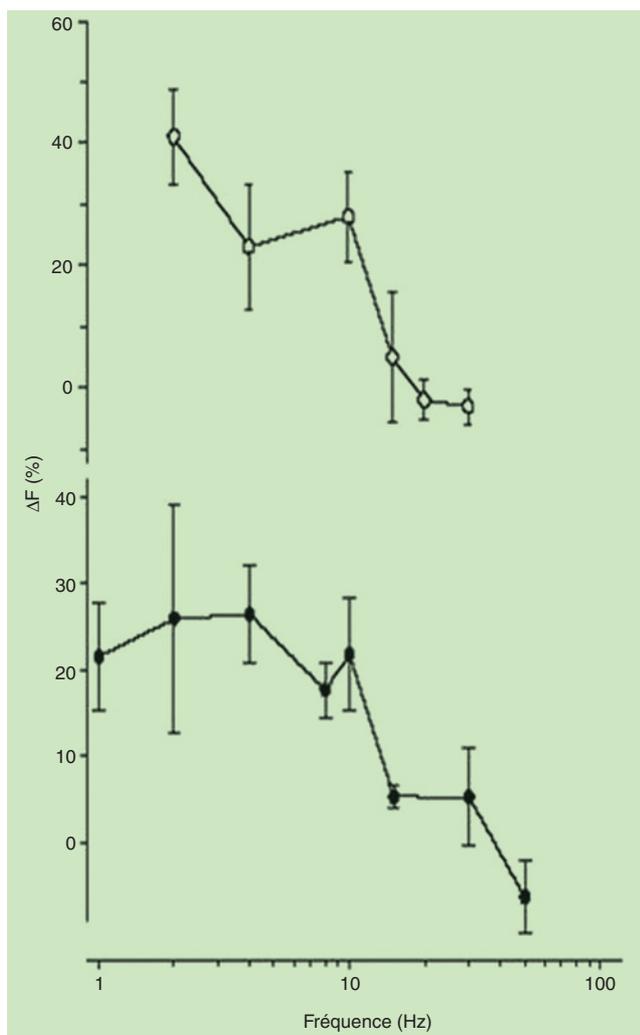


Fig. 3-39 – Effet de la fréquence sur ΔF mesurée à un site de la papille temporelle. **a.** En réponse à un papillotement d'équiluminance chromatique rouge-verte. **b.** En réponse à un papillotement de luminance verte couvrant un champ de 3° centré sur la fovéa. Valeurs moyennes ± 1 erreur standard de la moyenne. (D'après Riva et al., Prog Retin Eye Res, 2005. Avec l'autorisation de l'éditeur.)

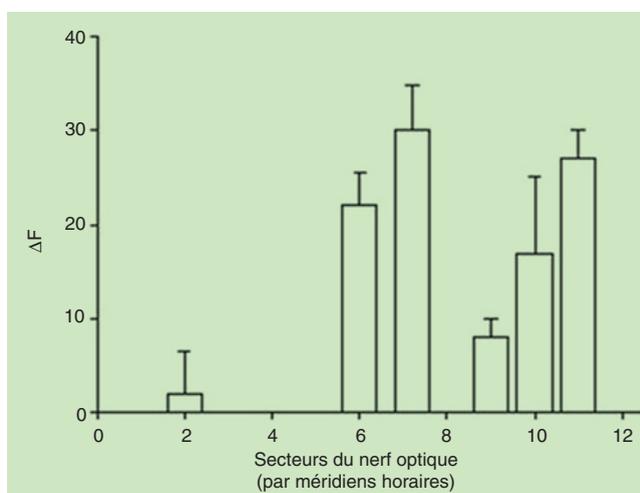


Fig. 3-40 – ΔF mesuré à différents sites de la papille chez un sujet en réponse à un papillotement de 4° , 4 Hz, centré sur la macula. Les heures de 6 à 12 définissent la région temporelle de la papille. Barre d'erreurs : ± 1 erreur standard de la moyenne. (D'après Riva et al., Prog Retin Eye Res, 2005. Avec l'autorisation de l'éditeur.)

COUPLAGES NEUROVASCULAIRE ET NEUROMÉTABOLIQUE

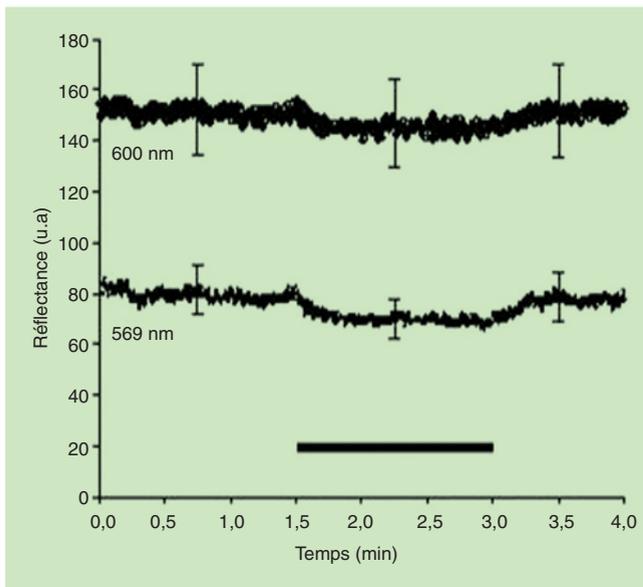
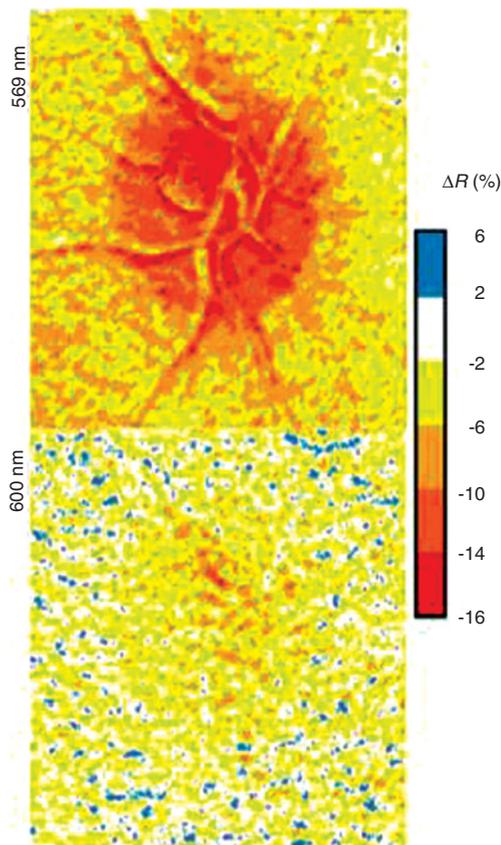


Fig. 3-41 – Carte des changements de réflectance aux longueurs d'onde de 569 nm et 600 nm en réponse à un papillotement de luminance (8 Hz). **a.** Chez un sujet normal. **b.** Décours temporel de réflectance moyennée sur une aire de 350 μm de diamètre de la région temporale du bord de la papille. La barre horizontale indique la période du papillotement. Le changement important de la réflectance le long de certains vaisseaux représente probablement une dilatation induite par la stimulation (u.a. : unités arbitraires). (D'après Crittin et Riva, *Neurosci Lett*, 2004. Avec l'autorisation de l'éditeur.)

Le couplage neurovasculaire, c'est-à-dire l'association entre ΔF et l'augmentation de l'activité neurale, a été évaluée par des mesures directes de l'activité neurale chez le chat (Riva et Buerk, 1998) et des mesures indirectes chez l'homme (Falsini et al., 2002 ; Riva et al., 2005). Chez ce dernier, les composantes harmoniques 1F et 2F de l'ERG au papillotement ont été déterminées simultanément avec le flux durant différentes stimulations. 1F a la même fréquence que le stimulus et reflète l'activité des cellules bipolaires et des photorécepteurs. 2F a une fréquence double de celle de la stimulation. Elle a son origine dans les couches internes de la rétine (Falsini et al., 1999).

Les mesures ont pu démontrer que ΔF et les composantes 1F et 2F de l'ERG sont corrélées d'une manière significative lorsqu'on varie :

- la fréquence temporelle d'un papillotement d'équivalence rouge-vert ;
- l'illuminance moyenne d'un papillotement de pure luminance ;
- le rapport de couleur, r , d'un papillotement hétérochromatique de luminances rouge et verte.

Dans le cas a), ΔF est corrélé avec 1F et 2F, c'est-à-dire avec l'activité de la rétine entière. Dans les cas b) et c), ΔF est corrélé seulement avec 2F, l'activité principalement de la rétine interne. Aucune corrélation n'a pu être établie entre ΔF et les composantes 1F ou 2F lors de la variation de la fréquence temporelle d'un papillotement de pure luminance (Falsini et al., 2002).

Ces résultats confirment l'hypothèse que le changement de flux sanguin du nerf optique, induit par une stimulation visuelle telle que le papillotement, est généralement couplé à l'activité neurale rétinienne, la vigueur de ce couplage dépendant du type de stimulation (Riva et al., 2005).

Contrairement aux nombreuses études effectuées au niveau du cerveau, celles consacrées au couplage neurométabolique dans les tissus nerveux de l'œil sont rares. Chez le chat, des mesures de la variation de PO_2 à la surface du bord de la papille montrent, le plus souvent, une diminution de PO_2 immédiatement après le début du stimulus visuel, atteignant un minimum environ deux minutes plus tard (Riva et al., 1991 ; Shonat, 1991 ; Ahmed et al., 1994 ; Buerk et Riva, 2002). Ces observations indiquent une augmentation de la consommation d' O_2 durant le papillotement (Buerk et Riva, 2002). La présence d'un couplage neurométabolique au niveau de la papille du cochon a été révélée par les mesures non invasives, par la technique de l'extinction de la phosphorescence par l' O_2 , des changements de la PO_2 intravasculaire en fonction de la fréquence du papillotement (Chamot, 2002 ; Ferrez et al., 2004).

FONCTION DE LA RÉPONSE HYPERHÉMIQUE

La fonction de cette hyperhémie doit encore être élucidée. On peut supposer que les hypothèses fournies à ce jour pour expliquer cette fonction au niveau cérébral peuvent être étendues aux tissus oculaires nerveux. Une discussion de ces hypothèses est au-delà du cadre de l'ouvrage. En bref, celles-ci incluent les processus suivants durant la stimulation (Heeger et Ress, 2002) :

- une augmentation du métabolisme du glucose, due à l'augmentation de l'activité synaptique ;

- une augmentation de l'approvisionnement en glucose, nécessaire aux astrocytes qui jouent un rôle crucial dans le recyclage de neurotransmetteurs ;

- une augmentation de l'approvisionnement en oxygène, nécessaire à l'activité accrue des neurones et des axones ;

- une production de NO consécutive à une cascade de signalisation, alimentée par la NADH cytosolique sous sa forme libre (Ido et al., 2004).

Il est clair qu'une compréhension précise du couplage neurovasculaire au niveau de l'œil exige l'obtention de données quantitatives sur les changements de l'énergie liée à l'activité électrique dans les cellules ganglionnaires et les axones, de la consommation de glucose et d'O₂, ainsi que du rapport hémoglobine oxygénée/dé-oxygénée (Riva et al., 2005).

MÉDIATEURS ET MODULATEURS DE L'HYPERHÉMIE FONCTIONNELLE

La détermination de la cascade des signaux biochimiques qui régissent la vasodilatation locale induite par l'activité neurale est de très grande importance pour saisir pleinement l'utilité potentielle de la réponse hyperhémique dans l'étude de la physiopathologie des maladies neuro-ophtalmiques, en particulier du glaucome. Dans ce but, de nombreuses études ont tenté d'identifier les médiateurs et modulateurs de l'hyperhémie fonctionnelle au niveau de la papille du nerf optique. Ainsi, il a été démontré qu'une augmentation du potassium extracellulaire (K⁺) est parallèle à celle du flux en réponse au papillotement (fig. 3-42) (Buerk et al., 1995). Bien qu'il soit connu que le K⁺ est un vasodilatateur puissant dans le système nerveux central (Haddy et Altura, 1982), les résultats obtenus jusqu'à ce jour ne fournissent pas la preuve directe de l'existence d'un lien causal entre les variations de concentration en K⁺ et celles du flux sanguin au niveau du nerf optique.

Le NO a été identifié comme neuromodulateur, plutôt que neuromédiateur, de la réponse fonctionnelle au niveau du cerveau

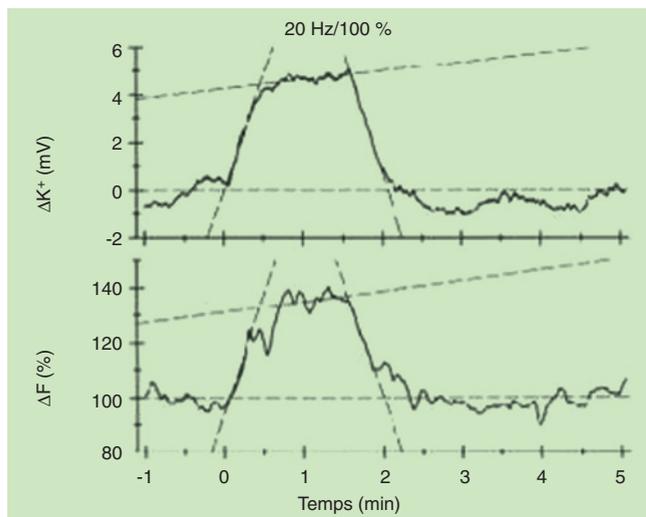


Fig. 3-42 – Mesure du changement du potentiel K⁺ (ΔK⁺) par microélectrode et du flux sanguin (ΔF) dans le nerf optique du chat en réponse à un papillotement sinusoïdal à 20 Hz (100 % modulation). Les taux des augmentations initiaux et diminutions après l'arrêt de la stimulation, ainsi que les tendances par rapport au temps durant la dernière minute de stimulation sont indiqués par des lignes discontinues. (D'après Buerk et al., Invest Ophthalmol Vis Sci, 1995. Avec l'autorisation de l'éditeur.)

(Lindauer et al., 1999). De même, les inhibiteurs de l'enzyme NO synthase (NOS) inhibent aussi la réponse hyperhémique au papillotement au niveau de la papille (fig. 3-43) (Buerk et al., 1996 ; Kondo et al., 1997) et de la rétine (Donati et al., 1995). Le NO pourrait exercer sa fonction, du moins en partie, en modulant l'activité cellulaire gliale de ces réponses vasomotrices (Metea et Newman, 2006).

D'autres substances semblent jouer un rôle important dans le mécanisme de la réponse hyperhémique, telles que la dopamine (Huemer et al., 2003), le lactate (Garhofer et al., 2003) et l'adénosine (Buerk et Riva, 2002). Les métabolites de l'acide arachidonique ainsi que des prostaglandines, relâchés par les cellules gliales entourant les artérols, pourraient aussi faciliter l'hyperhémie fonctionnelle de la rétine (Metea et Newman, 2006).

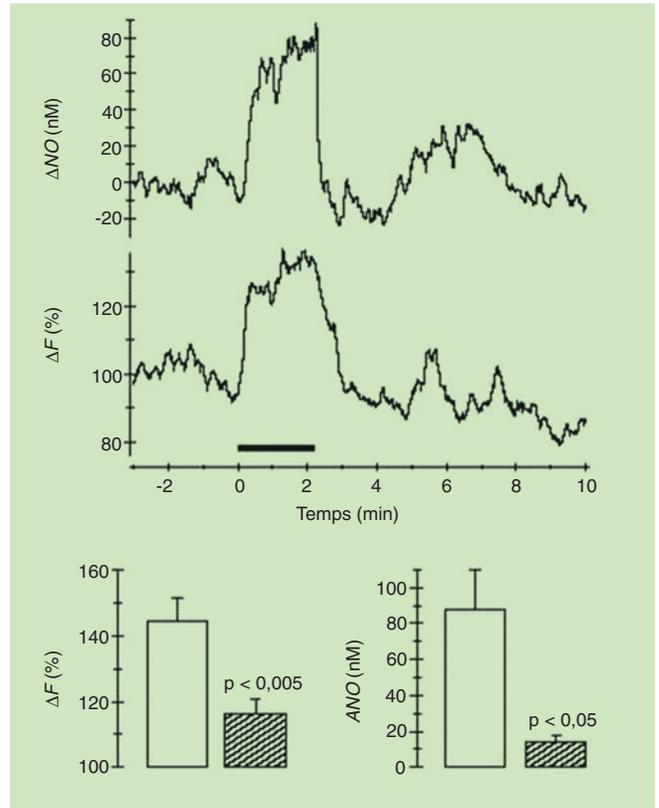


Fig. 3-43 – Effet des inhibiteurs de la NOS. a. Déroulement temporel du changement de la concentration du NO (au-dessus) et de ΔF au niveau de la papille du chat. Au temps t = 0, l'œil a été stimulé par un papillotement de luminance (15 Hz, 2 minutes, barre horizontale). b. Réponses moyennes ΔF et ΔNO pour les contrôles (rectangles ouverts) et après inhibition de la NOS (rectangles hachurés). Soit ΔF, soit ΔNO sont atténués d'une façon significative. (D'après Buerk et al., Microvasc Res, 1995. Avec l'autorisation de l'éditeur.)

FACTEURS SUSCEPTIBLES D'ALTÉRER L'HYPERHÉMIE FONCTIONNELLE

Encore moins étudiés que les mécanismes qui régissent le couplage neurovasculaire sont les effets d'interventions physiologiques et pharmacologiques ainsi que les conditions pathologiques sur l'hyperhémie fonctionnelle et sur les substances vasoactives médiatrices de cette hyperhémie. Des études ont toutefois documenté l'effet sur ΔF des changements de la pression de perfusion oculaire (Riva et al., 1996), de l'hyperglycémie (Garhofer et al., 2003 ; Dorner et al., 2004) et du sildenafil (Polak et al., 2003).

À RETENIR

- ✓ Le débit sanguin rétinien influence la PO_2 locale dans la rétine ainsi que l'apport des substrats métaboliques nécessaires pour entretenir les réactions métaboliques du tissu rétinien.
- ✓ Pour maintenir l'état énergétique par la formation d'ATP dans la rétine, un contrôle de l'activité des enzymes intervenant dans la glycolyse et le cycle de l'acide citrique, tout comme un apport en oxygène et en glucose approprié sont nécessaires.
- ✓ L'augmentation d'activité neuronale induite par le papillotement aboutit à une augmentation du diamètre des vaisseaux rétiens et des flux sanguins rétinien et du nerf optique.
- ✓ Le changement de flux sanguin du nerf optique, induit par une stimulation visuelle, est généralement couplé à l'activité neurale rétinienne ; la vigueur de ce couplage dépendant du type de stimulation.
- ✓ La fonction de la réponse neurovasculaire serait d'assurer l'approvisionnement en glucose et en oxygène, nécessaires à l'activité accrue des neurones et des axones, et la production de NO, consécutive à une cascade de signalisation, alimentée par la NADH.

MÉTABOLISME ET DÉBIT RÉTINIEN

C. Poitry-Yamate, P. Magistretti

MÉTABOLISME GLYCOLYTIQUE AU NIVEAU TISSULAIRE ET CELLULAIRE

L'importance du glucose et de son métabolisme provenant de la voie glycolytique au sein de la rétine des mammifères se voit confirmée par le taux élevé de glycolyse aérobie mesuré *in vitro* (forte capacité de consommation de l'oxygène) (Cohen et Noell, 1960 ; Ames et Nesbett, 1981), par sa sensibilité à l'acétate d'iode (Glaxmore, 1970 ; Babel et Stangos, 1973), par un effet Pasteur prononcé (inhibition de l'utilisation du glucose) (Futterman et Kinoshita, 1959 ; Cohen et Noell, 1960 ; Krebs, 1972 ; Racker, 1974) et par la production aérobie et anaérobie de lactate (Futterman et Kinoshita, 1959 ; Matchinsky, 1970 ; Winkler, 1981).

Comme toutes les parties du système nerveux central (SNC), la rétine adulte dépend d'un apport ininterrompu de glucose d'origine systémique. Dans des conditions physiologiques, il s'agit virtuellement de l'unique substrat subvenant aux intenses besoins énergétiques requis pour la fonction rétinienne, à savoir la capacité de répondre normalement et électriquement à la lumière et à la neurotransmission (Niemeyer, 1975 ; Ames et al., 1992). En tant que source additionnelle énergétique importante, le lactate généré par les voies de la glycolyse ou de la glycogénolyse au sein de la rétine a été récemment proposé (Poitry-Yamate et al., 1995). Cependant, son captage ainsi que sa métabolisation par les cellules rétiennes doivent encore être démontrés *in vivo*. Cette hypothèse appliquée au SNC a été largement discutée (Chih et al., 2001 ; Dienel et Hertz, 2001 ; Pellerin et Magistretti, 2003 ; Dienel, 2004 ; Gladden, 2004 ; Hyder et al., 2006 ; Schurr, 2006).

La répartition des enzymes clés du métabolisme du glucose, à travers les neuf couches nerveuses individuelles et rétiennes synaptiques, ainsi que la répartition des déshydrogénases de plusieurs étapes intermédiaires de la dégradation du glucose dans des coupes transversales de la rétine ont été documentées par des travaux histochimiques (Kuwabara et al., 1959 ; Kuwabara et Cogan, 1961 ; Lowry et al., 1961). Ces travaux représentent une première étape utile aux études métaboliques ultérieures analysant les capacités glycolytiques et oxydatives de ce tissu d'origine rétinienne. Pour la première fois, le rôle métabolique significatif des cellules gliales de Müller a été proposé, alors que l'opinion générale de l'époque ne leur attribuait qu'une fonction de structure de soutien inerte (Kuwabara et al., 1959 ; Kuwabara et Cogan, 1961). Des études métaboliques plus récentes ont démontré que les cellules de Müller

in situ ainsi que celles isolées de manière aiguë captent préférentiellement et massivement le glucose, puis le phosphorylent et le stockent en partie sous forme de glycogène (Poitry-Yamate et Tsacopoulos, 1991 ; Poitry-Yamate et Tsacopoulos, 1992). Une preuve supplémentaire venant confirmer cette découverte a été effectuée *in vivo* (Wilson, 2002). Les photorécepteurs des mammifères isolés de manière aiguë produisent du $^{14}CO_2$ à partir du ^{14}C (U)-glucose (Poitry-Yamate et al., 1995), alors que les segments externes des photorécepteurs produisent aussi bien du lactate à partir de glucose que du $^{14}CO_2$ à partir de ^{14}C (U)-glucose (Hsu et Molday, 1994). Ces auteurs ont interprété leurs résultats en indiquant que la glycolyse tout comme la voie des pentoses-phosphate contribuent au maintien de la fonction des photorécepteurs. Si nous considérons que seul un des six carbones du ^{14}C (U)-glucose est transformé en $^{14}CO_2$ via la voie des pentoses-phosphate et que les mitochondries des photorécepteurs sont très nombreuses, il semblerait que le $^{14}CO_2$ reflète le taux de respiration mitochondriale (Poitry-Yamate et al., 1995). Chez certaines espèces, les photorécepteurs n'expriment pas Gpi1, une enzyme catalysant la réaction d'isomérisation du glucose-6-phosphate en fructose-6-phosphate (Archer et al., 2004), ce qui place la voie des pentoses-phosphate comme l'unique possible en aval, avec un gain de deux molécules de NADPH servant potentiellement d'agent réducteur pour la réduction du rétinaldéhyde.

Dans des modèles de cellules isolées de manière aiguë ou intactes, un certain nombre d'études ont été menées sur le métabolisme du glucose au niveau cellulaire dans la rétine des vertébrés mammifères (Sperling et al., 1982 ; Poitry-Yamate et Tsacopoulos, 1991, 1992 ; Hsu et Molday, 1994 ; Nihira et al., 1995 ; Poitry-Yamate et al., 1995 ; Wilson, 2002). Parmi celles-ci, l'utilisation du modèle cellulaire constitué de cellules gliales de Müller encore attachées aux photorécepteurs (le complexe cellulaire, CC) a permis d'étudier non seulement le métabolisme du glucose mais également la compartimentation métabolique, et a fourni la démonstration quantitative d'un couplage métabolique entre les neurones et la glie. Ainsi, il a été démontré que les cellules gliales *transforment plutôt que transfèrent simplement le glucose*, substrat énergétique primaire, et fournissent aux neurones un métabolite dérivé de celui-ci (Poitry-Yamate et al., 1995 ; Tsacopoulos et Magistretti, 1996 ; Tsacopoulos et al., 1998).

Des modèles de cellules en culture — de cellules de Müller transformées de rat, de cellules de l'épithélium pigmentaire rétinien de l'être humain, de photorécepteurs transformés de souris ainsi que de cellules ganglionnaires maintenues dans des conditions de culture — ont tous mis en évidence une production de lactate, en aérobie et anaérobie, et en présence de 5 mM de glucose. Ce résultat n'est pas surprenant du point de vue métabolique, car les

cellules en culture sont majoritairement glycolytiques (Hertz, 2004). Cependant, la production de lactate par ces cellules ne varie pas de manière significative en ajoutant 10 mM de lactate (Winkler *et al.*, 2004). En général, la production de lactate et son relâchement dans l'espace extracellulaire, sous forme d'un anion lactate et d'un proton, génèrent un gradient de pH extracellulaire ; en fonction de la magnitude, de l'orientation et du décours temporel du gradient de pH extracellulaire, le lactate peut s'accumuler à l'extérieur de la cellule ou, alternativement, être capté par un transporteur de monocarboxylates dépendant des protons (Halestrap et Price, 1999). Dans ce contexte, il n'est pas surprenant de constater l'échec de l'étude dont le but était de déterminer si les neurones en culture avaient capté ou utilisé le lactate (Winkler *et al.*, 2004), puisque le pH de 10 mM de lactate avait été ajusté à 7,4.

L'un des défis actuels et futurs pour la recherche au niveau de la rétine consistera à déterminer *in vivo* :

- les types de cellules rétinienne captant et phosphorylant le glucose ainsi que le sort métabolique du glucose-6-phosphate (G6P) ;

- la répartition de l'utilisation du substrat énergétique ainsi que la division des tâches métaboliques entre les neurones rétinien et la glie (Poitry-Yamate et Tsacopoulos, 1992 ; Poitry-Yamate *et al.*, 1995).

SPÉCIALISATION BIOCHIMIQUE DES CELLULES GLIALES DANS LA RÉTINE

Les cellules radiaires gliales de Müller (également dénommées fibres radiaires ou cellules sous-tentaculaires d'Heinrich Müller) représentent le type cellulaire majeur au sein de la rétine des vertébrés. Structurellement, elles possèdent une forme allongée, sont orientées à la verticale par rapport aux couches de la rétine et en position parallèle les unes vis-à-vis des autres. Puisque les cellules de Müller s'étendent à travers les couches synaptiques et nucléaires de la rétine depuis l'intérieur vers l'extérieur des membranes limitantes, elles se trouvent intimement apposées à chaque type cellulaire nerveux (Polyak, 1941). En tant que couche cellulaire supplémentaire physique et fonctionnelle, la glie de Müller sert également à la diffusion de substances vers l'intérieur et l'extérieur de l'espace extracellulaire, du vitré et de l'espace sous-rétinien, ainsi qu'à l'approvisionnement vasculaire rétinien. Le fait que les transformations que subissent certaines molécules, telles que le glucose, ont lieu de manière prépondérante dans les cellules de Müller *in situ* (Kuwabara et Cogan, 1961) plaide en faveur de l'hypothèse de travail qui leur attribue un rôle majeur dans le métabolisme de la rétine et donc dans sa fonction. Néanmoins, il reste à démontrer *in vivo* cette spécialisation biochimique métabolique. De même, parler d'une spécialisation signifierait une capacité métabolique de la glie à subvenir aux besoins énergétiques des neurones et de leur proche environnement nerveux.

Une spécialisation biochimique fonctionnelle de la glie se fonde sur le fait que ces cellules constituent les uniques sites cellulaires possédant une activité :

- de la glutamine synthase, pour la synthèse (ATP-dépendante) et le relâchement de glutamine à partir du glutamate destiné à la resynthèse de neurotransmetteurs (cf. *infra*) (Derouiche et Rauen, 1995) ;

- de l'anhydrase carbonique, pour la conversion de l'eau, du carbone et du dioxyde de carbone en bicarbonate ;

- du contrôle du pH rétinien et des déplacements ioniques (Riepe et Norenburg, 1977 ; Linser *et al.*, 1984).

RÔLE DU GLYCOGÈNE

En tant que source endogène de glucose-6-phosphate, l'isoforme du glycogène du cerveau (BB) et son enzyme de dégradation, la phosphorylase du glycogène, sont exclusivement localisées dans le cytoplasme des cellules de Müller *in situ* chez une variété d'espèces de mammifères (Pfeiffer-Guglielmi *et al.*, 2004). Cette étude indique que les cellules de Müller peuvent mobiliser ce stock d'énergie, mais il demeure incertain *in vivo* si elles le font dans le but de subvenir à leurs propres besoins énergétiques (Poitry-Yamate et Tsacopoulos, 1992), ou en partie à ceux des neurones voisins sous forme de lactate généré par la glycogénolyse (Poitry-Yamate *et al.*, 1995). En effet, l'isoforme BB, identifiée par une méthode d'immunoréactivité de la phosphorylase du glycogène, a été localisée dans les cônes (cellules photoréceptrices) alors que l'isoforme des cellules musculaires est retrouvée dans les couches internes plexiformes synaptiques des rétines de primates (Nihira *et al.*, 1995). Par conséquent, bien que la présence d'un métabolisme du glycogène soit bien établie au sein des cellules gliales de Müller (Sarthy et Ripps, 2002), la fonction du glycogène dans ces cellules est encore loin d'être élucidée.

L'idée prédominante est que le glycogène joue un rôle de réservoir rétinien de glucides simples mobilisables en cas d'urgence et soutenant la fonction des neurones lorsque l'apport de glucose est compromis, par exemple lors d'une ischémie rétinienne (Wasilewa *et al.*, 1976). Cette idée va à l'encontre d'une autre qui admet que le glycogène des cellules de Müller est mobilisé en tant que réserve d'énergie directement accessible dans des conditions physiologiques normales. Le glycogène serait également modulé par des variations de l'illumination et, par conséquent, lié aux effets directs de l'altération de la fonction des photorécepteurs (Poitry-Yamate *et al.*, 1995 ; Coffe *et al.*, 2004). De plus, la glycogénolyse peut être stimulée au sein de la rétine à l'aide de neurotransmetteurs qui augmentent l'AMPc, tels que le peptide intestinal vasoactif (VIP), se trouvant à l'intérieur des cellules amacrines qui les relâchent (Schorderet *et al.*, 1984). Le glycogène est également localisé dans les neurones de la rétine de chat, provenant particulièrement de la voie conduite par les bâtonnets, dont les composants sont sélectivement sensibles à une hypoglycémie prolongée (Hirsch-Hoffmann et Niemyer, 1993 ; Rungger-Brandle *et al.*, 1996).

UTILISATION DU SUBSTRAT ÉNERGÉTIQUE ET ACTIVITÉ FONCTIONNELLE

Un apport continu de glucose d'origine systémique s'avère vital pour le maintien des fonctions de la rétine, mais ne signifie pas nécessairement que toutes les cellules rétinienne (neurones et glie) captent et métabolisent ce substrat énergétique, comme il était admis généralement. De plus, des questions hautement controversées demeurent à l'heure actuelle : Le glucose est-il capté d'une manière spécifique en fonction du type cellulaire dans le cerveau des mammifères ? Existe-t-il *in vivo* un partage de l'utilisation du substrat énergétique ainsi qu'une division des tâches métaboliques entre les neurones et la glie ? En d'autres termes : Est-ce que la glycolyse prédomine au sein d'un type cellulaire dans des conditions physiologiques ou dans une région du cerveau en particulier ? Est-ce que le métabolisme oxydatif du glucose se fait ailleurs ?

Ces propos sont illustrés par un débat actuel se déroulant au sein de la communauté neuroscientifique : est-ce que la production nette et le relâchement de lactate par les cellules gliales provenant du glucose/glycogène fournissent suffisamment de carburant pour les neurones activés *in vivo* ?

De la même manière, il a été déduit qu'un flux de lactate, allant de la glie vers les neurones, fournit le mécanisme de couplage entre des flux augmentés de carbone-glucose à l'intérieur de la voie glycolytique dans la glie, ainsi qu'à l'intérieur des voies oxydatives dans les neurones, sous forme de lactate, au cours de la transmission synaptique glutamatergique/excitatrice (Pellerin et Magistretti, 1994).

En effet, lors de la transmission synaptique, les neurones excitateurs relâchent du glutamate dans la fente synaptique (fig. 3-44). Une intense activité neuronale peut provoquer une forte augmentation (d'environ mille fois) de la concentration du glutamate dans la fente synaptique. Le glutamate agit sur les neurones postsynaptiques par l'intermédiaire des récepteurs-canaux spécifiques. Il est nécessaire d'évacuer rapidement l'excès de glutamate de la fente synaptique, afin d'interrompre la transmission synaptique. Pour ce faire, le système nerveux dispose de mécanismes performants. Le plus efficace est la prise rapide du glutamate par les astrocytes qui possèdent au niveau de leur membrane plasmique, surtout dans la partie située à proximité des synapses, de puissants transporteurs du glutamate. Ces transporteurs utilisent principalement l'énergie du gradient électrochimique du Na^+ . Au pH physiologique, le glutamate porte une charge négative. Une fois transporté dans l'astrocyte, il ne peut plus en ressortir. Le glutamate est transformé en glutamine par l'enzyme glutamine synthase (GS) présente de façon prépondérante dans les astrocytes. La glutamine, neutre, est relâchée dans l'espace extracellulaire. La majeure partie de la glutamine est captée par les neurones pour la formation du neurotransmetteur glutamate, le reste étant évacué dans le sang.

L'hypothèse dite de la « navette du lactate partant des astrocytes vers les neurones » (« astrocyte to neuron lactate shuttle hypothesis », abrégé en ANLSH) propose que l'action coordonnée des cellules gliales et des neurones quant au cycle glutamine/glutamate s'étend au métabolisme énergétique. Dans cette hypothèse, la forte consommation d'ATP nécessaire au recyclage du glutamate par les cellules gliales — activité des pompes Na^+/K^+ -ATPase qui rétablissent le gradient de sodium nécessaire à la capture du glutamate, conversion ATP-dépendante du glutamate en glutamine — serait couplée à un métabolisme glycolytique anaérobie élevé ayant pour produit final le lactate. Après efflux vers les neurones, le lactate y servirait de substrat énergétique, majeur ou alternatif, au métabolisme oxydatif.

Une grande partie de l'évidence quantitative expérimentale établissant que les cellules gliales peuvent approvisionner les neurones en substrat métabolique a été initialement rapportée au sein de

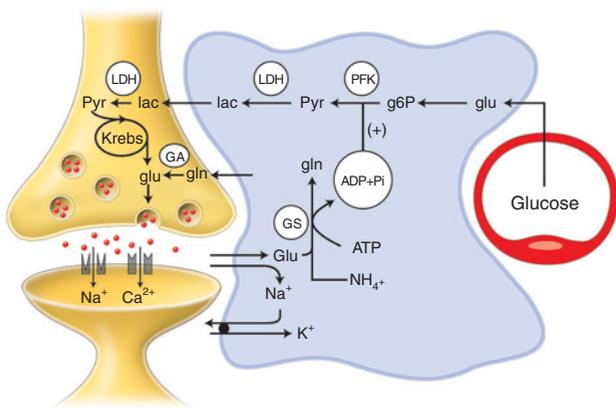


Fig. 3-44 – Cycle de la libération et du recaptage du glutamate dans la transmission synaptique couplée à un astrocyte. glu, glutamate ; gln, glutamine ; GS, glutamine synthase ; GA, glutaminase ; PFK, phosphofructokinase ; LDH, lactate déshydrogénase.

la rétine tout d'abord chez le faux bourdon, *Apis mellifera*, puis, peu de temps après, chez le cobaye (Poitry-Yamate, 1994 ; Tsacopoulos et al., 1994).

L'éclaircissement du débat actuel autour de l'hypothèse de l'ANLSH constitue une étape clé en ce qui concerne :

- la compréhension de la régulation du métabolisme énergétique rétinien et cérébral lors de l'activité neuronale ;
- l'interprétation des images obtenues par des méthodes de tomographie à émission de positrons (TEP) et d'imagerie à résonance magnétique nucléaire (IRM), aussi bien pour la médecine clinique que pour les neurosciences fondamentales.

La compréhension des mécanismes impliqués comprend la détermination *in vivo* des cellules productrices de lactate et l'identification du type de cellules — glie ou neurones — qui le consomment, ainsi que la quantification de la production et de la dégradation du lactate (Pellerin et Magistretti, 2003 ; Hertz, 2004 ; Hyder et al., 2006).

Fondée sur le modèle du SNC par son organisation laminaire du métabolisme et du débit sanguin, la rétine présente, de par sa structure, des caractéristiques favorables à l'étude de la compartimentation. Cependant, la rétine possède deux barrières, les cellules endothéliales des capillaires rétiens qui forment la barrière hémato-rétinienne (BHR) interne et l'épithélium pigmentaire rétinien qui constitue la BHR externe située entre les photorécepteurs et la choroïde. Par conséquent, l'expression et la distribution de leurs transporteurs de glucose (Kumagai, 1999) et la glycolyse vont inévitablement déterminer si l'une ou, alternativement, les deux barrières constituent l'étape déterminante de l'apport de glucose au sein de la neurorétine.

COMPARTIMENTATION DU PYRUVATE/LACTATE ET DU GLYCOGÈNE/GLUCOSE SANGUINS

Une propriété particulière et caractéristique de la rétine des mammifères est la production endogène importante de lactate aussi bien en présence qu'en absence d'oxygène (Krebs, 1972). Bien que la production de lactate soit normale au niveau du tissu rétinien (Winkler, 1989) et qu'elle puisse remplacer de manière efficace le glucose dans une solution de Ringer oxygénée — en maintenant le métabolisme oxydatif de la rétine et la fonction des photorécepteurs (Winkler, 1981) — ce n'est qu'au milieu des années quatre-vingt-dix qu'une compartimentation du lactate et le rôle de celle-ci ont pu être mis en évidence au niveau cellulaire.

Par ailleurs, le glycogène, aussi compartimenté dans la rétine et localisé dans la glie, est mobilisé suite à une altération de la fonction des photorécepteurs dans la voie glycogénolytique, aboutissant à la formation du lactate glial, relâché à son tour dans l'espace extracellulaire (Poitry-Yamate et Tsacopoulos, 1992 ; Poitry-Yamate et al., 1995).

MODÈLES EXPÉRIMENTAUX *IN VITRO* ET *IN VIVO*

In vitro

Une grande partie des preuves que les cellules gliales fournissent aux neurones un substrat métabolique énergétique dans tout le système nerveux central fut rapportée pour la première fois au niveau de la rétine du faux-bourdon, *Apis mellifera* (Evêquoz et al., 1983 ; Dimitracos et Tsacopoulos, 1985 ; Tsacopoulos et al., 1987, 1988, 1994, 1997 ; Tsacopoulos et Magistretti, 1996) (fig. 3-45a).

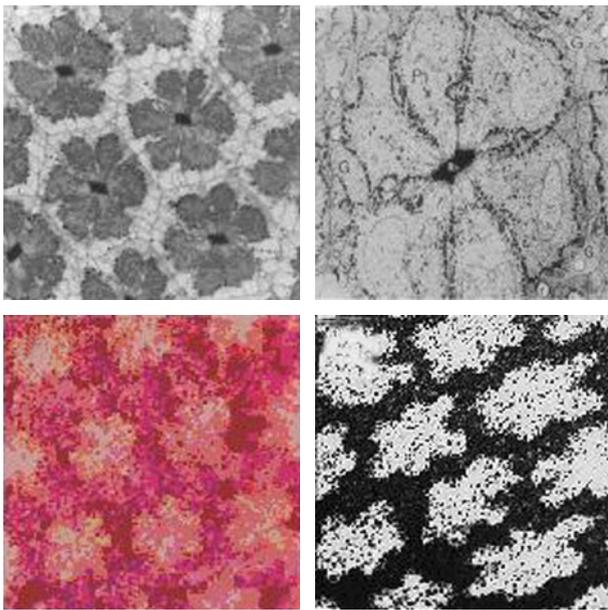


Fig. 3-45 – Structure fine de la rétine du faux-bourdon, *Apis mellifera*. **a.** La rétine coupée perpendiculairement aux facettes cornéennes montrant les rosettes (en gris foncé) constituées chacune de six photorécepteurs. Chaque rosette est entourée par de nombreuses cellules gliales (en gris clair), chacune étant délimitée par un espace extracellulaire étroit. **b.** Localisation des mitochondries (particules noires) dans les photorécepteurs d'une rosette. **c.** Compartimentation du glycogène au sein de la glie révélée par coloration rose selon la méthode APS (acide périodique-Schiff). **d.** Autoradiographie au microscope à haute résolution de l'emplacement du ^3H -2DG-6-phosphate et donc de la localisation cellulaire du flux de glucose dans la rétine. L'orientation de la coupe est la même que celle qui se trouve en a et montre que seule la glie transporte et phosphoryle le glucose. Dans cette figure, les grains noirs autour des rosettes correspondent au ^3H -2DG-6-phosphate comme vérifié par HPLC. (D'après Tsacopoulos et al., Proc Natl Acad Sci USA, 1988. Avec l'autorisation de l'éditeur.)

Comme l'illustre la figure 3-45b, les photorécepteurs, riches en mitochondries et pauvres en glycogène, sont assemblés sous forme de rosettes, et les mitochondries sont localisées à proximité de la membrane cytoplasmique face aux cellules gliales adjacentes. Par opposition, les cellules gliales adjacentes contiennent peu de mitochondries et de grandes quantités de particules de glycogène β (fig. 3-45c), ce qui suggère que le métabolisme oxydatif est largement limité aux neurones photorécepteurs.

Ce modèle du SNC a conduit à des essais expérimentaux exhaustifs et à une première formulation de l'hypothèse de base postulant que les cellules gliales *transforment plutôt que transfèrent* simplement le glucose et qu'elles fournissent aux neurones (les photorécepteurs) un métabolite dérivé du glucose.

Les autoradiographies au microscope à haute résolution de coupes de rétine de faux bourdons exposées au 2DG tritié demeurent encore la plus claire démonstration que le flux de glucose dans la voie de la glycolyse au sein d'un tissu nerveux se déroule de façon prédominante dans les cellules gliales. Les grains noirs illustrés dans la figure 3-45d correspondent au ^3H -2DG-6-phosphate comme vérifié par HPLC.

En absence de substrat métabolique, une tranche de rétine consomme jusqu'à $70 \mu\text{l}$ d' O_2 par ml de tissu par minute suite à une stimulation lumineuse pendant au moins deux heures. Après deux heures de stimulation répétitive avec des flashes lumineux, la concentration de glycogène diminue de manière significative de

30 % ou de 15 mg par ml de tissu, valeur compatible avec les besoins en glucides des photorécepteurs, équivalente à 10 mg de glycogène par ml de tissu.

Ces résultats plaident en faveur de l'hypothèse en cours stipulant que le glycogène dans la glie est mobilisé et qu'un substrat généré en aval du G6P est transféré depuis la glie jusqu'aux photorécepteurs afin de maintenir leur respiration.

Schéma global pour la compartimentation et le trafic métaboliques dans la rétine du faux bourdon

Les cellules gliales de la rétine du faux bourdon transforment le glucose en un substrat combustible absorbé et utilisé par les photorécepteurs, l'alanine. Les photorécepteurs consomment aussi bien l'alanine fournie par la glie (par déamination en pyruvate et NH_4^+) que la proline exogène.

L'alanine est produite aussi bien à partir du glucose exogène radiomarké que du glycogène, mais l'alanine produite à partir du glucose exogène est relâchée plus rapidement dans l'espace extracellulaire pour être ensuite transportée et métabolisée dans les photorécepteurs.

L'ammoniaque (NH_4^+) et le glutamate, produits et relâchés par les photorécepteurs d'une manière dépendante de stimuli, contribuent à la biosynthèse de l'alanine dans la glie. Le NH_4^+ et le glutamate sont en effet transportés dans la glie et une augmentation transitoire de la concentration intragliale de NH_4^+ ou de glutamate entraîne une augmentation nette du niveau des dinucléotides nicotinamide adénine réduits (NAD (P) H). Dans ce sens, l'application de NH_4^+ a provoqué une acidification du pH intracellulaire des photorécepteurs et une augmentation jusqu'à 100 % de la fluorescence du NAD (P) H cytosolique (fig. 3-46). Des enregistrements biochimiques ont indiqué que ce processus était lié à l'activation de la glycolyse au sein de la glie par l'action directe du NH_4^+ et du glutamate sur deux réactions enzymatiques : les réactions catalysées par la phosphofructokinase et celles qui le sont par la glutamate déshydrogénase.

L'effet global du NH_4^+ sur le métabolisme glial est d'augmenter la production et le relâchement d'alanine, celui du glutamate étant d'ajuster sa production aux besoins métaboliques des photorécepteurs.

Dans ce modèle, le NH_4^+ et le glutamate relâchés par les photorécepteurs retournent vers les cellules gliales non seulement pour la conservation du nitrogène mais également en tant que signaux d'information. Cette régulation étroite du couplage métabolique entre les neurones et les cellules gliales par l'intermédiaire de signaux chimiques transforme le simple approvisionnement des neurones par la glie en une véritable fonction plutôt qu'en un processus passif.

In vivo

Le modèle du métabolisme et de la fonction de la rétine interne et externe le mieux décrit *in vivo* est celui du chat, suivi par celui du lapin. Chez le chat, les effets des modifications contrôlées par étapes et transitoires de l'apport artériel de glucose sur les fonctions rétinienne et du nerf optique à de multiples niveaux du traitement de l'information de la rétine ont été quantifiés — signaux électriques évoqués par la lumière de l'onde b de l'ERG et potentiels du champ rétinien de polarité négative indépendant de la lumière — dans les yeux énucléés de chat perfusés (Niemeyer et Steinberg, 1984 ; Macaluso et al., 1992 ; Niemeyer, 1997). Ces observations ont été également vérifiées *in vivo* sur des chats anesthésiés en ajustant le taux de glucose systémique (Hirsch-Hoffmann et Niemeyer, 1993 ; Niemeyer, 1997).

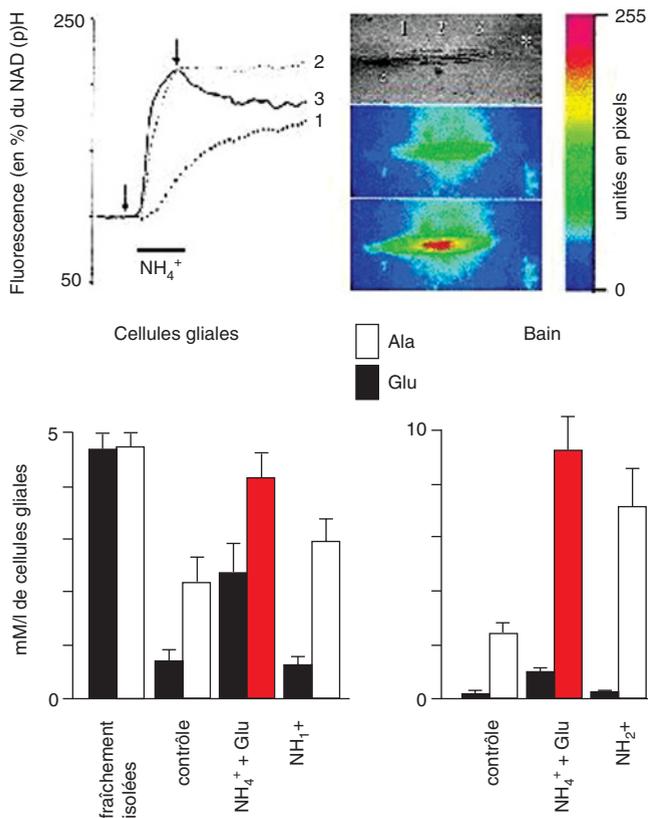


Fig. 3-46 – Le NH₄⁺ et le glutamate relâchés par les neurones constituent des signaux modifiant le métabolisme dans la glie. a. La modulation de la fluorescence du NADH, qui reflète une activation de la glycolyse dans la glie, est liée aux micro-injections focales de NH₄⁺. La séquence des trois images superposées montre, du haut vers le bas : la préparation de la glie fraîchement isolée de la rétine du faux-bourdon ; la fluorescence basale du NADH ; la fluorescence maximale dans le rouge suite à l'application du NH₄⁺. Une cinétique plus rapide et une intensité plus importante de cette fluorescence sont enregistrées près de la pointe du micro-injecteur (tracés 2 et 3). b. La concentration intragliale du glutamate et de l'alanine diminue au cours du temps dans une solution de Ringer (contrôle). Les barres en rose montrent que l'addition du glutamate et celle du NH₄⁺ ont comme effet significatif de provoquer une augmentation de la biosynthèse et du relâchement d'alanine par la glie par rapport aux conditions contrôles. (D'après Tsacopoulos et al., J Neurosci, 1997. Avec l'autorisation de l'éditeur.)

Les observations étudiées demeurent actuellement cliniquement et fondamentalement pertinentes dans la compréhension de la fonction rétinienne en relation avec son métabolisme :

- Des mesures électrophysiologiques de l'onde b de l'ERG, la réponse seuil scotopique (STR, Scotopique Threshold Response) et les potentiels d'action du nerf optique indiquent une sensibilité immédiate et réversible de la rétine interne à des modifications de l'apport de glucose s'étendant d'environ 1 à 10 mmol · l⁻¹ de glucose.

- Contrairement aux signaux évoqués par la lumière et conduits par les cônes, les signaux évoqués par la lumière et conduits par les bâtonnets augmentent ou diminuent parallèlement aux modifications du taux de glucose.

- L'insuline véhiculée par le sang amplifie la réduction de l'amplitude de l'onde b à de faibles concentrations de glucose (1-2 mmol · l⁻¹).

- Le glycogène est réparti dans les cellules gliales de Müller, les astrocytes périvasculaires, les cellules ganglionnaires, les cellules

amacrines « on-off » et les cellules bipolaires de la voie des bâtonnets, alors qu'il est totalement absent dans les photorécepteurs (cônes et bâtonnets) (Rungger-Brandle et al., 1996).

En utilisant des rétines de chat isolées et maintenues dans un appareil miniature de cœur-poumon (Ames et Nesbitt, 1981 ; Ames et al., 1992), l'étude de la relation existante entre le fonctionnement de la rétine et la réponse du métabolisme énergétique ont été étudiées. En fait, leur approche consistait en la caractérisation des besoins énergétiques pour le fonctionnement rétinien en mesurant la production de lactate rétinien et la consommation d'oxygène (Ames et al., 1992).

Finalement, l'étude de la distribution et de la consommation d'oxygène à travers la rétine interne et externe chez des chats anesthésiés, dans des conditions de normoxie et d'hypoxie systémiques, ainsi que l'étude des modifications du pH rétinien au cours de l'hypoxie, de l'hyperglycémie et de la glycolyse anaérobie (Linsenmeier et Braun, 1992 ; Padnick-Silver et Linsenmeier, 2002) fournissent des indications importantes sur le statut métabolique de la rétine dans ces conditions.

En complément aux mesures du débit à l'aide d'un laser-Doppler (Riva et al., 1990, 1991) et à celles de l'oxygène par l'intermédiaire d'électrodes chez des animaux anesthésiés (Pournaras et al., 1989 ; Petropoulos et Pournaras, 2005), des développements récents et prometteurs utilisant la méthode d'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf) dépendante du rapport sang-oxygène et des produits de contraste intravasculaires dans l'œil intact chez le chat (Duong et al., 2002 ; Shen et al., 2006), tiennent une place importante dans la visualisation non invasive et en temps réel de la fonction de la rétine, de sa structure, du flux sanguin et de l'oxygénation dans des conditions normales et pathologiques, par exemple dans la rétinopathie diabétique. De multiples mécanismes de contraste d'IRMf permettent actuellement une visualisation laminaire spatiale de la rétine, correspondant à la rétine interne et externe ainsi qu'à la microvasculature de la choroïde (Cheng et al., 2006).

INTERACTION MÉTABOLIQUE ENTRE PHOTORÉCEPTEURS ET CELLULES DE MÜLLER

Est-il possible de généraliser chez les mammifères les résultats expérimentaux obtenus dans la rétine d'insectes ? Cette question a été explorée et testée de manière rigoureuse dans la rétine du cobaye, chez lequel des résultats expérimentaux similaires soutiennent le concept d'une compartimentation métabolique.

Le développement du complexe cellulaire (CC) rétinien des cellules de Müller encore attachées physiquement aux photorécepteurs (fig. 3-47) et à leurs composants cellulaires s'est révélé d'une importance particulière afin de tester cette hypothèse, dans le but de quantifier biochimiquement :

- le devenir métabolique du glucose radiomarqué à travers la voie glycolytique et le cycle de Krebs dans ces trois modèles cellulaires ;

- le transfert extracellulaire du substrat énergétique glial et son captage par les photorécepteurs (Poitry-Yamate et al., 1995).

Un certain nombre de conclusions ont été tirées à partir de cette étude :

- Les cellules gliales de Müller produisent du lactate massivement à partir du glucose radiomarqué, dont la plupart a été retrouvé dans l'espace extracellulaire, c'est-à-dire dans la solution physiologique baignant les cellules de Müller.

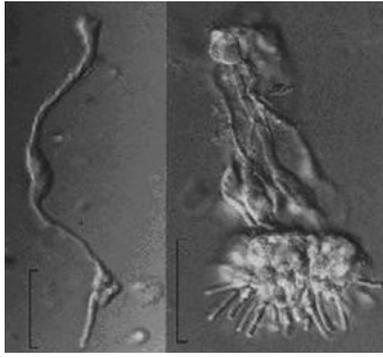


Fig. 3-47 – Interaction métabolique entre neurones et cellules gliales : modèle du système nerveux central chez le mammifère.
 Les cellules gliales de Müller sont encore liées aux photorécepteurs (population de type unique ou multiple), après leur isolation enzymatique et mécanique de manière aiguë du cobaye. La beauté de ce modèle réside dans le maintien de la morphologie et de la polarité cellulaires permettant le trafic des métabolites de la même manière qu'il se fait in situ entre ces deux types majeurs de cellules de la rétine. Les photorécepteurs sont les seuls composants cellulaires directement sensibles aux modifications lumineuses : dans l'obscurité, les photorécepteurs sont dépolarisés, relâchant par conséquent le neurotransmetteur excitateur glutamate et leur métabolisme se voit activé. D'un autre côté, la lumière diminue leur métabolisme. (D'après Poitry-Yamate et Tsacopoulos, *J Comp Neurol*, 1992, et Poitry-Yamate et al., *J Neurosci*, 1995. Avec l'autorisation des éditeurs.)

– La lumière et l'obscurité possèdent un effet différent sur la production, le relâchement et/ou le captage du lactate provenant du glucose/glycogène dans la glie de Müller :

- Dans le cas du CC adapté à la lumière, la quantité de lactate radiomarqué est beaucoup plus importante dans la solution contenant les cellules qu'à l'intérieur de celles-ci. Une interprétation possible de ce résultat serait que le lactate, produit à partir du ^{14}C -glucose exogène, est relâché plus rapidement que le lactate provenant du glycogène.
- Au contraire, lorsque le CC est maintenu dans l'obscurité, c'est-à-dire lorsque les photorécepteurs sont dépolarisés et que le neurotransmetteur glutamate est relâché, la quantité de lactate non radiomarqué augmente dans le bain des cellules. Une interprétation possible de ce résultat serait que le glycogène contenu dans les cellules de Müller est ensuite mobilisé afin de produire du lactate additionnel, et que le relâchement de ce lactate se voit augmenté pour subvenir aux besoins métaboliques accrus des photorécepteurs.

– Finalement, à partir de calculs numériques d'expériences d'inhibition compétitive et de mesures de la production de CO_2 (fig. 3-48), on a pu montrer que le lactate d'origine gliale est consommé de préférence par les photorécepteurs, même en présence de concentrations millimolaires de glucose.

Globalement, ce type de résultats illustre une compartimentation de la formation de substrats dans les cellules gliales et leur utilisation dans les neurones photorécepteurs. Cette compartimentation souligne le besoin d'un trafic continu de lactate de la glie vers les neurones. Au moins dans la rétine du cobaye, ce transfert pourrait être bénéfique pour les deux types cellulaires : la production prédominante et le relâchement du lactate par les cellules de Müller maintiendraient leur taux de glycolyse élevé en conservant la régénération de NAD^+ ; et le lactate relâché par les cellules de Müller constituerait un carburant additionnel et/ou alternatif approvisionnant à son tour le métabolisme oxydatif mitochondrial au sein des photorécepteurs, même en présence de concentrations physiologiques de glucose.

Schéma global pour la compartimentation et le trafic métaboliques dans la rétine de mammifères

Les résultats expérimentaux cités ci-dessus soutiennent l'hypothèse de base pour une compartimentation cellulaire de la formation de substrats — le lactate, à la différence de l'alanine chez le faux bourdon — dans les cellules gliales et de son utilisation au niveau des neurones photorécepteurs. Il s'agissait d'un résultat obtenu non seulement pour le lactate mais également pour la glutamine, dont les taux étaient altérés par des modifications de l'illumination. Cette compartimentation pourrait très bien souligner le besoin d'un trafic continu de métabolites et de substrats depuis la glie jusqu'aux neurones. Cependant, il ne faudrait pas oublier que les photorécepteurs du cobaye sont capables de capter et de phosphoryler le glucose (Poitry-Yamate et al., 1995). Néanmoins, lorsqu'ils sont en présence d'un seul ou de la combinaison des deux, le lactate s'avère le substrat de préférence, comme démontré par l'évaluation du $^{14}\text{CO}_2$ produit (fig. 3-48).

Le taux de radiomarquage en aval du ^{14}C -2DG-6-phosphate dans les cellules de Müller seules, au sein du complexe cellulaire, aussi bien dans des conditions d'illumination que d'obscurité et dans leurs solutions cellulaires correspondantes, indique que :

- les cellules de Müller seules métabolisent principalement le glucose en hydrates de carbone et, de façon prédominante, en lactate ;
- la présence de photorécepteurs, comme les cellules de Müller leur sont encore liées, modifie cette proportion en augmentant le taux de radiomarquage au niveau des acides aminés ;
- les cellules de Müller seules relâchent des intermédiaires d'hydrates de carbone, et la présence de photorécepteurs modifie soit la synthèse, soit le relâchement, soit le sort métabolique de ces intermédiaires ;

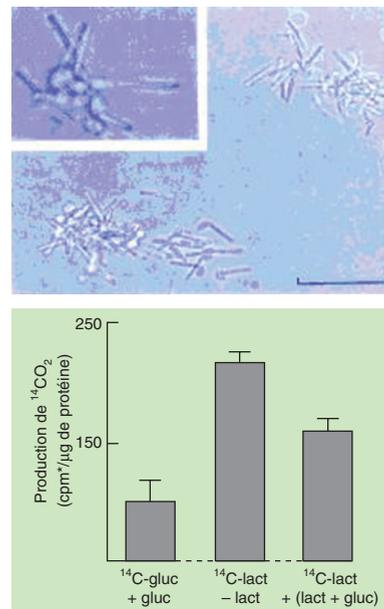


Fig. 3-48 – La production du $^{14}\text{CO}_2$ produit par les photorécepteurs révèle leur préférence de substrat énergétique. $^{14}\text{CO}_2$ produit par des photorécepteurs isolés de manière aiguë de cochon d'Inde à partir des trois combinaisons de substrats mentionnés. En présence de glucose exogène et de lactate endogène tissulaire, le lactate est le substrat préféré par les photorécepteurs pour maintenir leur métabolisme oxydatif. (D'après Poitry-Yamate et al., *J Neurosci*, 1995. Avec l'autorisation de l'éditeur.)

– le bilan quantitatif global du radiomarqueur indique, pour ces modèles, qu'en présence de photorécepteurs, une molécule doit obligatoirement être volatile, le plus probablement le $^{14}\text{CO}_2$.

En résumé, l'étude du métabolisme du glucose dans la neurorétine peut servir comme modèle important pour mieux comprendre le métabolisme énergétique au niveau cellulaire du cerveau. Dans la rétine, les neurones et la glie se répartissent les tâches métaboliques afin de garantir leur fonction. L'observation générale sur les substances relâchées par les neurones — constituant à la fois des signaux pour la glie et également des molécules et acides aminés destinés à être dégradés ou régulés —, souligne que les neurones et la glie agissent en synergie comme des partenaires métaboliques à tout moment pour assurer un bon fonctionnement tissulaire.

INTERACTION MÉTABOLIQUE ENTRE PHOTORÉCEPTEURS ET ÉPITHÉLIUM PIGMENTAIRE

L'épithélium pigmentaire rétinien fait partie de la barrière hémato-rétinienne externe, faisant face aux segments externes des photorécepteurs du côté apical membranaire, et à la membrane de Bruch du côté basolatéral. L'épithélium pigmentaire rétinien joue un rôle essentiel dans le maintien de l'excitabilité et de la sensibilité des photorécepteurs ainsi que dans la ré-isomérisation du all-*trans*-rétinal après absorption de photons (Strauss, 2005). Au niveau des segments externes des bâtonnets, le all-*trans*-rétinal est transformé en all-*trans*-rétinol par l'action d'une rétinol déshydrogénase en utilisant du NADPH. Le NADPH est reconstitué dans les segments externes des bâtonnets par la voie des pentoses-phosphate en utilisant des taux élevés de glucose fournis par les choriocapillaires. Le rétinol formé est transporté au niveau des cellules de l'épithélium pigmentaire rétinien où se déroule la régénération du 11-*cis*-rétinal.

La membrane apicale de l'épithélium pigmentaire rétinien est séparée de la neurorétine par l'espace sous-rétinien, compartiment extracellulaire entre la choroïde et la rétine permettant le passage d'intermédiaires métaboliques, d'ions et d'eau. La microcirculation choroïdienne est une source de glucose pour les segments externes des photorécepteurs. Cependant, il n'est actuellement pas clair si le glucose traverse l'épithélium pigmentaire rétinien au moyen des transporteurs du glucose GLUT1 et GLUT3 (Bergersen *et al.*, 1999) ou s'il est consommé puis transformé via la voie glycolytique en lactate pour son transfert ultérieur et, à un degré moindre, oxydé à travers le cycle de Krebs (Glocklin et Potts, 1965).

Il s'agit là d'un point important du fait que les cellules de l'épithélium pigmentaire rétinien dépendent du glucose qui constitue le substrat énergétique primaire (Wood *et al.*, 2004). L'expression du transporteur de monocarboxylates MCT3 du côté basolatéral de l'épithélium pigmentaire rétinien — pour l'efflux du lactate allant de l'épithélium pigmentaire rétinien vers la microcirculation choroïdienne — ainsi que l'expression de MCT1 du côté apical — pour le transport de lactate et d'eau depuis la rétine jusqu'à la choroïde (Halestrap et Price, 1999) — indiquent que le lactate n'est pas utilisé par les cellules de l'épithélium pigmentaire rétinien, du moins lorsque le glucose ne constitue pas un facteur limitant (Wood *et al.*, 2004).

Par conséquent, si les cellules de l'épithélium pigmentaire rétinien synthétisent puis relâchent *in vivo* du lactate dérivé du glucose, comme démontré au niveau des cellules de l'épithélium pigmentaire rétinien isolées (Glocklin et Potts, 1965) et de l'épithélium pigmentaire rétinien en culture (Winkler *et al.*, 2004), alors le lactate quittant l'œil — comme déterminé soit par le drainage veineux choroïdien, soit par les différences entre la veine choroïdienne et l'artère

fémorale (Wang *et al.*, 1997a) — provient d'une double contribution (neurorétine et épithélium pigmentaire rétinien).

Actuellement, le lactate provenant de ces deux sources n'a pas été quantifié, ni la contribution sur le taux de lactate qui sort des cellules et qui rentre dans la veine choroïdienne. Ces données manquantes doivent être prises en compte au moment d'évaluer de façon critique l'hypothèse ANLSH (cf. *supra*) postulant que la glycolyse aérobie au sein de la glie augmente en réponse à l'activation du neurotransmetteur glutamate et à l'oxydation du lactate d'origine glial par les neurones (Dienel et Cruz, 2004).

FACTEURS MÉTABOLIQUES DANS LA RÉGULATION DU DÉBIT SANGUIN RÉTINIEN

Dans une série de publications singulières dans le domaine de l'ophtalmologie au sujet des facteurs métaboliques impliqués dans la régulation du débit sanguin rétinien chez le singe et les porcs miniatures, Tsacopoulos proposa qu'une acidose extravasculaire et intrarétinienne représentait une étape clé dans le processus menant à la vasodilatation des artéioles rétiniennes, par l'intermédiaire soit d'une hypercapnie, soit d'une hypoxie ou d'une ischémie (Tsacopoulos *et al.*, 1973a, 1976a, 1976b ; Bardy et Tsacopoulos, 1978 ; Tsacopoulos, 1979).

Par ailleurs, il émit l'hypothèse que cette acidose entraînerait le relâchement d'une substance provenant des cellules gliales péri-artériolaires qui, à son tour, agirait au niveau des cellules musculaires lisses de la paroi artériolaire.

Son hypothèse de base formulant que le tonus artériolaire rétinien pourrait être contrôlé par des facteurs, comme le K^+ , le lactate, le NO ou les prostaglandines, relâchés à partir du tissu rétinien entourant les artéioles, fut testée sur des porcs miniatures (Pournaras *et al.*, 1978 ; Poitry-Yamate *et al.*, 1990 ; Brazitikos *et al.*, 1993 ; Donati *et al.*, 1995). Parmi ces facteurs, le lactate intrarétinien et le NO, pouvant être tous deux synthétisés à partir du glucose dans la glie de Müller, agissaient en tant que médiateurs soit de la vasodilatation induite par l'hypoxie aiguë (pour le lactate), soit du tonus basal des artéioles rétiniennes (pour le NO). Il est remarquable de constater que, contrairement à l'administration systémique, des micro-injections focales de L-lactate de pH tamponné à des valeurs faibles et neutres dans le vitré pré-rétinien au niveau de la paroi artériolaire ont induit une vasodilatation segmentaire « réversible » et stéréospécifique (Brazitikos *et al.*, 1993) ; cette constatation était en accord avec une activation présumée de la glycolyse anaérobie et avec la production de lactate qui, à son tour, pourrait être responsable de l'acidose intrarétinienne mesurée *in vivo* (Tsacopoulos, 1979).

Métabolisme rétinien et vasomotricité

La rétine des mammifères possède un taux inhabituellement élevé de glycolyse : environ 90 % du glucose total utilisé par la rétine est converti en lactate (Winkler, 1995b). De plus, 70 % de la consommation d' O_2 de la rétine est due à l'oxydation du glucose en CO_2 (Winkler, 1981).

Dans des conditions de normoglycémie, les cellules neuronales (photoréceptrices et ganglionnaires), les cellules gliales de Müller ainsi que les cellules épithéliales pigmentaires produisent du lactate en aérobie et anaérobie, et ceci à des taux linéaires ; ce processus a lieu même en présence d'une concentration de lactate de départ élevée. Le taux anaérobie est deux à trois fois plus important que le taux aérobie (Winkler *et al.*, 2004). Dans des conditions d'apport riche en énergie, le lactate extracellulaire entraîne une

augmentation du calcium au sein des péricytes par l'intermédiaire de l'endothélium et, de ce fait, une contraction des microvaisseaux. À l'opposé, dans des conditions d'hypoxie, les microvaisseaux se dilatent lors d'une exposition au lactate (Yamanishi et al., 2006). Cette double capacité vasoactive pourrait fournir un mécanisme efficace d'ajustement de la fonction microvasculaire aux besoins métaboliques locaux.

Le captage du lactate intraveineux ou intravitréen par les cellules endothéliales vasculaires ou les astrocytes (par des transporteurs de monocarboxylate) (Oldendorf, 1973 ; Poole et Halestrap, 1993 ; Gerhart et al., 1999 ; Pierre et Pellerin, 2005) est responsable d'une dilatation artériolaire rétinienne principalement par stimulation de la NO synthase (NOS) (Hein et al., 2006), puis par activation de guanylate cyclase soluble (GCs). La production de GMPc par la GCs déclenche l'ouverture des canaux K^+ , entraînant une vasodilatation.

Ces observations indiquent que le lactate peut être un médiateur soit en provoquant le relâchement de substances vasoactives par les cellules endothéliales (c'est-à-dire le NO), soit en interférant avec le métabolisme et le relâchement de substances vasoactives par les cellules entourant les artérioles (c'est-à-dire les astrocytes).

La régulation du flux sanguin implique des réponses vasculaires aux métabolites de l'acide arachidonique relâchés par les cellules gliales, et nécessite le maintien du couplage adéquat entre cellules neuronales et gliales (Metea et Newman, 2006).

Voie métabolique du relâchement du NO

Toute activité neuronale rétinienne induit une augmentation locale du métabolisme et du débit sanguin. L'augmentation du métabolisme résulte de l'intense activité synaptique. L'augmentation du débit est probablement couplée à l'augmentation du métabolisme local. Il semble que le NO fasse le lien entre le métabolisme rétinien local et la vasomotricité. La réaction du schéma présenté dans la figure 3-49 montre que la production de NO est très étroitement liée au métabolisme cellulaire et à celui des acides aminés.

En effet, pour produire une molécule de NO, il faut transformer une molécule d'arginine en citrulline. Cette transformation se fait

sous l'effet catalytique de l'enzyme NOS, dont l'activité dépend du potentiel d'oxydoréduction (redox) NADPH/NADP⁺. Le potentiel redox est maintenu par le métabolisme du glucose, notamment par le cycle des pentoses.

Le NO est généralement reconnu comme étant un facteur de relâchement dérivé de l'endothélium qui contrôlerait le tonus vasculaire. Cependant, il a été démontré que les cellules de Müller de la rétine de mammifères synthétisent de la L-arginine, le précurseur du NO, à partir du glucose tout comme les acides aminés fumarate et aspartate indispensables à la synthèse de l'arginine (Poitry-Yamate, 1994 ; Donati et al., 1995).

De plus, la NOS a été localisée au niveau des cellules de Müller en utilisant les méthodes histochimique NADH-diaphorase et immunocytochimique (Liepe et al., 1994 ; Kim et al., 1999) (cf. supra « II – Régulation du débit oculaire »).

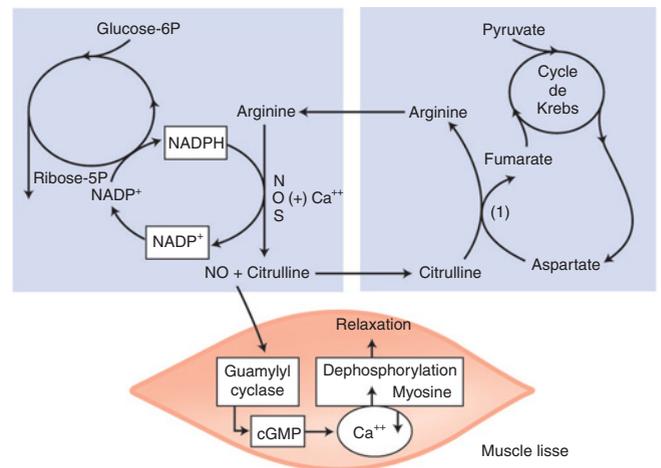


Fig. 3-49 – Voie métabolique de synthèse d'arginine, sous l'effet catalytique de l'enzyme NO synthase (NOS-I). Son activité dépend du potentiel redox NADPH/NADP, maintenu par le métabolisme du glucose, notamment par le cycle des pentoses.

À RETENIR

- ✓ Le glucose représente le métabolite énergétique principal afin de garantir le fonctionnement de la rétine, en particulier celui des photorécepteurs dont la consommation est prépondérante.
- ✓ Dans la chaîne des intervenants dans le métabolisme du glucose (lactate), la glie joue un rôle central actif dans l'élaboration de substrats énergétiques utilisables par les photorécepteurs.
- ✓ Un flux de lactate, allant de la glie vers les neurones, fournit le mécanisme de couplage entre des flux augmentés de carbone-glucose à l'intérieur de la voie glycolytique dans la glie, ainsi qu'à l'intérieur des voies oxydatives dans les neurones, au cours de la transmission synaptique glutamatergique/excitatrice.
- ✓ Un apport en oxygène et en glucose approprié est nécessaire pour maintenir des échanges métaboliques intervenant dans la glycolyse et le cycle de l'acide citrique. 70 % de la consommation d'O₂ de la rétine est due à l'oxydation du glucose en CO₂.
- ✓ L'augmentation du métabolisme rétinien est couplée à l'augmentation du débit rétinien, ce dernier étant modulé par la libération du NO neuronal. Le NO est libéré sous l'effet catalytique de l'enzyme NOS-I, dont l'activité dépend du potentiel redox NADPH/NADP, maintenu par le métabolisme du glucose, et la voie métabolique de synthèse de l'arginine.

APPROCHES POUR LA COMPRÉHENSION DE L'OXYGÉNATION RÉTINIENNE

Dans des conditions normales, l'O₂ est le facteur limitant du métabolisme rétinien. La vision est perdue chez des sujets humains après seulement cinq à dix secondes lorsque la pression intraoculaire (PIO) est augmentée à un niveau suffisant pour l'occlusion de toute la circulation oculaire, et ce temps peut être prolongé jusqu'à environ trente-cinq secondes si le sujet respire de l'O₂ 100 % à trois atmosphères avant l'occlusion (Carlisle *et al.*, 1964 ; Anderson *et al.*, 1965). Du point de vue clinique et expérimental, une occlusion de l'artère centrale de la rétine entraîne rapidement une perte de la fonction rétinienne et de la vision (Fujino et Hamasaki, 1965), qui serait liée au manque d'oxygène (Patz, 1955a ; Landers, 1978 ; Alder *et al.*, 1990 ; Braun et Linsenmeier, 1995).

L'oxygène est utilisé par les mitochondries, dont la distribution est importante pour la compréhension de la présence de régions à demande élevée d'O₂. Des mitochondries dans les cellules de l'épithélium pigmentaire rétinien consomment environ 20 % de l'O₂ par milligramme de protéine de l'O₂ total consommé par la rétine (Glocklin et Potts, 1965). Il n'existe pas de mitochondries dans les segments externes des photorécepteurs ni dans la couche nucléaire externe (CNE), mais les mitochondries s'accumulent dans les segments internes. Les cônes possèdent plus de mitochondries que les bâtonnets (Cohen, 1961 ; Hoang *et al.*, 2002), mais les mitochondries des cônes pourraient remplir une fonction optique au-delà de leur fonction métabolique. Il n'existe pas d'évidence en faveur d'une consommation d'O₂ plus marquée par les cônes que par les bâtonnets. Les mitochondries se situent aussi dans chaque sphérule des bâtonnets et dans chaque pédicule des cônes. Dans la rétine interne, les couches plexiformes possèdent des quantités de mitochondries plus importantes par rapport aux couches nucléaires (Kageyama et Wong-Riley, 1984).

La plupart des données sur la consommation d'O₂ (QO₂) proviennent d'animaux présentant une circulation rétinienne complète (holangiotique), incluant les primates, les chats, les porcs et les rats. D'autres animaux, comme les lapins et les cochons d'Inde, présentent une rétine interne quasi avasculaire, avec une PO₂ et une QO₂ basses (Cringle *et al.*, 1996 ; Yu et Cringle, 2004). Ce type de rétine interne dépend de manière plus marquée de la glycolyse (Lowry *et al.*, 1956 ; Ames *et al.*, 1992) et ne constitue donc pas un bon modèle pour la rétine humaine de ce point de vue.

L'approvisionnement en oxygène et la QO₂ des photorécepteurs humains sont assez similaires à celles des animaux avec des rétines holangiotiques. Plusieurs articles de revue sur des aspects approfondis de l'oxygénation rétinienne sont disponibles (Hogeboom van Buggenum *et al.*, 1996 ; Yu et Cringle, 2001 ; Wangsa-Wirawan et Linsenmeier, 2003).

L'utilisation de l'O₂ par la rétine a été étudiée de deux façons, pouvant s'appliquer aussi bien *in vivo* qu'*in vitro*.

La première est une application du principe de Fick, à savoir le calcul de la QO₂ fondé sur l'équilibre des masses sur la totalité du tissu. L'idée fondamentale est que l'O₂ utilisé par le tissu doit être égal à l'O₂ perdu dans le milieu de perfusion, que ce dernier soit du sang, *in vivo*, ou une solution, *in vitro*. Cette méthode n'est pas suffisante pour apporter des détails spatiaux en ce qui concerne la QO₂.

La deuxième manière est l'application de modèles mathématiques de diffusion aux mesures de la PO₂ effectuées au moyen de microélectrodes sensibles à l'O₂.

Consommation de l'oxygène fondée sur la notion d'équilibre des masses

Si nous mesurons la quantité de l'O₂ qui entre dans un tissu par le sang artériel et la quantité de l'O₂ qui sort de ce tissu par le sang veineux, la différence de ces quantités devrait correspondre à ce que le tissu utilise. L'O₂ qui entre est le débit sanguin multiplié par la concentration (ou saturation) artérielle de l'O₂ ; l'O₂ qui sort est le débit sanguin multiplié par la saturation veineuse. Ces paramètres définissent le principe de Fick :

$$QO_2 = F \cdot (SaO_2 - SvO_2) \quad (1)$$

où QO₂ est la consommation de l'O₂ (ml O₂ · 100 g⁻¹ · min⁻¹ ou des unités comparables de masse ou des moles d'O₂ par unité de poids en fonction du temps), F est le taux du débit sanguin volumétrique (ml · 100 g⁻¹ · min⁻¹), et SaO₂ et SvO₂ sont les saturations de l'O₂ dans le sang artériel et veineux, respectivement, souvent exprimées comme pourcentage d'un volume (ml d'O₂ pour 100 ml de sang).

Afin d'appliquer l'équation (1) sur la totalité de la rétine, il faut reconnaître qu'une partie de l'O₂ provient de la circulation rétinienne et une autre partie des choriocapillaires, de sorte que les valeurs du taux du débit sanguin rétinien et choroïdien et celles de la saturation rétinienne et choroïdienne sont nécessaires. Les taux du débit sanguin rétinien et choroïdien ne sont guère faciles à mesurer, raison pour laquelle la littérature contient une large gamme de valeurs. Une des difficultés est la conversion du débit sanguin exprimé en ml · min⁻¹ en débit par unité de poids de tissu exprimé en ml · 100 g⁻¹ · min⁻¹. Pour ce faire, il est nécessaire de connaître le poids du tissu approvisionné par la circulation. Dans des tissus avec une microvasculature uniforme, le poids total du tissu serait le dénominateur approprié, mais dans la rétine, la circulation rétinienne irrigue principalement la moitié interne de la rétine, de sorte que le poids du tissu à utiliser pour déterminer la QO₂ de la rétine interne (dénommée ici Q_{RI}) doit être environ la moitié du poids rétinien.

Compte tenu que la choroïde est largement responsable du métabolisme de la rétine externe, dénommée Q_{RE}, la moitié du poids rétinien est aussi approprié dans ce cas.

La saturation artérielle est relativement simple à obtenir. La saturation veineuse rétinienne peut être mesurée au moyen de techniques spectrométriques (Hickam *et al.*, 1963 ; Hickam et Frayser, 1966 ; Beach *et al.*, 1999 ; Schweitzer *et al.*, 1999 ; Harris *et al.*, 2003) ; cependant, pour la saturation veineuse choroïdienne, il est généralement nécessaire de drainer du sang depuis la choroïde. La SvO₂ s'élève normalement à environ 60 % (Harris *et al.*, 2003), compte tenu que la rétine extrait environ 8 vol % de l'O₂ de la circulation rétinienne et 0,5 à 1 vol % de la circulation choroïdienne (Alm et Bill, 1970 ; Wang *et al.*, 1997b).

Une technique similaire peut être utilisée *in vitro* : l'analyse « input-output » (Ames *et al.*, 1992) ou la méthode Warburg (Warburg *et al.*, 1924), qui détecte la disparition de l'O₂ ou l'apparition du CO₂ dans une chambre fermée qui contient une rétine (Medrano et Fox, 1995 ; Winkler, 1995a). La perte de l'O₂ dans la chambre doit être égale à la quantité utilisée par le tissu durant le temps de mesure, c'est-à-dire la QO₂ du tissu.

Consommation de l'oxygène fondée sur la théorie de diffusion

La localisation spatiale de différentes régions de la QO₂ rétinienne, ainsi que des valeurs de la Q_{RE} et de la Q_{RI}, ont été obtenues en

appliquant des modèles mathématiques sur les mesures de la PO₂ effectuées par des microélectrodes. Il est instructif de considérer le fondement de ces modèles.

L'oxygène est transféré par diffusion passive simple à travers le tissu nerveux, ce qui simplifie le problème par rapport aux situations où une diffusion facilitée, un transport actif, ou une convection doivent être considérés. En outre, l'O₂ passe à travers des membranes et des cellules ainsi qu'à travers l'espace extracellulaire, de sorte que la rétine est considérée comme un milieu homogène à travers lequel l'O₂ peut diffuser. Cette diffusion est plus simple que celle des ions, pour lesquels il faut mesurer également la quantité et la tortuosité de l'espace extracellulaire (Nicholson et Phillips, 1981 ; Padnick-Silver et Linsenmeier, 2002).

Néanmoins, il existe trois complications lors de l'analyse du transport de l'O₂ rétinien.

- La QO₂ doit être incluse dans les équations du transport de l'O₂ et, vu que la QO₂ ne devrait pas être uniforme à travers les couches rétinienne, des équations différentes doivent être utilisées pour les différentes couches.

- L'approvisionnement en O₂ fourni à la rétine interne provient des capillaires rétinien qui sont situés dans un tissu à géométrie tridimensionnelle complexe. Ceci enfreint la théorie du milieu homogène et rend la modélisation de la distribution de l'O₂ de la rétine interne difficile. Par conséquent, la plupart des analyses sont limitées à la rétine externe, qui ne possède pas de réseau vasculaire.

- Des valeurs sont nécessaires pour le coefficient de diffusion, D, et pour la solubilité de l'O₂, k ou α. Des informations concernant toute variation spatiale de ces paramètres sont également nécessaires.

Les considérations décrites ci-dessus conduisent à l'utilisation de la première loi de Fick pour traiter le sujet de la diffusion de l'O₂ :

$$d^2PO_2/dx^2 = QO_2/Dk \quad (2)$$

Cette équation est valable pour un état d'équilibre stable (dP/dt = 0). La fonction du temps ne sera pas développée ici, compte tenu du peu d'informations disponibles à ce jour sur la modélisation des conditions transitoires. L'équation (2) est valable pour une diffusion unidimensionnelle, où la direction x est la profondeur de la rétine, depuis la choroïde vers le corps vitré ou vice versa. Dans de nombreuses situations, la rétine peut être considérée comme uniforme dans des directions parallèles à la surface rétinienne, de sorte qu'une absence de gradients de diffusion est présumée dans ces directions (y et z). Mathématiquement, la rétine est donc considérée comme une couche tissulaire horizontale, la diffusion survenant perpendiculairement à cette couche. Bien que la rétine externe soit avasculaire, elle possède un système d'oxygénation de chaque côté de cette couche, qui est représenté par la circulation rétinienne et choroïdienne. Pour des raisons de modélisation, ces circulations représentent des structures frontières. Elles permettent plus particulièrement de définir la PO₂ au niveau des choriocapillaires, notée P_C (à x = 0), et la PO₂ au niveau du bord interne de la couche horizontale avasculaire décrite, notée P_L (à x = L).

Modélisation de la distribution de l'oxygène dans la rétine externe

La première analyse mathématique du transport de l'O₂ rétinien a résolu l'équation (2) et prédit les gradients de l'O₂ à travers la rétine externe (Dollery et al., 1969). Cependant, il n'existait pas de données pour valider ce modèle. Lors de l'obtention de ces paramètres, il était clair que l'équation (2) ne serait pas suffisante. Compte tenu que la QO₂ n'est pas uniforme, cette équation devrait être appliquée séparément aux couches présentant des QO₂ différentes.

Le modèle des trois couches a prouvé correspondre mieux aux données obtenues (Haugh et al., 1990) :

- la première (couche 1) représente les segments externes ;

- la deuxième (couche 2) représente les segments internes ;
- la troisième (couche 3) représente la couche nucléaire externe.

Pour la première et la troisième couche, QO₂ = 0 en raison de l'absence de mitochondries. L'équation de ces couches est donc réduite à la suivante :

$$d^2PO_2/dx^2 = 0 \quad (3)$$

L'équation (2) est utilisée pour la couche 2. Afin de résoudre ces équations, il est nécessaire d'imposer des conditions de continuité. Ceci veut dire que tout l'O₂ qui arrive au bord interne des segments externes doit apparaître également au niveau des segments internes, de sorte que la PO₂ doit être identique de chaque côté de la limite entre la couche 1 et 2, de même que le débit de l'O₂. Les mêmes conditions s'appliquent à la limite entre la couche 2 et 3 pour tout l'O₂ qui diffuse dans la direction opposée, c'est-à-dire depuis la circulation rétinienne, à travers la couche nucléaire externe et jusqu'au côté proximal des segments internes. La PO₂ et le débit doivent être également identiques de chaque côté de cette limite. Finalement, les équations pour les différentes couches peuvent être résolues en exprimant la PO₂ comme une fonction de x dans les trois couches (Haugh et al., 1990) :

$$P_1(x) = \alpha_1 x + \beta_1 \quad 0 \leq x \leq L_1 \quad (\text{Couche 1}) \quad (4)$$

$$P_2(x) = (Q_2O_2/2Dk)x^2 + \alpha_2 x + \beta_2 \quad L_1 \leq x \leq L_2 \quad (\text{Couche 2}) \quad (5)$$

$$P_3(x) = \alpha_3 x + \beta_3 \quad L_2 \leq x \leq L \quad (\text{Couche 3}) \quad (6)$$

Dans ces équations, les α_i et β_i sont des constantes qui résultent de l'application des conditions des limites entre les couches, et la Q₂O₂ est la QO₂ de la couche 2. Ce modèle et ses paramètres sont indiqués sur la figure 3-50.

La théorie prévoit que P devrait être une fonction linéaire de x dans les couches 1 et 3, et une fonction quadratique de x dans la couche 2. Les résultats obtenus ont confirmé ce modèle, comme il sera démontré plus bas. Vu que les QO₂/Dk, L₁ et L₂ sont les seuls paramètres inconnus dans ces équations, l'application de ces modèles aux données permet l'extraction de la QO₂/Dk dans différentes conditions. Dès lors, l'obtention de la QO₂ repose sur la

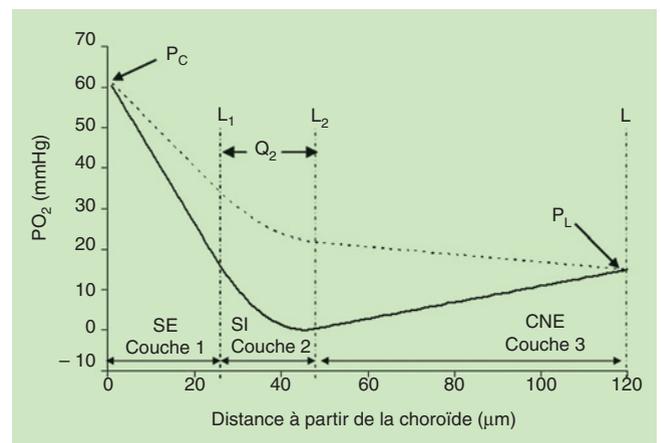


Fig. 3-50 – **Modèle mathématique de la diffusion et de la consommation d'oxygène dans la rétine externe.** Les paramètres de ce modèle sont indiqués (P_C, P_L, L₁, L₂, L et Q₂). La courbe (ligne continue) est une simulation d'un gradient d'oxygène typique dans la rétine d'un chat adaptée à l'obscurité, dans laquelle la Q_{RE} est de 4,5 ml · 100 g⁻¹ · min⁻¹. La courbe pointillée est une simulation pour l'adaptation à la lumière dans laquelle tous les paramètres sont les mêmes sauf la Q_{RE}, qui est la moitié de la valeur correspondant à l'adaptation à l'obscurité. SE, segments externes ; SI, segments internes ; CNE, couche nucléaire externe.

connaissance des valeurs de D, coefficient de diffusion, et k, solubilité de l'O₂.

Des mesures de D dans la rétine fournissent la valeur $1,97 \cdot 10^{-5} \text{ cm}^2 \cdot \text{s}^{-1}$ (71 % de la valeur dans l'eau) et montrent que D est indépendant de la localisation (Roh et al., 1990). Puisque la valeur de k n'a pas été mesurée dans la rétine, nous utilisons une valeur similaire à celle du sang et du cerveau : $2,4 \cdot 10^{-5} \text{ ml O}_2 \cdot \text{ml de tissu}^{-1} \cdot \text{mm Hg}^{-1}$ (Linsenmeier et Braun, 1992). Les erreurs du calcul de D et k ne seraient pas suffisamment grandes pour introduire une erreur significative dans les valeurs obtenues de la QO₂ et, dans tous les cas, seraient des erreurs systématiques qui n'affecteraient pas les comparaisons entre les diverses conditions.

Application des modèles de diffusion aux gradients de l'oxygène

Les premières mesures de la PO₂ intrarétinienne comme fonction de la distance (gradients d'O₂) ont été effectuées chez le chat (Alder et al., 1983). D'autres auteurs (Linsenmeier, 1986) ont effectué des mesures similaires et ont appliqué un modèle de deux couches au gradient à travers la rétine externe, rapidement remplacé par le modèle de trois couches décrit ci-dessus. Les travaux consécutifs de tous les investigateurs ont utilisé ce modèle ou des variations de ce dernier. La forme caractéristique de ce gradient est suffisante pour déterminer quand l'électrode a atteint la choroïde, puisque la PO₂ atteint un plateau. Cependant, la localisation des limites de la rétine peut être déterminée de manière plus définitive par l'enregistrement du potentiel extracellulaire par un deuxième canal de la microélectrode. La figure 3-51 illustre un gradient à travers la rétine d'un chat adapté à l'obscurité, obtenu en retirant l'électrode de 2 µm par seconde depuis la choroïde vers le corps vitré. Une représentation schématique de la rétine y est ajoutée. Même si le gradient ne correspond pas exactement au modèle, il est évident que les prédictions principales sont confirmées. Le gradient est linéaire à travers les segments externes (couche 1) et la couche nucléaire externe (couche 3), curviligne autour des segments internes (couche 2). Il était tout d'abord étonnant que la PO₂ soit si basse dans la couche des segments internes, même si Dollery et al. (Dollery et al., 1969) l'avaient prévu lors de leurs premières estimations. La valeur moyenne dans une série d'expériences chez le chat était de 5 mm Hg (Linsenmeier et Braun, 1992), mais la valeur minimum était souvent impossible à distinguer du zéro dans l'obscurité.

L'ajustement de ce modèle aux gradients de PO₂ du chat et du singe par la méthode des moindres carrés a permis l'extraction de la QO₂. La valeur de la Q₂O₂ est très élevée, plus de 20 ml O₂ · 100 g⁻¹ · min⁻¹ dans la rétine du chat adapté à l'obscurité (Linsenmeier et Braun, 1992). Le modèle peut correspondre aux données même lorsque le gradient est quelque peu altéré, probablement quand l'électrode déforme ou tire la rétine lorsqu'elle est retirée. En raison de la possibilité de déformation, la Q₂O₂ n'est généralement pas rapportée. L'épaisseur de la couche des segments internes, L₂-L₁, est d'environ 25 µm mais, en cas d'altération du gradient, la région qui consomme apparaît plus grande (L₂-L₁ plus large). Quand l'épaisseur L₂-L₁ est plus élevée, la Q₂O₂ est généralement plus basse, de sorte que le produit Q₂O₂ · (L₂-L₁), qui est la QO₂ des segments internes par unité de surface de rétine, est relativement stable. Comme nous voulons que les unités de la QO₂ soient appropriées, nous adaptons cette équation en la divisant par l'épaisseur de la rétine externe, L, produisant une valeur de la QO₂ moyenne de la rétine externe, notée Q_M ou Q_{RE}, qui possède une plus petite variabilité (Haugh et al., 1990) et qui peut être comparée directement avec les valeurs obtenues par les techniques de l'équilibre des masses :

$$Q_{RE} = Q_2O_2 \cdot (L_2-L_1)/L \quad (7)$$

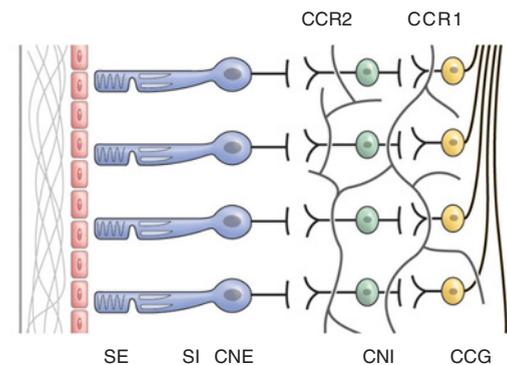
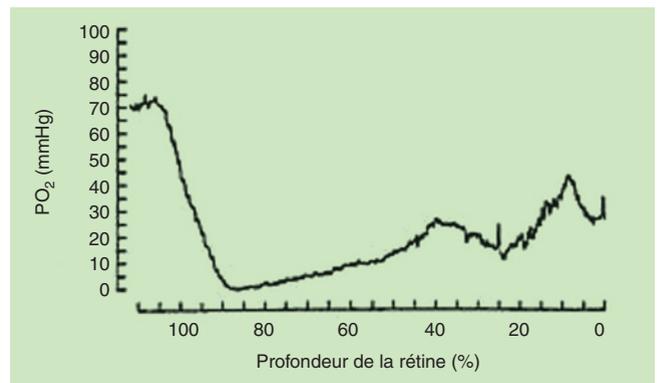


Fig. 3-51 – Gradient d'oxygène mesuré dans la rétine d'un chat pendant l'adaptation à l'obscurité. En bas se trouve une image schématique de la rétine correspondante. SE, segments externes ; SI, segments internes ; CNE, couche nucléaire externe ; CNI, couche nucléaire interne ; CCG, couche cellules ganglionnaires ; CCR1, couche de cellules rétinienne 1 ; CCR2, couche de cellules rétinienne 2. (D'après Linsenmeier R. J Gen Physiol. 1986. Avec autorisation de l'éditeur.)

Nous pensons que la Q_{RE} est un indicateur plus fiable de la véritable Q₂O₂ que la QO₂. La distribution plus limitée des valeurs de la Q_{RE} que celles de la Q₂O₂ ou de l'épaisseur L₂-L₁, obtenue chez un chat, est illustrée dans la figure 3-52.

Extensions du modèle des trois couches

Le modèle unidimensionnel est utile, mais il est insuffisant dans certaines situations. S'il existe des variations latérales de la QO₂ ou de l'apport d'O₂, le modèle ne donne pas de valeurs correctes. Ces situations incluent la présence de lésions de photocoagulation dans la rétine externe et la présence d'une druse qui déforme les couches externes de la rétine. Dans ces cas, une géométrie plus appropriée serait un cylindre central contenant la lésion ou la druse, entouré par un anneau de tissu normal. Des gradients d'O₂ peuvent exister en dedans ou en dehors de ce cylindre. Le modèle tridimensionnel ne peut pas être résolu analytiquement et requiert des méthodes des éléments finis (Peddada et Linsenmeier, 2005). Une autre déviation du modèle survient lorsque la rétine est décollée. Dans ce cas, la couche de liquide sous-rétinien constitue une quatrième couche en ce qui concerne le transport de l'O₂. La couche de liquide était initialement modélisée comme une extension de la couche 1 (Linsenmeier et Padnick-Silver, 2000) car, comme la couche 1, le liquide sous-rétinien ne consomme pas de l'O₂. Pourtant, un phénomène de convection peut exister dans cette couche, et le coefficient de diffusion est probablement différent de celui de la rétine, de sorte qu'un nouveau modèle incorpore la convection aussi bien qu'une variation de D.

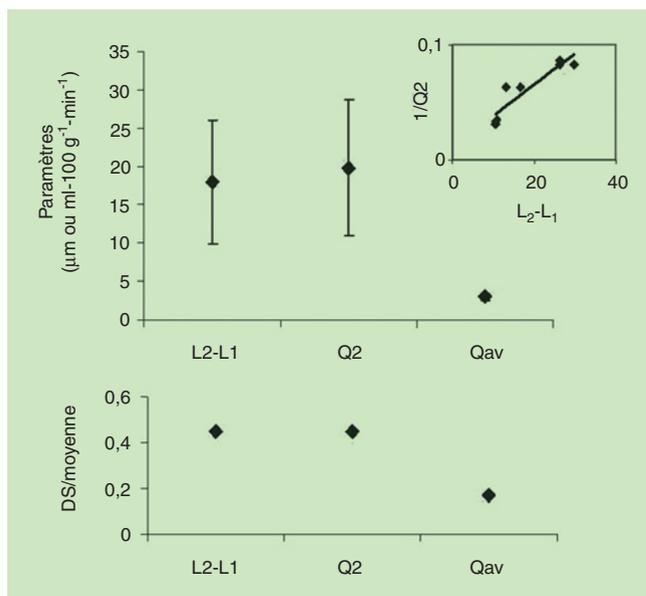


Fig. 3-52 – Moyennes et déviations standards des paramètres importants du modèle de diffusion d'oxygène obtenu dans un groupe de six profils lors de l'adaptation à l'obscurité d'une rétine de chat. Les valeurs de l'épaisseur de la rétine (L_2-L_1) et de sa consommation (Q_2O_2) varient considérablement, mais les valeurs de la Q_{av} ($= Q_{OR}$) présente une variabilité minimale. Le rectangle inséré démontre que l'épaisseur L_2-L_1 et la Q_2O_2 sont inversement corrélées. Le graphique du bas montre le coefficient de variabilité (DS/moyenne : déviation standard par rapport à la moyenne) de chaque paramètre.

Dans la plupart des modélisations effectuée jusqu'à ce jour, la QO_2 a été considérée comme étant indépendante de la PO_2 (c'est-à-dire d'ordre zéro). Une révision possible du modèle serait d'admettre que la QO_2 dépende de la PO_2 locale, au moins en dessous d'une certaine valeur critique. Cette approche a été utilisée dans d'autres tissus de même que dans des simulations de la PO_2 rétinienne (Roos, 2004 ; Roos, 2006). Cependant, l'application du modèle est satisfaisante dans le cas d'une QO_2 d'ordre zéro, et peu ou aucune amélioration n'est attendue en utilisant un modèle plus complexe.

Modélisation de la distribution de l'oxygène dans la rétine interne

La présomption nécessaire que le tissu est homogène sans vascularisation propre limite le modèle et rend difficile l'obtention de la QO_2 de la rétine interne par une approche modélisée. Ce problème a été contourné par l'occlusion d'une artère rétinienne, éliminant ainsi cette circulation et permettant un approvisionnement en O_2 uniquement depuis la choroïde (Alder et al., 1990 ; Braun et al., 1995). Ce modèle s'est étendu par l'addition d'une quatrième couche qui consommait de l' O_2 , représentant la totalité de la rétine interne. Cette étape constitue une simplification, compte tenu que la densité mitochondriale est variable dans la rétine interne, mais le modèle s'est révélé tout de même adéquat. Des tentatives de modélisation de la rétine interne chez le rat (Cringle et al., 2002) et le singe (Yu et al., 2005b) par sa division en cinq couches ont été proposées, en adaptant les équations appropriées pour ces couches et en ajustant ce modèle aux données obtenues uniquement dans les couches sans circulation propre.

L'obtention des équations n'est pas difficile, mais l'ajustement de parties sélectionnées du gradient suppose que les lits capillaires s'étendent dans des localisations distinctes et que leur position peut

être identifiée à partir des gradients de l' O_2 . En outre, les vaisseaux qui se situent entre les couches de capillaires plus superficielles et les plus profondes doivent entraîner des gradients latéraux, mais ceux-ci n'étaient pas considérés dans le modèle, qui était toujours unidimensionnel.

Une autre approche a été considérée en intégrant un paramètre pour le débit sanguin dans la rétine interne (Roos, 2006). Ce modèle est raisonnable, mais donne une valeur uniforme de la PO_2 à travers la rétine interne. Il a seulement été utilisé dans des simulations et non dans des applications sur des données.

QO_2 ET DISTRIBUTION DE L'OXYGÈNE DANS LA RÉTINE EXTERNE

L'utilisation des techniques décrites ci-dessus a fourni un grand nombre d'informations concernant l'apport de l' O_2 aux photorécepteurs et leur QO_2 .

QO_2 des photorécepteurs dans l'obscurité

Les photorécepteurs reçoivent de l' O_2 par les deux circulations, choroïdienne et rétinienne, mais la circulation choroïdienne offre environ 90 % de ce que les photorécepteurs utilisent (Linsenmeier et Braun, 1992). Cette valeur provient des débits relatifs à travers les segments externes et la couche nucléaire externe. Une observation simple (fig. 3-50 et 3-51) montre que le gradient à travers les segments externes est plus large, ceci en partie parce que les segments internes se trouvent plus près de la choroïde que de la rétine interne et en partie parce que la P_C^1 est généralement plus élevée que la P_L^2 . Une autre découverte est que, dans la rétine adaptée à l'obscurité chez le chat et le singe, la Q_{RE} dépend fortement de la P_C (Linsenmeier et Braun, 1992 ; Padnick-Silver et Linsenmeier, 2003 ; Birol et al., 2007). À nouveau, l'explication peut être appréciée à partir de l'étude du gradient normal (fig. 3-51) et du modèle mathématique (fig. 3-50). Un point important est le fait que la PO_2 autour des segments internes est très basse et ne peut être inférieure à zéro. Par conséquent, lorsque la P_C diminue, le gradient de la PO_2 à travers la rétine externe s'affaiblit et le débit est de ce fait réduit. Lorsque moins d' O_2 est délivré, la Q_{RE} doit diminuer. Comme la P_C varie entre les différents animaux pour des raisons qui ne sont pas encore élucidées, il est difficile de donner des valeurs normales de la P_C et de la Q_{RE} . Toutefois, aussi bien chez le chat que chez le singe, la valeur moyenne de la P_C est d'approximativement 50 mm Hg et la valeur moyenne correspondante de la Q_{RE} est de 4 à 5 ml $O_2 \cdot 100 g^{-1} \cdot min^{-1}$ (Linsenmeier et Braun, 1992 ; Birol et al., 2007). Comme expliqué auparavant, il s'agit de valeurs moyennes à travers la rétine externe, alors que la valeur locale de la QO_2 dans les segments internes eux-mêmes est environ cinq fois plus élevée. Des mesures effectuées chez le rat, le lapin et le porc en utilisant des approches basées sur l'équilibre des masses donnent des valeurs de la Q_{RE} dans les mêmes limites (Ames et al., 1992 ; Medrano et Fox, 1995 ; Wang et al., 1997b).

L'ATP produit dans l'obscurité alimente plusieurs processus cellulaires (Ames et al., 1992), mais le plus important est la fonction de la Na^+/K^+ -ATPase dans les segments internes, qui extrait la plus grande quantité de Na^+ qui entre dans les segments externes à travers les canaux dépendant de la lumière (Kimble et al., 1980 ; Zuckerman et Weiter, 1980 ; Ames et al., 1992 ; Haugh-Scheidt et al., 1995a). Ce processus utilise au moins la moitié de l'énergie

1. P_C : PO_2 au niveau des choriocapillaires. Comme l'extraction de l' O_2 de la circulation choroïdienne est minime, la P_C est probablement égale à la PO_2 choroïdienne veineuse.

2. P_L : PO_2 au niveau du bord interne de la couche horizontale avasculaire.

totale. Le deuxième mécanisme exigeant le plus d'énergie est probablement le renouvellement du GMPc qui maintient ces canaux ouverts (Ames *et al.*, 1992 ; Haugh-Scheidt *et al.*, 1995b).

Comme signalé auparavant, il n'existe pas de preuves permettant de savoir si les bâtonnets et les cônes individuellement utilisent des quantités différentes d'O₂. Globalement, les photorécepteurs dans la fovéa des primates, qui sont bien entendu des cônes, semblent utiliser légèrement moins d'O₂ que les photorécepteurs parafovéolaires (Yu *et al.*, 2005b ; Birol *et al.*, 2007).

Q_{RE} dans la lumière

Chez tous les animaux étudiés, la Q_{RE} était plus basse sous une lumière constante par rapport à l'obscurité (Sickel, 1972 ; Zuckerman et Weiter, 1980 ; Ames *et al.*, 1992 ; Linsenmeier et Braun, 1992 ; Ahmed *et al.*, 1993 ; Medrano et Fox, 1995 ; Wang *et al.*, 1997b ; Yu et Cringle, 2002). Le résultat consécutif consiste en une élévation des PO₂ dans toute la rétine externe, sauf au niveau de ses limites, comme cela est illustré dans la figure 3-50. L'activité de la Na⁺/K⁺-ATPase diminue dans la lumière, mais le taux de renouvellement du GMPc augmente (Goldberg *et al.*, 1983 ; Ames *et al.*, 1986, 1992 ; Haugh-Scheidt *et al.*, 1995b), de sorte que la diminution de la Q_{RE} n'est pas aussi importante que celle de l'activité de la pompe. L'étendue maximale du changement global semble être espèce-dépendante.

Hypoxémie, décollement de rétine et DMLA

Comme les segments internes se trouvent dans une région de PO₂ basse même en conditions normales, et que de petits changements de la PO₂ choroïdienne affectent la Q_{RE}, l'hypoxémie pourrait compromettre la QO₂ des photorécepteurs, comme décrit dans la littérature (Linsenmeier et Braun, 1992). Le seul facteur qui pourrait empêcher cet événement consiste en une augmentation du débit sanguin choroïdien pour compenser la diminution de la PaO₂. Compte tenu que la circulation choroïdienne n'est pas régulée du point de vue métabolique (Bill, 1984), cette alternative ne survient pas (Bill, 1962). De façon similaire, lorsque la PIO augmente, le débit sanguin choroïdien diminue, l'extraction de l'O₂ choroïdien augmente et la P_c diminue (Alder et Cringle, 1989 ; Yancey et Linsenmeier, 1989). Évidemment, l'effet Pasteur important dans les photorécepteurs empêche que l'hypoxie à court terme n'entraîne trop de dommages (Cohen et Noell, 1965 ; Ames *et al.*, 1992 ; Winkler, 1995a ; Padnick-Silver et Linsenmeier, 2005) et la glycolyse peut augmenter de façon à compenser une grande partie de la perte d'ATP dérivé du métabolisme oxydatif. Cependant, il est devenu clair que l'hypoxémie peut détruire les photorécepteurs du rat adulte (Wellard *et al.*, 2005) et il existe des preuves qu'une PIO élevée endommage les photorécepteurs (Nork *et al.*, 2000). Chez les oiseaux, la diminution du débit sanguin choroïdien entraîne une perte de photorécepteurs (Shih *et al.*, 1993 ; Hodot *et al.*, 1998). Toute condition qui diminue le gradient de l'O₂ de la choroïde vers les segments internes devrait également réduire la Q_{RE} et avoir un effet similaire à celui de l'hypoxémie. Par exemple, le décollement de rétine diminue le gradient de l'O₂ en augmentant la distance entre la choroïde et les segments internes. Cet effet a été initialement analysé par l'utilisation du modèle de diffusion pour simuler des environnements d'O₂ dans la rétine avec différents degrés de décollement (Linsenmeier et Padnick-Silver, 2000). Par la suite, le décollement a révélé entraîner une diminution du métabolisme des photorécepteurs (Wang et Linsenmeier, 2007) et une apoptose des photorécepteurs (Mervin *et al.*, 1999). L'hyperoxie systémique favorise la survie de ces dernières, en leur permettant d'augmenter leur consommation en oxygène (Wang et Linsenmeier, 2007). Les druses

dans la DMLA semblent avoir un effet similaire en éloignant les segments internes de la choroïde. La situation concernant la DMLA n'est pas bien documentée, mais une druse d'une taille de 50 µm est supposée diminuer significativement la Q_{RE} (Peddada et Linsenmeier, 2005).

Hyperoxie et carbogène

L'hyperoxie constitue un état opposé à l'hypoxémie et présente également un intérêt particulier. Le résultat le plus important des études concernant l'hyperoxie (définie comme tout pourcentage d'O₂ inspiré, F_IO₂, supérieur à 21 % d'O₂), consiste en une élévation marquée des PO₂ choroïdienne et intrarétinienne (Linsenmeier et Yancey, 1989 ; Pournaras *et al.*, 1989 ; Braun et Linsenmeier, 1995 ; Yu *et al.*, 1999), à nouveau en raison du manque de régulation métabolique du débit sanguin choroïdien (fig. 3-53).

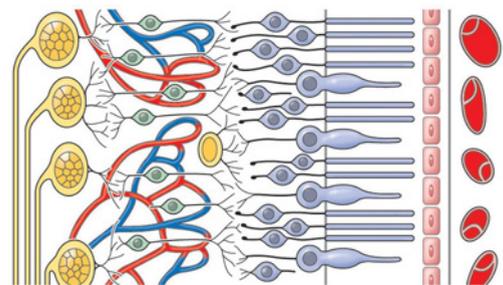
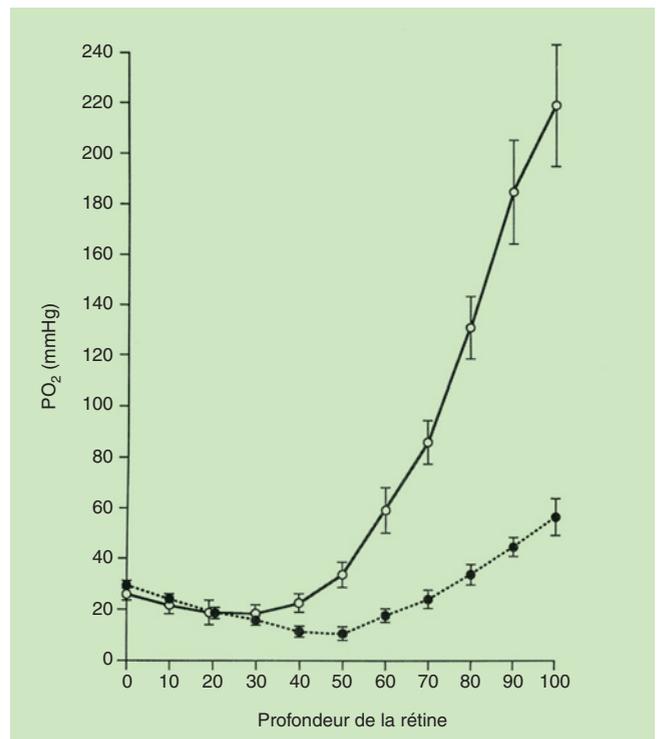


Fig. 3-53 – Gradients de la PO₂ trans-rétinienne, chez le porc miniature, lors d'une normoxie ou hyperoxie systémiques. Valeurs moyennes ± ES, de la PO₂ en fonction du pourcentage de profondeur intrarétinienne. Malgré une augmentation considérable de la PO₂ au niveau de la choroïde et des couches externes de la rétine pendant l'hyperoxie, les valeurs moyennes de la PO₂ restent inchangées dans les couches internes de la rétine (entre 0 et 30 %). (D'après Pournaras C. J., Retina, 1995. Avec autorisation de l'éditeur.)

Pour les valeurs les plus élevées de la F_{iO_2} , la P_c est suffisamment augmentée pour permettre une diffusion de l' O_2 en excès de la choroïde dans la rétine interne. La Q_{RE} n'est pas augmentée dans des conditions d'hyperoxie (Linsenmeier et Yancey, 1989 ; Pournaras *et al.*, 1989 ; Braun et Linsenmeier, 1995 ; Yu *et al.*, 1999), ce qui signifie que la demande en O_2 des photorécepteurs doit être déjà satisfaite dans des conditions de normoxie. L'hyperoxie est connue pour sa toxicité dans certains tissus, dont fait partie la rétine, comme il a pu être démontré récemment. Il semble maintenant que la respiration de 100 % d' O_2 , tout comme l'hypoxémie, peut provoquer une apoptose dans la rétine du rat adulte (Stone *et al.*, 1999 ; Wellard *et al.*, 2005). Il n'est pas encore clair dans quelle mesure cette constatation réduira la valeur thérapeutique de l'hyperoxie, puisque de plus petits pourcentages d' O_2 respiré, comme par exemple 70 %, augmentent aussi la PO_2 de la rétine externe (Yu *et al.*, 1999, 2005b), probablement sans effet toxique. La respiration de 70 % d' O_2 pendant plusieurs jours chez des chats n'était pas suffisante pour déclencher un processus apoptotique des photorécepteurs (Mervin *et al.*, 1999). L'addition de CO_2 dans le gaz respiré ne semble pas changer la Q_{RE} , mais elle entraîne des PO_2 quelque peu plus élevées par rapport à l'hyperoxie seule (Yu *et al.*, 1999 ; Chung et Linsenmeier, 2007).

QO₂ ET DISTRIBUTION DE L'OXYGÈNE DANS LA RÉTINE INTERNE

Mesures de la PO₂ intrarétinienne

Dans la rétine externe, la PO_2 présente une variabilité importante en fonction de la profondeur, mais elle peut être complètement calculée selon le modèle mathématique décrit auparavant. Dans la rétine interne qui est vascularisée, la PO_2 est également variable, mais aucun modèle de diffusion simple ne peut être appliqué, parce que la PO_2 dépend de la proximité d'un capillaire ainsi que de la QO_2 locale. Par conséquent, dans la majorité des cas, seules des valeurs moyennes et la distribution de la PO_2 , et non la QO_2 , sont disponibles. Avant l'utilisation de microélectrodes intrarétiniennes, l'utilisation d'électrodes vitréennes positionnées près de la rétine a permis de récolter de nombreuses informations sur la PO_2 de la rétine interne, mais toujours pas sur la QO_2 (Alm et Bill, 1972 ; Stefansson *et al.*, 1983 ; Alder *et al.*, 1986, 1991a ; Stefansson *et al.*, 1986 ; Stefansson, 1988 ; Pournaras *et al.*, 1990c).

Comme le vitré n'est que mobile, l' O_2 se propage dans le vitré par diffusion à partir de la circulation rétinienne. La PO_2 prérétinienne moyenne dans le vitré équivaut donc à celle de la rétine interne, bien que des gradients locaux existent même dans le vitré (Alder et Cringle, 1985 ; Pournaras *et al.*, 1990c ; Alder *et al.*, 1991b). Une autre méthode plus récente et moins invasive que l'utilisation des microélectrodes est apparue grâce au développement de techniques d'imagerie par résonance magnétique, qui sont capables de donner les valeurs absolues et relatives de la PO_2 vitréenne dans certaines conditions (Berkowitz *et al.*, 1999 ; Ito et Berkowitz, 2001 ; Zhang *et al.*, 2003 ; Trick et Berkowitz, 2005).

Les méthodes de mesure de la saturation veineuse rétinienne (Hickam *et al.*, 1963 ; Beach *et al.*, 1999 ; Schweitzer *et al.*, 1999) se sont développées parallèlement aux techniques des électrodes. La combinaison de ces mesures avec celles du débit sanguin pourrait fournir la QO_2 par l'application du principe de Fick, mais ces résultats n'ont été que rarement obtenus, puisque ni la saturation ni le débit ne sont soumis à des mesures directes.

Les résultats de ces différentes approches seront discutés ensemble, compte tenu que tous ont été utiles pour la compréhension de la régulation de la PO_2 de la rétine interne.

Les moyennes de la PO_2 de la rétine interne se situent entre 18 et 20 mm Hg (Wangsa-Wirawan et Linsenmeier, 2003), mais les valeurs de la PO_2 locale pourraient s'étendre de zéro à 60 mm Hg (Linsenmeier et Braun, 1992). La PO_2 intrarétinienne moyenne obtenue suite à de nombreuses mesures chez le chat est de 18,1 mm Hg avec une déviation standard de 12,6 mm Hg (Linsenmeier et Braun, 1992). La déviation standard n'est qu'une approximation de la variabilité, parce que la distribution n'est pas normale mais biaisée vers une valeur élevée. Évidemment, la conséquence fonctionnelle de cette variabilité de la PO_2 est minime.

Obscurité et lumière

Après blocage de la circulation rétinienne par une occlusion artérielle, entraînant une oxygénation de la rétine interne à partir de la choroïde en condition d'hyperoxie, la Q_{RI} s'est révélée identique à la Q_{RE} dans l'obscurité chez le chat (Braun *et al.*, 1995). Chez le rat, des traitements pharmaceutiques ont permis d'isoler la Q_{RE} et la Q_{RI} (Medrano et Fox, 1995). La Q_{RI} et la Q_{RE} étaient identiques lors de l'adaptation à la lumière, résultat comparable à celui obtenu chez le porc (Wang *et al.*, 1997b). Toutes ces études ont trouvé que la Q_{RI} était la même dans la lumière et dans l'obscurité, ce qui signifie qu'il n'existe pas d'effet de l'illumination comme dans le cas de la rétine externe (cf. *supra*). Dans cette dernière, la quantité de lumière accumulée au cours du temps est essentiellement déterminante pour le métabolisme, ce qui n'est probablement pas le cas pour la rétine interne. De façon plus précise, l'émission des impulsions nerveuses des cellules ganglionnaires est plus élevée lorsqu'un stimulus est présenté de façon répétitive que lorsque la même quantité de lumière est présente de façon constante. Par conséquent, la rétine devrait utiliser plus d'énergie lors d'une exposition à un stimulus clignotant. La confirmation expérimentale de cette hypothèse n'est pas fondée sur une estimation de la Q_{RI} , mais sur celle de la production du lactate et de la capture du déoxyglucose (DG), qui reflètent le métabolisme total (oxydatif et glycolytique) : la production de lactate dans la rétine interne du lapin est plus élevée durant une exposition à une lumière clignotante que dans l'obscurité ou sous illumination constante (Ames *et al.*, 1992), et la capture de déoxyglucose dans la rétine du singe est plus élevée en réponse à un stimulus clignotant (Bill et Sperber, 1990).

Hypoxémie

Dans des conditions physiologiques, la circulation rétinienne est régulée par des facteurs métaboliques. Le débit sanguin augmente lors d'une hypoxémie (Eperon *et al.*, 1975 ; Papst *et al.*, 1982 ; Ahmed *et al.*, 2001), permettant à la PO_2 de la rétine interne et du corps vitré de rester relativement stable lorsque la PaO_2 est supérieure à environ 40 mm Hg chez le chat et le porc miniature (Alm et Bill, 1972 ; Tsacopoulos, 1979 ; Enroth-Cugell *et al.*, 1980 ; Linsenmeier et Braun, 1992). Cependant, en dessous de cette valeur, la PO_2 de la rétine interne diminue. Il existe un système de protection similaire de la PO_2 de la rétine interne lors d'une augmentation modérée de la PIO_2 (Alder et Cringle, 1989 ; Yancey et Linsenmeier, 1989).

Hyperoxie et carbogène

À l'opposé de l'hypoxémie qui entraîne une augmentation du débit sanguin rétinien, l'hyperoxie en provoque une diminution bien documentée. Cette adaptation du débit sert à réguler la PO_2 de la rétine interne. Cependant, la régulation n'est pas un processus parfait, du fait que la PO_2 de la rétine interne augmente tout de même. Cette augmentation de la PO_2 semble être quelque peu

espèce-dépendante. Avec une respiration de 100 % d'O₂, l'augmentation moyenne de la PO₂ de la rétine interne et du corps vitré est de 30 à 40 mm Hg chez le chat (Linsenmeier et Yancey, 1989 ; Braun et Linsenmeier, 1995), de 30 à 88 mm Hg chez le rat (Berkowitz, 1996 ; Yu et al., 1999), alors qu'elle est maintenue pratiquement inchangée chez le porc miniature (Pournaras et al., 1989 ; Pournaras et al., 2004b) (fig. 3-53) et selon un travail récent chez le singe (Yu et al., 2005b) (fig. 3-54).

L'augmentation de la PO₂ de la rétine interne en hyperoxie n'est pas seulement due à l'O₂ qui provient de la circulation rétinienne, mais elle dépend aussi de la choroïde, puisque, lors de la respiration de 100 % d'O₂, l'O₂ diffuse en direction de la rétine interne (Alder et al., 1990 ; Pournaras et al., 1990a ; Braun et Linsenmeier, 1995 ; Yu et al., 1999). L'addition de CO₂ dans le gaz inspiré présente un effet plus prononcé sur la circulation rétinienne que sur la circulation choroïdienne, et cette manœuvre réduit ou élimine la vasoconstriction généralement provoquée par l'hyperoxie. L'inhalation de carbogène mène donc à des élévations de la PO₂ de la rétine interne plus importantes que celles observées avec l'hyperoxie seule (Yu et al., 1999 ; Pournaras et al., 2004b ; Chung et Linsenmeier, 2007).

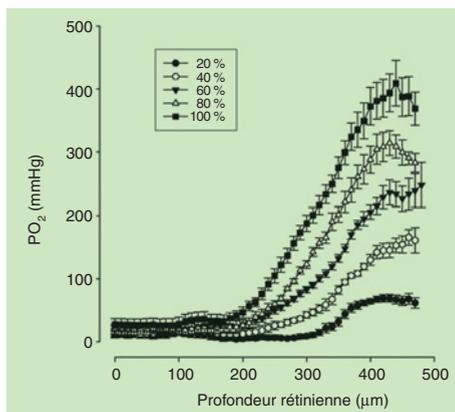


Fig. 3-54 – Effets de l'augmentation par paliers de la ventilation d'oxygène sur la distribution intrarétinienne de l'oxygène dans la surface inférieure de la rétine du singe. Lors de l'inhalation de 100 % d'oxygène, la valeur moyenne de l'oxygène de la partie la plus interne de la rétine était de $20,3 \pm 6,8$ mm Hg. Les gradients d'oxygène à la surface de la rétine forment un plateau lors de l'hyperoxie systémique au niveau de la rétine parafovéolaire et inférieure, démontrant un très faible flux d'oxygène en direction du vitré dans ces régions. (D'après Yu et al., Invest Ophthalmol Vis Sci, 2005. Avec autorisation de l'éditeur.)

Pathologie vasculaire occlusive

Une occlusion artérielle, veineuse, ainsi qu'au niveau des capillaires, peut survenir dans la rétine interne. Comme attendu, une ischémie complète provoquée par une occlusion de l'artère centrale de la rétine ou d'une branche artérielle diminue la PO₂ à la valeur zéro dans toute la rétine interne à l'obscurité (Landers, 1978 ; Alder et al., 1990 ; Braun et Linsenmeier, 1995). Même sous illumination, la quantité d'O₂ provenant de la choroïde qui reste disponible après un approvisionnement adéquat des photorécepteurs est tellement petite que l'apport choroïdien n'a qu'un effet minime lors d'une occlusion artérielle si le gaz inspiré est de l'air (Braun et Linsenmeier, 1995). Une occlusion veineuse provoque également une hypoxie de la rétine interne (Pournaras et al., 1990c ; Stefansson et al., 1990), qui peut s'avérer moins sévère que celle secondaire à

une occlusion artérielle, mais la probabilité qu'une occlusion veineuse se complique d'une néovascularisation de l'iris est plus élevée. L'occlusion des capillaires rétiniens est la manifestation typique de la rétinopathie liée à l'anémie falciforme et de la rétinopathie diabétique. Il n'existe pas de mesures directes de l'O₂ dans l'anémie falciforme et quelques-unes dans le diabète. La plupart des mesures de la PO₂ chez des animaux diabétiques ont été effectuées dans le vitré à un stade relativement précoce de la maladie (Ernest et al., 1983 ; Stefansson et al., 1986, 1989 ; Alder et al., 1991b) et n'ont pas révélé d'hypoxie tissulaire. Il est probable que ces mesures n'aient pas eu la résolution spatiale nécessaire et qu'elles aient été obtenues avant le développement d'altérations circulatoires significatives. En revanche, des régions d'hypoxie ont été objectivées dans la rétine interne de chats diabétiques pendant une durée de plus de sept ans, mais ces chats ne présentaient toujours pas de zones de non-perfusion capillaire visibles à l'angiographie fluorescéinique (Linsenmeier et al., 1998). Dans cette condition de rétinopathie de type « background », le VEGF est déjà élevé chez l'homme (Amin et al., 1997 ; Mathews et al., 1997). Dans une étude récente, un colorant qui se lie au tissu hypoxique a permis de démontrer une hypoxie modérée dans la rétine de rats diabétiques (de Gooyer et al., 2006). La présence de zones hypoxiques pourrait donc se rencontrer dans un stade relativement précoce de la rétinopathie diabétique. La réponse subnormale lors d'une exposition à un milieu hyperoxique observée chez des rats diabétiques constitue un argument supplémentaire en faveur de la présence d'une hypoxie (Berkowitz et al., 1999, 2005), bien que ce phénomène puisse avoir d'autres explications et que, chez l'homme, une réponse supranormale ait été rapportée (Trick et al., 2006). Il semble évident qu'en présence d'une non-perfusion capillaire étendue, la rétine est gravement hypoxique, mais aucune démonstration n'est disponible chez les animaux, qui développent rarement une rétinopathie d'une telle sévérité.

Des mesures vitréennes chez l'homme ont confirmé que la rétine est hypoxique dans la rétinopathie proliférative (Maeda et al., 1992 ; Holekamp et al., 2006). À l'aide d'une approche reposant sur le principe de Fick, il devrait être possible de calculer la QO₂ de la rétine interne en mesurant la saturation veineuse rétinienne et le débit sanguin lors du diabète, mais l'évolution des changements du débit sanguin rétinien dans le diabète reste controversée et une étude complète de ce type n'a pas encore été réalisée. La saturation veineuse rétinienne diminuait lorsque des sujets diabétiques humains sans rétinopathie étaient soumis à des conditions d'hyperglycémie (Tiedeman et al., 1998). Une augmentation de la QO₂ pourrait expliquer ces constatations mais l'absence de mesures simultanées du débit rend cette hypothèse incertaine.

RELATIONS ENTRE LA RÉTINE INTERNE ET LA RÉTINE EXTERNE

Occlusion artérielle

À de multiples égards, la rétine externe et la rétine interne peuvent être considérées comme des structures distinctes en ce qui concerne leur métabolisme et leur oxygénation. Une faible quantité d'O₂ provenant de la choroïde atteint la rétine interne et peu d'O₂ provenant de la circulation rétinienne est fourni aux photorécepteurs. Pourtant, il existe quelques situations où l'apport en O₂ provenant de la choroïde influence la rétine interne et au moins une condition où l'approvisionnement en O₂ depuis la circulation rétinienne est important pour les photorécepteurs. Le cas le plus démonstratif durant lequel la choroïde favorise l'oxygénation de la rétine interne est rencontré dans des conditions d'hyperoxie, à

comme discuté auparavant. L'hyperoxie n'est pas un état naturel de sorte que, dans une situation physiologique, cette observation n'a que peu d'importance fonctionnelle. Cependant, l'O₂ choroïdien pourrait être important pour l'oxygénation de la rétine interne lors d'occlusions vasculaires rétinienne aiguës, permettant ainsi la survie de la rétine interne jusqu'à la résolution de l'occlusion. Le travail effectué sur cette théorie remonte aux années cinquante (Patz, 1955a), mais la diffusion d'O₂ depuis la choroïde vers le corps vitré a été démontrée pour la première fois par des mesures effectuées dans le vitré en 1978 (Landers, 1978) et la distribution de la PO₂ intrarétinienne dans cette situation a été rapportée plus tard (Alder et al., 1990 ; Braun et Linsenmeier, 1995). Ces mesures ont montré que la PO₂ moyenne de la rétine interne pourrait être restaurée à des valeurs quasi physiologiques lors d'une occlusion. L'ERG ne pouvait être complètement normalisé par l'hyperoxie, bien que 70 % ou 100 % d'O₂ étaient capables d'augmenter significativement l'amplitude de l'ERG et de permettre ainsi une meilleure conservation de l'activité électrique après l'occlusion (Braun et Linsenmeier, 1995 ; Birol et al., 2004), même si l'hyperoxie était différée par rapport au début de l'atteinte vasculaire. L'utilisation de l'hyperoxie en tant que traitement clinique n'a pas été exploitée par la suite de façon approfondie. Il est vrai qu'il existe certains résultats contradictoires (Anderson et al., 1965 ; Haddad et Leopold, 1965), bien que l'hyperoxie (Patz, 1955a) et l'O₂ hyperbare (Aisenbrey et al., 2000 ; Beiran et al., 2001 ; Weinberger et al., 2002) aient mené à des résultats satisfaisants, même huit à douze heures après l'occlusion. Un avantage possible de l'oxygénothérapie hyperbare par rapport à l'hyperoxie à 1 atm, est que le corps vitré pourrait devenir un réservoir d'O₂ pour la rétine pendant une période plus longue. À cet égard, les résultats obtenus sous oxygénothérapie hyperbare seraient similaires à ceux atteints par la perfusion du vitré avec une solution à concentration élevée d'O₂ (Blair et al., 1991), prouvée efficace en expérimentation animale. Toutefois, l'oxygénothérapie hyperbare a pu paraître plus efficace que l'hyperoxie tout simplement parce que la durée d'application des traitements hyperbares était plus longue. Les gradients de la PO₂ en hyperoxie à 1 atm indiquent que l'hyperoxie favorise une oxygénation complète de la rétine et devraient dès lors offrir les mêmes avantages que l'O₂ hyperbare pour autant qu'elle soit maintenue de façon continue.

Avantage de la photocoagulation panrétinienne

Un effet bénéfique de la photocoagulation panrétinienne (PPR) sur l'inhibition de la néovascularisation s'explique par l'apport en O₂ provenant de la choroïde.

De multiples preuves indirectes venant de mesures effectuées dans le vitré ou de variations du débit sanguin (Stefansson et al., 1981, 1986 ; Grunwald et al., 1986 ; Alder et al., 1987 ; Pournaras et al., 1990b ; Pournaras, 1995 ; Guven et al., 1996 ; Funatsu et al., 1997 ; Mendivil, 1997) ont soutenu l'hypothèse (Wolbarsht et Landers, 1980 ; Stefansson, 2006) que la PPR était efficace en éliminant des photorécepteurs dont la consommation est la plus élevée et en permettant ainsi à l'O₂ de diffuser dans la rétine interne. Récemment, des mesures directes ont démontré que la PO₂ intrarétinienne augmentait immédiatement après une PPR chez des lapins (Yu et al., 2005a) (fig. 3-55), ainsi qu'après la cicatrisation des lésions chez des chats (Budzynski et al., 2007).

Ces observations n'excluent pas d'autres avantages de la PPR, mais elles soutiennent fortement l'hypothèse d'un rôle sur l'apport en oxygène. Des mesures intrarétiniennes ont également indiqué que la PPR pourrait parfois être inefficace (Frank, 2004) parce que ce traitement endommagerait non seulement les photorécepteurs mais

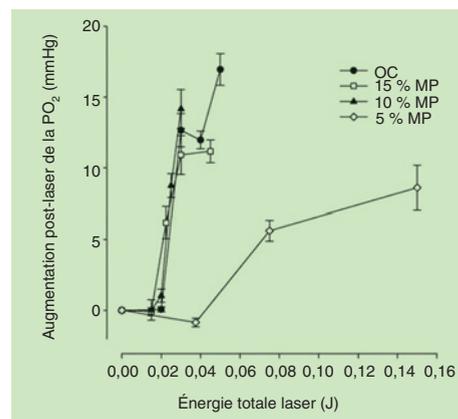


Fig. 3-55 – Données combinées de tous les animaux démontrant l'augmentation d'oxygène dans la rétine médiane en fonction de l'énergie totale utilisée par chaque mode d'application de laser. OC, à ondes continues ; MP, à micropulsations. (D'après Yu et al., Invest Ophthalmol Vis Sci, 2005. Avec autorisation de l'éditeur.)

également la choroïde elle-même (Wilson et Green, 1987 ; Wilson et al., 1988 ; Budzynski et al., 2007 ; Linsenmeier et al., 2007).

Rétinopathie de la prématurité

Contrairement à son effet bénéfique après une PPR, l'O₂ choroïdien a été impliqué dans la rétinopathie de la prématurité (ROP). L'augmentation de l'O₂ choroïdien était considérée comme responsable de l'échec du développement de la circulation rétinienne chez les enfants prématurés (Ashton, 1954 ; Patz, 1955b). La réduction de la PO₂ inspirée dans les unités de soins néonataux a diminué l'incidence de la ROP (James et Lanman, 1976), en permettant probablement à la circulation rétinienne de se développer normalement. En accord avec cette hypothèse, des souris néonatales placées transitoirement dans une condition d'hyperoxie ont présenté un arrêt du développement vasculaire, suivi par la survenue d'une néovascularisation (Smith et al., 1994). Cependant, une exposition des rats néonataux à une hyperoxie continue a provoqué moins de lésions que leur exposition à des fluctuations de l'O₂ inspiré (Penn et al., 1995), ce qui n'était pas attendu selon l'hypothèse initiale. En outre, la normalisation de l'O₂ dans les unités néonatales n'a pas prévenu toutes les ROP (Lucey et Dangman, 1984). Finalement, une hypoxie a pu être mesurée dans le corps vitré de rats lors du développement vasculaire, mais cette hypoxie n'était pas plus marquée dans des zones de néovascularisation par rapport aux secteurs de développement vasculaire normaux. L'hypoxie est donc importante pour le développement des vaisseaux, mais elle ne constitue pas une explication de la vasculogenèse anormale (Zhang et al., 2003). Certains aspects de la ROP ne sont toujours pas élucidés à ce jour.

Rétinite pigmentaire

Un effet plus clair de l'O₂ choroïdien sur la circulation rétinienne conduisant à une destruction de cette circulation plutôt qu'à un échec du développement initial, a été démontré dans des modèles animaux de rétinite pigmentaire. Comme chez l'homme (Grunwald et al., 1996), la perte des photorécepteurs semblerait mener à l'oblitération quasi complète de la circulation rétinienne chez des animaux (Gerstein et Dantzker, 1969 ; Narfstrom, 1985 ; Blanks et Johnson, 1986 ; Padnick-Silver et al., 2006). Selon des résultats

obtenus chez le rat, ce processus pourrait être prévenu en rendant l'animal quelque peu hypoxique, de sorte que la PO_2 choroïdienne ne serait pas si élevée (Penn et al., 2000). Alors que la perte des photorécepteurs évolue, les gradients de la PO_2 de la choroïde se

déplacent au niveau de la rétine interne de rats RCS (Yu et al., 2000) et de chats abyssins (Padnick-Silver et al., 2006). Il est probable que l'altération la plus précoce soit simplement une vasoconstriction, qui évolue ensuite clairement vers une vaso-oblitération.

À RETENIR

- ✓ Chez plusieurs espèces animales, les mesures de la PO_2 intrarétinienne ont démontré la présence de gradients de la PO_2 intrarétinienne, indiquant une diffusion de l' O_2 depuis la circulation de la rétine et celle de la choroïde.
- ✓ En appliquant des modèles mathématiques sur les mesures de la PO_2 , la localisation spatiale et les valeurs de la consommation de l' O_2 rétinien, pour la rétine externe (Q_{RE}), interne (Q_{RI}) et les couches médianes de la rétine (Q_{2O_2}) ont été obtenues.
- ✓ La Q_{2O_2} est très élevée, plus de $20 \text{ ml } O_2 \cdot 100 \text{ g}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ dans la rétine du chat adapté à l'obscurité. La valeur moyenne correspondante de la Q_{RE} est de 4 à $5 \text{ ml } O_2 \cdot 100 \text{ g}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$.
- ✓ La PO_2 intervasculaire, au niveau de la rétine interne, est régulée à des valeurs constantes lors de variations de la PaO_2 systémique (hyperoxie, hypoxie) et lors de variations de la pression de perfusion.
- ✓ L'inhalation de carbogène et l'injection intraveineuse d'acétazolamide entraîne une augmentation substantielle de la PO_2 rétinienne.
- ✓ La photocoagulation panrétinienne, quant à elle, augmente la PO_2 prérétinienne et intrarétinienne. Cette augmentation est liée à la diminution de la consommation d' O_2 par les couches externes de la rétine permettant ainsi à l' O_2 de diffuser depuis la choroïde vers la rétine interne.

DISTRIBUTION ET RÉGULATION DE LA PO_2 AU NIVEAU DE LA TÊTE DU NERF OPTIQUE

C. J. Pournaras, I. K. Petropoulos, J.-A. C. Pournaras

La tête du nerf optique (TNO), en tant que partie du système nerveux, présente une activité métabolique permettant d'assurer le processus de transmission neuronale. Ceci est assuré, en état physiologique, par une supplémentation constante de la TNO en oxygène et en éléments nutritifs, en dépit de toute variation des paramètres qui peuvent influencer le débit sanguin.

Le débit sanguin papillaire est autorégulé, c'est-à-dire maintenu à des valeurs constantes, par des mécanismes similaires à ceux qui affectent la régulation du débit sanguin de la rétine interne. La résistance au flux sanguin et, par conséquent, le débit sanguin papillaire, dépendent de la capacité de contraction de la musculature lisse des artérioles qui irriguent la TNO ainsi que des péricytes du réseau capillaire de la papille. Ceci a été démontré par les études sur la régulation du débit sanguin papillaire lors des variations de la pression de perfusion.

Les mesures de la pression partielle en oxygène (PO_2) tissulaire constituent, en expérimentation animale, une méthode complémentaire pour évaluer l'oxygénation de la TNO et indirectement le débit sanguin local (Tsacopoulos, 1985) au cours de variations des paramètres métaboliques locaux et de la pression de perfusion. Les mesures de la PO_2 sont effectuées *in vivo* grâce à des microélectrodes insérées dans la cavité vitrénne (fig. 3-56) (Pournaras et al., 1991a) ou par des méthodes de phosphorescence (fig. 3-57) (Chamot et al., 2001).

DISTRIBUTION DE LA PO_2 PRÉPAPILLAIRE

En état de normoxie, la distribution de la PO_2 prépapillaire est hétérogène, comme au niveau de la rétine interne (Molnar et al., 1985 ; Riva et al., 1986 ; Pournaras et al., 1989). La PO_2 prépapillaire (à une distance inférieure à $100 \mu\text{m}$ de l'interface vitréopapillaire) est significativement plus élevée en région juxta-artériolaire qu'en région intervasculaire chez le porc miniature (tableau 3-II) (Pournaras et al., 1991a) et chez le singe (Ernest, 1977), cette

hétérogénéité de distribution étant due à la diffusion d' O_2 à partir des artérioles papillaires.

GRADIENTS INTRAVITRÉENS DE PO_2 AU NIVEAU PRÉPAPILLAIRE

En état de normoxie, il existe des gradients de PO_2 entre l'interface vitréopapillaire et le centre de la cavité vitrénne, comme c'est le cas également devant l'interface vitréorétinienne.

Ces gradients ont pu être enregistrés chez le porc miniature à l'aide d'une microélectrode sensible à l' O_2 , durant un recul lent de la pointe de cette électrode à partir de l'interface vitréopapillaire (position zéro) et jusqu'à une distance de 2 mm dans la cavité vitrénne.

Jusqu'à une distance d'environ $600 \mu\text{m}$ dans la cavité vitrénne, les gradients de PO_2 étaient hétérogènes et dépendaient de la direction de la pointe par rapport aux vaisseaux papillaires (fig. 3-58). À partir d'une distance d'environ $600 \mu\text{m}$ et jusqu'à la distance de 2 mm évaluée, la PO_2 était homogène et stable, d'une valeur mesurée à $32,0 \pm 2,7 \text{ mm Hg}$ ($n = 49$) à 2 mm (fig. 3-58).

Le gradient juxta-artériolaire de PO_2 indique une diffusion d' O_2 à travers la paroi artériolaire dans le corps vitré. Au contraire, le gradient intervasculaire va dans le sens inverse, indiquant une diffusion d' O_2 depuis la cavité vitrénne vers la papille, ce qui est probablement dû à une consommation d' O_2 par le tissu neuronal papillaire.

DISTRIBUTION DE LA PO_2 DANS LE TISSU DE LA TÊTE DU NERF OPTIQUE

La distribution de la PO_2 intervasculaire est homogène dans la TNO, aussi bien en région centrale qu'au bord de la TNO ; ceci malgré le fait que l'alimentation vasculaire de la TNO ne soit pas uniforme, puisque l'irrigation de la partie la plus interne de la TNO dépend des artérioles rétinienne, tandis que la région prélaminaire dépend des artérioles choroïdiennes (Hayreh, 1989).

Les valeurs de la PO_2 intervasculaire sont significativement plus basses que les valeurs intervasculaires mesurées au niveau prépapil-

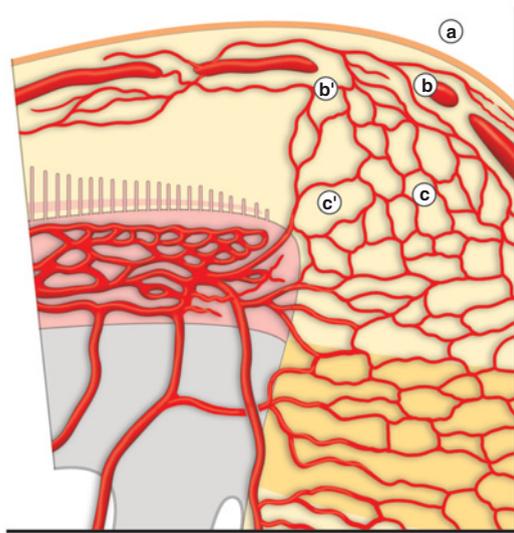


Fig. 3-56 – Mesure de la PO_2 in vivo chez le mini-porc.
a. Microélectrode sensible à l' O_2 placée au niveau prépapillaire, dans une zone située loin des vaisseaux papillaires (mesures intervasculaires).
b. Représentation schématique de la distribution du réseau vasculaire au niveau de la tête du nerf optique (TNO). Les sites des mesures de la PO_2 sont indiqués au niveau prépapillaire (a), à une profondeur de 50 μm dans le tissu central (b) et dans le tissu du bord de la TNO (b), et à une profondeur de 200 μm dans le tissu central (c) et dans le tissu du bord de la TNO (c).

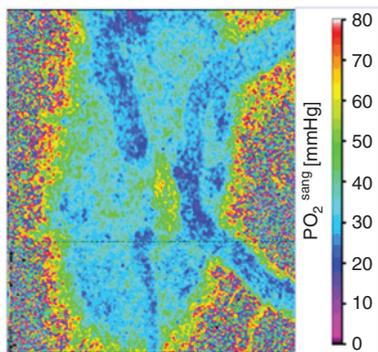


Fig. 3-57 – Évaluation par phosphorescence de la PO_2 intravasculaire papillaire. La distribution des divers secteurs en couleur correspond à des pressions partielles de l'oxygène intravasculaire au niveau de la papille. La corrélation de la PO_2 et les diverses couleurs sont représentées sur l'échelle de droite. (D'après Chamot et al., Proceedings of SPIE, 2004. Avec autorisation de l'éditeur.)

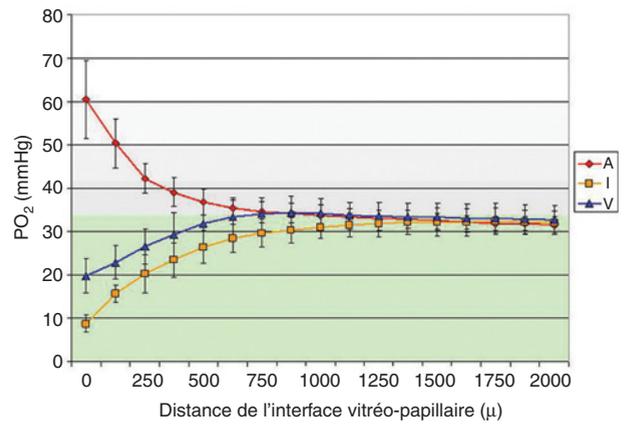


Fig. 3-58 – Gradients intravitréens de PO_2 au niveau prépapillaire. Les gradients sont hétérogènes jusqu'à environ 600 μm de distance de l'interface vitréopapillaire. À l'interface vitréopapillaire, la PO_2 juxta-artériolaire est de $60,5 \pm 9,0$ mm Hg ($n = 14$), la PO_2 juxtaveineuse est de $19,8 \pm 3,9$ mm Hg ($n = 14$) et la PO_2 intervasculaire est de $8,8 \pm 2,0$ mm Hg ($n = 24$). À une distance de 125 μm , la PO_2 intervasculaire est de $15,7 \pm 2,1$ mm Hg ($n = 24$). A, gradient juxta-artériolaire ; I, gradient intervasculaire ; V, gradient juxtaveineux.

laire (tableau 3-II) (Pournaras et al., 1991a ; Bouzas et al., 1997). Les valeurs de la PO_2 tissulaire, plus basses à l'intérieur de la TNO que dans les régions prépapillaires intravitréennes, sont probablement dues à la consommation d'oxygène par le tissu neuronal.

Ces observations indiquent des conditions hypoxiques à l'intérieur de la TNO et laissent supposer que les besoins métaboliques de celle-ci sont également assurés par un métabolisme glycolytique. Il est cependant surprenant que la PO_2 au voisinage de la circulation choroïdienne à 200 μm de profondeur dans la TNO (au bord papillaire) soit considérablement plus basse que la PO_2 choroïdienne (tableau 3-II).

RÉGULATION DE LA PO_2 PAPILLAIRE

Hyperoxie systémique

Pendant une hyperoxie systémique — augmentation de la PO_2 dans le sang artériel (PaO_2) suite à une respiration de 100 % d' O_2 —, l' O_2 qui diffuse depuis les artérioles papillaires entraîne une augmentation de la PO_2 juxta-artériolaire observée aussi bien au niveau prépapillaire (fig. 3-59) qu'à 50 μm de profondeur dans le tissu de la TNO (fig. 3-60).

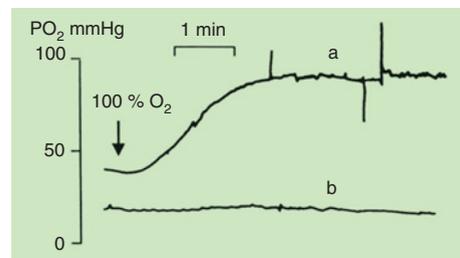


Fig. 3-59 – Enregistrements typiques de la PO_2 prépapillaire en normoxie (point de départ) et suite à une respiration de 100 % d' O_2 (hyperoxie systémique). **a.** Une augmentation significative de la PO_2 juxta-artériolaire est observée ($PO_2 = 81,1 \pm 8,8$ mm Hg ; $n = 8$). **b.** La PO_2 intervasculaire est maintenue constante. (D'après Bouzas et al., Surv Ophthalmol, 1997. Avec autorisation de l'éditeur.)

Tableau 3-II

Distribution de la PO₂ au niveau de la tête du nerf optique (TNO) du mini-porc en normoxie, en hyperoxie, en hypoxie, et lors des variations de la pression de perfusion, c'est-à-dire augmentation ou diminution aiguës de la pression artérielle (PA). Les valeurs sont exprimées en mm Hg (moyenne ± SEM).

| Série de mesures | Normoxie | Hyperoxie | Hypoxie | Diminution de la PA (trinitrine IV) | Augmentation de la PA (adrénaline IV) | Augmentation de la PA (nitro-L-arginine IV) |
|--|------------|------------|------------|-------------------------------------|---------------------------------------|---|
| PO ₂ prépapillaire juxta-artériolaire | 33,1 ± 3,9 | 81,1 ± 8,8 | | | | |
| PO ₂ prépapillaire intervasculaire (à 100 µm) | 16,6 ± 1,4 | 17,4 ± 1,4 | | | | |
| PO ₂ intervasculaire à 50 µm dans le tissu central de la TNO | 9,6 ± 1,2 | 10,0 ± 1,4 | | | | |
| PO ₂ intervasculaire à 50 µm dans le tissu du bord de la TNO | 10,8 ± 1,9 | 10,6 ± 1,4 | | | | |
| PO ₂ intervasculaire à 200 µm dans le tissu central de la TNO | 9,4 ± 0,8 | 8,7 ± 1,1 | 11,3 ± 0,5 | 10,95 ± 1,23 | 9,66 ± 1,28 | 11,97 ± 0,78 |
| PO ₂ intervasculaire à 200 µm dans le tissu du bord de la TNO | 8,2 ± 1,8 | 46,8 ± 7,5 | | | | |

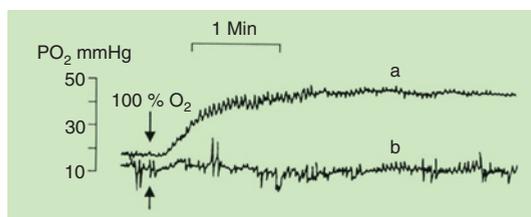


Fig. 3-60 – Enregistrements typiques de la PO₂ à une profondeur de 50 µm dans le tissu de la tête du nerf optique en normoxie (point de départ) et suite à une respiration de 100 % d'O₂ (hyperoxie systémique). a. Enregistrement juxta-artériolaire, indiquant une augmentation rapide de la PO₂ lors de l'hyperoxie. b. Enregistrement intervasculaire indiquant une PO₂ constante lors de l'hyperoxie. (D'après Bouzas et al., Surv Ophthalmol, 1997. Avec autorisation de l'éditeur.)

En revanche, les valeurs de la PO₂ mesurées dans les régions intervasculaires, que ce soit en face de la papille (au niveau prépapillaire) ou à l'intérieur du tissu papillaire à différentes profondeurs, restent constantes et comparables à celles enregistrées en état de normoxie, ceci en dépit d'une importante augmentation de la PaO₂ dans la circulation rétinienne et choroïdienne.

Ainsi, chez le porc miniature, au niveau prépapillaire, une hyperoxie systémique induit une augmentation significative de la PO₂ juxta-artériolaire alors qu'elle n'entraîne pas de modification significative de la PO₂ intervasculaire (fig. 3-59, tableau 3-II).

De façon similaire, à 50 µm de profondeur à l'intérieur de la TNO, une hyperoxie systémique n'induit pas de changement significatif de la PO₂ intervasculaire, aussi bien au centre qu'au bord de la TNO (tableau 3-II). Cependant, la PO₂ juxta-artériolaire à l'intérieur de la TNO augmente significativement pendant l'hyperoxie systémique, sans toutefois affecter la PO₂ tissulaire à distance des artérioles (fig. 3-60).

Cette régulation en état d'hyperoxie est comparable à celle démontrée dans la rétine interne, dont l'oxygénation dépend des vaisseaux rétiens (Pournaras et al., 1989 ; Pournaras, 1995). En revanche, une telle régulation n'a pas été retrouvée en état

d'hyperoxie dans les couches externes de la rétine, dont l'oxygénation dépend de la circulation choroïdienne (Pournaras et al., 1989).

Au niveau de la rétine interne, l'autorégulation en état d'hyperoxie s'effectue via une diminution du débit sanguin (Riva et al., 1986) et une augmentation de la consommation d'O₂ (Pournaras et al., 1989). La régulation qui se produit au niveau de la TNO en état d'hyperoxie pourrait dépendre de mécanismes comparables. Des mesures effectuées par fluxmétrie à laser Doppler ont mis en évidence une diminution de 35 % du débit sanguin au niveau de la TNO en hyperoxie (Pournaras et al., 1991b).

Pourtant, en contraste avec ce qui a été démontré chez le porc miniature, des mesures effectuées chez le chat ont montré une augmentation de la PO₂ en face de la papille en hyperoxie. Ces résultats tendent à montrer une absence de régulation de la PO₂ papillaire en état d'hyperoxie chez le chat (Ernest, 1973). Il faut cependant relever que, chez le chat, l'hyperoxie induit également une augmentation de la PO₂ à l'intérieur de la rétine interne (Linsenmeier, 1986).

En état d'hyperoxie, une augmentation statistiquement significative de la PO₂ a été mesurée chez le porc miniature au bord de la TNO à une profondeur de 200 µm, à proximité de la choroïde. Cette augmentation de la PO₂ est probablement due à une diffusion d'O₂ à partir des vaisseaux choroïdiens passant à proximité de la périphérie de la TNO. En effet, durant une hyperoxie, la PO₂ choroïdienne augmente considérablement (Linsenmeier et Yancey, 1989 ; Pournaras et al., 1989) et l'O₂ peut diffuser en direction des tissus avoisinants, comme c'est le cas à proximité des artérioles de la TNO.

Toutefois, malgré l'augmentation de la PO₂ locale au bord de la TNO, proche de la circulation choroïdienne, l'hyperoxie systémique ne modifie pas de manière significative la PO₂ dans les régions intervasculaires situées au centre de la TNO (Pournaras et al., 1991a ; Bouzas et al., 1997) (tableau 3-II).

Hypoxie systémique

Durant une hypoxie systémique, les valeurs de la PO₂ mesurées à 200 µm de profondeur à l'intérieur de la TNO sont maintenues

constantes, n'étant pas significativement différentes de celles mesurées en état de normoxie (Bouzas *et al.*, 1997) (tableau 3-II). Par ailleurs, en hypoxie, tout comme durant l'hyperoxie, la PO₂ tissulaire dans les couches internes de la rétine est maintenue à des valeurs constantes, alors qu'elle diminue dans les couches externes de la rétine (Linsenmeier et Yancey, 1989 ; Moret *et al.*, 1992 ; Pournaras, 1995).

Variations de la pression systémique

La PO₂ papillaire a également été étudiée lors de variations de la pression artérielle, ces dernières induisant les mêmes modifications de la pression de perfusion (PPm) que celles impliquées dans la pathogenèse de la neuropathie optique glaucomateuse (Graham *et al.*, 1993 ; Hayreh *et al.*, 1993).

La PO₂ prépapillaire est régulée lorsque la PPm est diminuée par une augmentation de la PIO ou par une diminution de la pression artérielle systémique chez le chat (Ernest, 1974) et chez le singe (Ernest, 1977).

La PO₂ papillaire intervasculaire, à 200 µm de profondeur, lorsque la PPm est diminuée par une injection de trinitrine dans la veine fémorale du porc miniature, entraînant une diminution de la pression artérielle systolique, est également régulée. En effet, au cours d'une phase rapide initiale des modifications de la pression artérielle, des changements transitoires de la PO₂ au niveau de la TNO ont été enregistrés. Cependant, une fois la pression systémique stabilisée à un palier d'hypotension, les mesures de la PO₂ papillaire n'étaient pas significativement différentes de celles enregistrées en état stationnaire avant l'injection de trinitrine (Pournaras *et al.*, 1992 ; Bouzas *et al.*, 1997) (tableau 3-II).

Au moyen d'imagerie par phosphorescence utilisée chez le chat, il a été également démontré que la PO₂ au niveau de la TNO restait remarquablement stable lors d'une diminution de la pression de perfusion induite par une augmentation de la PIO (Shonat *et al.*, 1992).

L'injection intraveineuse d'adrénaline chez le porc miniature induit rapidement une augmentation de la pression artérielle systolique et diastolique. Les valeurs de la PO₂ papillaire intervasculaire dans la TNO n'ont pas montré de différence entre le moment précédant l'injection et celui suivant l'augmentation brutale de la pression artérielle induite par l'injection d'adrénaline (Pournaras *et al.*, 1992 ; Bouzas *et al.*, 1997) (fig. 3-61).

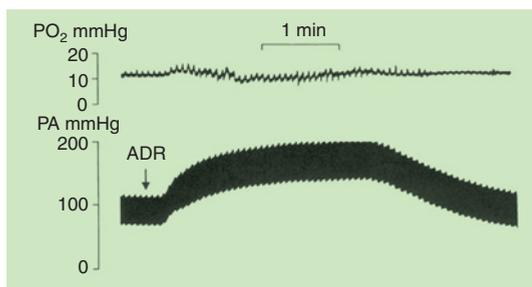


Fig. 3-61 – Enregistrements simultanés de la PO₂ tissulaire intervasculaire à 200 µm dans la tête du nerf optique et des modifications de la pression artérielle (PA) induites par injection intraveineuse de 0,3 mg d'adrénaline (ADR). La PA systolique augmente de 107,5 ± 3,7 mm Hg avant l'injection à 177,5 ± 5,2 mm Hg (n = 14) après l'injection. Malgré l'augmentation significative de la PA, la PO₂ tissulaire se maintient à des valeurs constantes. (D'après Pournaras *et al.*, Ophthalmologie, 1992. Avec autorisation de l'éditeur.)

Rôle de l'oxyde nitrique (NO)

Des injections intraveineuses de nitro-L-arginine n'ont pas eu d'effet sur la PO₂ papillaire intervasculaire chez le porc miniature. Les valeurs de la PO₂ intervasculaire mesurées à 200 µm de profondeur dans la TNO étaient de 12,16 ± 0,79 mm Hg (n = 10) avant et de 11,97 ± 0,78 mm Hg (n = 10) après injection. Les mesures effectuées après injection ont été obtenues dix minutes après l'administration de nitro-L-arginine, au moment où ses effets systémiques étaient évidents, et se manifestaient par une augmentation de la pression artérielle qui était passée de 90,0 ± 2,2 mm Hg à 115,0 ± 2,1 mm Hg (Bouzas *et al.*, 1997) (fig. 3-62).

La régulation de la PO₂ papillaire lors d'une diminution ou augmentation importante de la pression artérielle, confirme une autorégulation du débit sanguin de la TNO lors des variations de la pression de perfusion.

Le débit sanguin dans la TNO reste stable lors des variations de la PPm aussi bien lors d'une augmentation de la PPm pendant des exercices isométriques (Pournaras *et al.*, 2004a) que lors d'une diminution de la PPm suite à une augmentation de la PIO, comme ceci a été démontré par des études chez le chat (Sossi et Anderson, 1983) et chez le singe (Quigley *et al.*, 1985), ayant employé l'iodoantipyrine-¹²⁵I comme traceur.

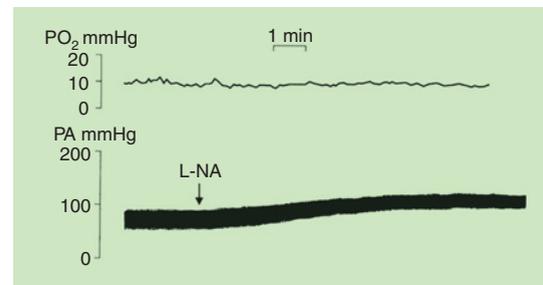


Fig. 3-62 – Enregistrements simultanés de la PO₂ tissulaire intervasculaire à 200 µm dans la tête du nerf optique et des modifications de la pression artérielle (PA) induites par injection intraveineuse de 20 mg/kg de nitro-L-arginine (L-NA). Cette dernière augmente significativement la PA ; toutefois, la PO₂ tissulaire n'est pas affectée par le changement de la pression de perfusion. (D'après Bouzas *et al.*, Surv Ophthalmol, 1997. Avec autorisation de l'éditeur.)

Effet du CO₂ artériel (PaCO₂)

Le CO₂ est un puissant vasodilatateur et l'augmentation de la PaCO₂ (hypercapnie) est connue d'augmenter le débit sanguin rétinien (Tsacopoulos et David, 1973 ; Dorner *et al.*, 2002) ainsi que la PO₂ de la rétine interne (Tsacopoulos *et al.*, 1973b ; Pournaras *et al.*, 2004b).

La régulation de la PO₂ papillaire lors de l'augmentation de la PaCO₂ a été évaluée lors d'inhalation d'un parmi trois gaz différents : de l'air ambiant (état de normoxie), de l'O₂ 100 % (état d'hyperoxie systémique) et du carbogène (95 % O₂ + 5 % CO₂), ce dernier gaz ayant la capacité d'augmenter à la fois la PaO₂ et la PaCO₂. Ces mesures furent effectuées avant et après injection intraveineuse d'acétazolamide, capable d'augmenter la PaCO₂.

Lors de l'hyperoxie systémique, une légère augmentation transitoire de la PO₂ papillaire fut observée suite à une forte augmentation de la PaO₂. En revanche, la respiration de carbogène a induit une forte augmentation de la PO₂ papillaire suite à l'augmentation à la fois de la PaO₂ et de la PaCO₂ (Petropoulos *et al.*, 2005b) (fig. 3-63).

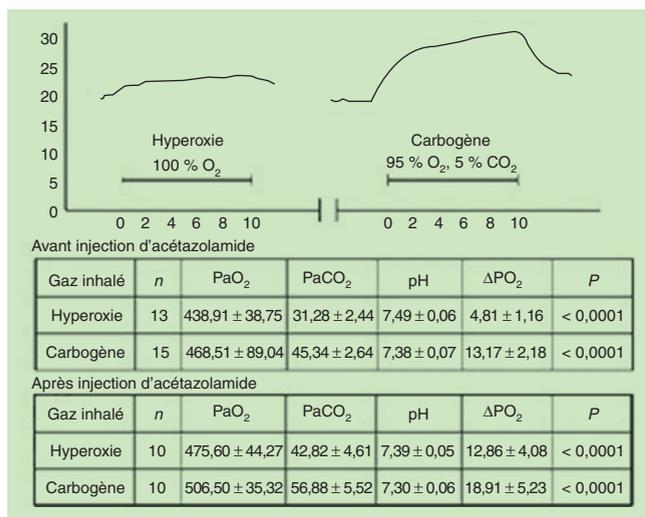


Fig. 3-63 – Enregistrements typiques de la PO₂ papillaire lors d'une hyperoxie systémique (à gauche) et lors d'une inhalation de carbogène (à droite). Les deux tableaux montrent les valeurs gazométriques et celles de la variation de la PO₂ papillaire (ΔPO₂) avant (en haut) et après (en bas) injection d'acétazolamide. Avant injection d'acétazolamide, l'inhalation de carbogène induit une augmentation de la PO₂ papillaire bien plus importante que celle observée lors de l'hyperoxie systémique, sous l'effet d'une PaCO₂ élevée. Après injection d'acétazolamide, une augmentation substantielle de la PO₂ papillaire est observée aussi bien lors de l'hyperoxie que lors de l'inhalation de carbogène. (D'après Petropoulos et al., Invest Ophthalmol Vis Sci, 2005. Avec autorisation de l'éditeur.)

Ainsi, conformément aux résultats obtenus lors des mesures pré-rétiniennes (Pournaras et al., 2004b), la respiration de carbogène induit une augmentation de la PO₂ papillaire beaucoup plus importante que celle observée lors de l'hyperoxie systémique. En effet, il est probable que la vasodilatation liée à une PaCO₂ élevée contrebalance la vasoconstriction liée à une PaO₂ élevée. L'injection intraveineuse d'acétazolamide entraîne une augmentation lente et progressive de la PO₂ papillaire, en parallèle à une augmentation

lente et progressive de la PaCO₂ (Petropoulos et al., 2004, 2005b ; Petropoulos et Pournaras, 2005). Sous l'effet de l'élévation de la PaCO₂, conséquence pharmacologique de l'acétazolamide, l'hyperoxie systémique aussi bien que l'inhalation de carbogène entraîne une augmentation substantielle de la PO₂ papillaire.

D'après ces observations, l'utilisation conjointe d'acétazolamide et de carbogène permettrait d'améliorer l'oxygénation de la TNO (Petropoulos et al., 2005b), ce qui serait bénéfique en cas d'ischémie papillaire ou de dysfonctionnement de la régulation du débit papillaire.

Voies métaboliques de l'hypercapnie

Les variations de la PO₂ papillaire lors d'une respiration de CO₂ ont été mesurées chez le porc miniature avant et après injection intraveineuse d'un inhibiteur des prostaglandines, l'indométhacine, ou d'un inhibiteur non sélectif des isoformes de la NO synthase (NOS), le N (G)-nitro-L-arginine-méthyl-ester (L-NAME).

Avant l'injection de L-NAME ou d'indométhacine, l'hypercapnie entraîne une légère augmentation de la PO₂ papillaire. L'injection de L-NAME ou celle d'indométhacine abolissent les variations de la PO₂ papillaire durant l'hypercapnie (Petropoulos et al., 2005a ; Petropoulos et Pournaras, 2005). Ces résultats indiquent que l'effet de l'hypercapnie au niveau de la circulation papillaire est induit par des mécanismes liés au relâchement du NO et des prostaglandines, qui agissent comme des médiateurs de vasodilatation au cours de l'hypercapnie.

Les mécanismes régulateurs au niveau de la circulation de la TNO, en réponse à des stimuli métaboliques ou à des variations de la pression de perfusion, ressemblent plus à ceux de la rétine qu'à ceux de la choroïde. Malgré l'existence d'une autorégulation du débit sanguin de la TNO lors de variations de la pression de perfusion, le rôle de telles variations dans la pathogenèse des neuropathies optiques ischémiques reste probable ; compte tenu du fait que l'autorégulation ne peut être efficace que dans certaines limites de variations de la pression de perfusion, l'incertitude demeure quant à l'effet à long terme des modifications de la pression de perfusion, surtout en ce qui concerne la corrélation entre les altérations de l'autorégulation et la neuropathie optique glaucomeuse.

À RETENIR

- ✓ Les mesures de la PO₂ sont effectuées *in vivo* grâce à des microélectrodes insérées dans la cavité vitréenne ou par des méthodes de phosphorescence.
- ✓ En état de normoxie, la PO₂ prépapillaire est distribuée de manière irrégulière, indiquant une diffusion depuis les artérioles vers la cavité vitréenne et les régions juxta-artériolaires.
- ✓ Le gradient juxta-artériolaire de la PO₂ indique une diffusion d'O₂ à travers la paroi artériolaire vers le corps vitré. Au contraire, au niveau intervasculaire, l'O₂ diffuse depuis la cavité vitréenne vers la papille.
- ✓ Dans la TNO, la distribution de la PO₂ intervasculaire est homogène, aussi bien en région centrale qu'au bord de la TNO.
- ✓ La PO₂ intervasculaire est régulée à des valeurs constantes lors des variations de la PaO₂ systémique (hyperoxie, hypoxie) et lors des variations de la pression de perfusion.
- ✓ L'inhalation de carbogène et l'injection d'acétazolamide entraînent une augmentation substantielle de la PO₂ papillaire. L'effet de l'hypercapnie sur la PO₂ papillaire est induit par des mécanismes liés au relâchement du NO et des prostaglandines.

BIBLIOGRAPHIE

- Ahmed J., Braun R.D., Dunn R. Jr *et al.* (1993). Oxygen distribution in the macaque retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 34 : 516-521.
- Ahmed J., Linsenmeier R.A. et Dunn R. Jr (1994). The oxygen distribution in the prelaminar optic nerve head of the cat. *Exp Eye Res*, 59 : 457-465.
- Ahmed J., Pulfer M.K. et Linsenmeier R.A. (2001). Measurement of blood flow through the retinal circulation of the cat during normoxia and hypoxemia using fluorescent microspheres. *Microvasc Res*, 62 : 143-153.
- Aisenbrey S., Krott R., Heller R. *et al.* (2000). [Hyperbaric oxygen therapy in retinal artery occlusion]. *Ophthalmologe*, 97 : 461-467.
- Alder V.A., Cringle S.J. et Constable I.J. (1983). The retinal oxygen profile in cats. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 24 : 30-36.
- Alder V.A. et Cringle S.J. (1985). The effect of the retinal circulation on vitreal oxygen tension. *Curr Eye Res*, 4 : 121-129.
- Alder V.A., Niemeyer G., Cringle S.J. *et al.* (1986). Vitreal oxygen tension gradients in the isolated perfused cat eye. *Curr Eye Res*, 5 : 249-256.
- Alder V.A., Cringle S.J. et Brown M. (1987). The effect of regional retinal photocoagulation on vitreal oxygen tension. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 28 : 1078-1085.
- Alder V.A. et Cringle S.J. (1989). Intraretinal and preretinal PO₂ response to acutely raised intraocular pressure in cats. *Am J Physiol*, 256 : H1627-1634.
- Alder V.A., Ben-Nun J. et Cringle S.J. (1990). PO₂ profiles and oxygen consumption in cat retina with an occluded retinal circulation. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 31 : 1029-1034.
- Alder V.A., Yu D.Y. et Cringle S.J. (1991a). Vitreal oxygen tension measurements in the rat eye. *Exp Eye Res*, 52 : 293-299.
- Alder V.A., Yu D.Y., Cringle S.J. *et al.* (1991b). Changes in vitreal oxygen tension distribution in the streptozotocin diabetic rat. *Diabetologia*, 34 : 469-476.
- Alm A. et Bill A. (1970). Blood flow and oxygen extraction in the cat uvea at normal and high intraocular pressures. *Acta Physiol Scand*, 80 : 19-28.
- Alm A. et Bill A. (1972). The oxygen supply to the retina. I. Effects of changes in intraocular and arterial blood pressures, and in arterial PO₂ and PCO₂ on the oxygen tension in the vitreous body of the cat. *Acta Physiol Scand*, 84 : 261-274.
- Ames A. 3rd et Nesbett F.B. (1981). In vitro retina as an experimental model of the central nervous system. *J Neurochem*, 37 : 867-877.
- Ames A. 3rd, Walseth T.F., Heyman R.A. *et al.* (1986). Light-induced increases in cGMP metabolic flux correspond with electrical responses of photoreceptors. *J Biol Chem*, 261 : 13034-13042.
- Ames A. 3rd, Li Y.Y., Heher E.C. *et al.* (1992). Energy metabolism of rabbit retina as related to function : high cost of Na⁺ transport. *J Neurosci*, 12 : 840-853.
- Amin R.H., Frank R.N., Kennedy A. *et al.* (1997). Vascular endothelial growth factor is present in glial cells of the retina and optic nerve of human subjects with nonproliferative diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 38 : 36-47.
- Anderson B. Jr, Saltzman H.A. et Heyman A. (1965). The effects of hyperbaric oxygenation on retinal arterial occlusion. *Arch Ophthalmol*, 73 : 315-319.
- Archer S.N., Ahuja P., Caffè R. *et al.* (2004). Absence of phosphoglucose isomerase-1 in retinal photoreceptor, pigment epithelium and Müller cells. *Eur J Neurosci*, 19 : 2923-2930.
- Ashton N. (1954). Pathological basis of retrolental fibroplasia. *Br J Ophthalmol*, 38 : 385-396.
- Babel J. et Stangos N. (1973). Essai de corrélation entre l'ERG et les ultrastructures de la rétine. I. Action du monoiodoacétate. *Arch Ophth (Paris)* : 297-312.
- Bardy M. et Tsacopoulos M. (1978). [Metabolic changes in the retina after experimental microembolism in the miniature pig]. *Klin Monatsbl Augenheilkd*, 172 : 451-460.
- Beach J.M., Schwenz er K.J., Srinivas S. *et al.* (1999). Oximetry of retinal vessels by dual-wavelength imaging : calibration and influence of pigmentation. *J Appl Physiol*, 86 : 748-758.
- Beiran I., Goldenberg I., Adir Y. *et al.* (2001). Early hyperbaric oxygen therapy for retinal artery occlusion. *Eur J Ophthalmol*, 11 : 345-350.
- Bergersen L., Johannsson E., Veruki M.L. *et al.* (1999). Cellular and subcellular expression of monocarboxylate transporters in the pigment epithelium and retina of the rat. *Neuroscience*, 90 : 319-331.
- Berkowitz B.A. (1996). Adult and newborn rat inner retinal oxygenation during carbogen and 100 % oxygen breathing. Comparison using magnetic resonance imaging delta PO₂ mapping. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 37 : 2089-2098.
- Berkowitz B.A., Kowluru R.A., Frank R.N. *et al.* (1999). Subnormal retinal oxygenation response precedes diabetic-like retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 40 : 2100-2105.
- Berkowitz B.A., Roberts R., Luan H. *et al.* (2005). Drug intervention can correct subnormal retinal oxygenation response in experimental diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 46 : 2954-2960.
- Bill A. (1962). Aspects of physiological and pharmacological regulation of uveal blood flow. *Acta Soc Med Up*, 67 : 122-132.
- Bill A. (1984). Circulation in the eye. In : Renkin E.M. et Michel C.C. (éd.). *Handbook of Physiology : Cardiovascular*. American Physiological Society, Bethesda MD : 1001-1034.
- Bill A. et Sperber G.O. (1990). Control of retinal and choroidal blood flow. *Eye*, 4 (Pt 2) : 319-325.
- Birol G., Budzynski E., Wangsa-Wirawan N.D. *et al.* (2004). Hyperoxia promotes electroretinogram recovery after retinal artery occlusion in cats. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 45 : 3690-3696.
- Birol G., Wang S., Budzynski E. *et al.* (2007). Oxygen distribution and consumption in the macaque retina. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 293 : H1696-1704.
- Blair N.P., Shaw W.E., Dunn R. Jr *et al.* (1991). Limitation of retinal injury by vitreoperfusion initiated after onset of ischemia. *Arch Ophthalmol*, 109 : 113-118.
- Blanks J.C. et Johnson L.V. (1986). Vascular atrophy in the retinal degenerative rd mouse. *J Comp Neurol*, 254 : 543-553.
- Bouzas E.A., Donati G. et Pournaras C.J. (1997). Distribution and regulation of the optic nerve head tissue PO₂. *Surv Ophthalmol*, 42 Suppl 1 : S27-34.
- Braun R.D. et Linsenmeier R.A. (1995). Retinal oxygen tension and the electroretinogram during arterial occlusion in the cat. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 36 : 523-541.
- Braun R.D., Linsenmeier R.A. et Goldstick T.K. (1995). Oxygen consumption in the inner and outer retina of the cat. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 36 : 542-554.
- Brazitikos P.D., Pournaras C.J., Muñoz J.-L. *et al.* (1993). Microinjection of L-lactate in the preretinal vitreous induces segmental vasodilation in the inner retina of miniature pigs. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 34 : 1744-1752.
- Budzynski E., Smith J.H., Bryar P. *et al.* (2007). Effects of photocoagulation on intraretinal PO₂ in cat. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 49 : 380-389.
- Buerk D.G., Riva C.E. et Cranstoun S.D. (1995). Frequency and luminance-dependent blood flow and K⁺ ion changes during flicker stimuli in cat optic nerve head. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 36 : 2216-2227.
- Buerk D.G., Riva C.E. et Cranstoun S.D. (1996). Nitric oxide has a vasodilatory role in cat optic nerve head during flicker stimuli. *Microvasc Res*, 52 : 13-26.
- Buerk D.G. et Riva C.E. (2002). Adenosine enhances functional activation of blood flow in cat optic nerve head during photic stimulation independently from nitric oxide. *Microvasc Res*, 24 : 254-264.
- Carlisle R., Lanphier E.H. et Rahn H. (1964). Hyperbaric oxygen and persistence of vision in retinal ischemia. *J Appl Physiol*, 19 : 914-918.
- Chamot S.R., Petrig B.L., Pournaras C.J. *et al.* (2001). Application of phosphorescence quenching by O₂ to the investigation of O₂ delivery to ocular tissues Laser-Tissue Interactions. In : R. Birngruber, H. Van den Bergh (éd.). *Proceedings of SPIE, Therapeutic Applications, and Photodynamic Therapy*. vol. 4433, : 1-9.
- Chamot S.R. (2002). Assessment of the optic nerve and retinal oxygenation using the techniques of phosphorescence quenching by oxygen and laser Doppler flowmetry : investigation in the healthy and diseased animal eye. Thèse EPFL 2618. Lausanne.
- Cheng H., Nair G., Walker T.A. *et al.* (2006). Structural and functional MRI reveals multiple retinal layers. *Proc Natl Acad Sci USA*, 103 : 17525-17530.
- Chih C.P., Lipton P. et Roberts E.L. Jr (2001). Do active cerebral neurons really use lactate rather than glucose ? *Trends Neurosci*, 24 : 573-578.
- Choi D.W. (1990). Cerebral hypoxia : some new approaches and unanswered questions. *J Neurosci*, 10 : 2493-2501.
- Chung C.K. et Linsenmeier R.A. (2007). Effect of carbogen (95 % O₂/5 % CO₂) on retinal oxygenation in dark-adapted anesthetized cats. *Curr Eye Res*, 32 : 699-707.
- Coffe V., Carbajal R.C. et Salceda R. (2004). Glycogen metabolism in the rat retina. *J Neurochem*, 88 : 885-890.
- Cohen A.I. (1961). The fine structure of the extrafoveal receptors of the Rhesus monkey. *Exp Eye Res*, 1 : 128-136.
- Cohen L.H. et Noell W.K. (1960). Glucose catabolism of rabbit retina before and after development of visual function. *J Neurochem*, 5 : 253-276.
- Cohen L.H. et Noell W.K. (1965). Relationships between visual function and metabolism. In : C.N. Graymore (éd.). *Biochemistry of the Retina*. Academic Press, New York.
- Cringle S., Yu D.Y., Alder V. *et al.* (1996). Oxygen consumption in the avascular guinea pig retina. *Am J Physiol*, 271 : H1162-1165.
- Cringle S.J., Yu D.Y., Yu P.K. *et al.* (2002). Intraretinal oxygen consumption in the rat in vivo. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 43 : 1922-1927.
- Crittin M. et Riva C.E. (2004). Functional imaging of the human papilla and peripapillary region based on flicker-induced reflectance changes. *Neurosci Lett*, 360 : 141-144.
- De Gooyer T.E., Stevenson K.A., Humphries P. *et al.* (2006). Retinopathy is reduced during experimental diabetes in a mouse model of outer retinal degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 47 : 5561-5568.
- Derouiche A. et Rauen T. (1995). Coincidence of L-glutamate/L-aspartate transporter (GLAST) and glutamine synthetase (GS) immunoreactions in retinal glia : evidence for coupling of GLAST and GS in transmitter clearance. *J Neurosci Res*, 42 : 131-143.
- Dienel G.A. et Hertz L. (2001). Glucose and lactate metabolism during brain activation. *J Neurosci Res*, 66 : 824-838.
- Dienel G.A. (2004). Lactate muscles its way into consciousness : fueling brain activation. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 287 : R519-521.
- Dienel G.A. et Cruz N.F. (2004). Nutrition during brain activation : does cell-to-cell lactate shuttling contribute significantly to sweet and sour food for thought ? *Neurochem Int*, 45 : 321-351.
- Dimitracos S.A. et Tsacopoulos M. (1985). The recovery from a transient inhibition of the oxidative metabolism of the photoreceptors of the drone (*Apis mellifera* O.). *J Exp Biol* : 165-181.
- Dollery C.T., Bulpitt C.J. et Kohner E.M. (1969). Oxygen supply to the retina from the retinal and choroidal circulations at normal and increased arterial oxygen tensions. *Invest Ophthalmol*, 8 : 588-594.

- Donati G., Pournaras C.J., Munoz J.-L. *et al.* (1995). Nitric oxide controls arteriolar tone in the retina of the miniature pig. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 36 : 2228-2237.
- Dorner G.T., Garhofer G., Zawinka C. *et al.* (2002). Response of retinal blood flow to CO₂-breathing in humans. *Eur J Ophthalmol*, 12 : 459-466.
- Dorner G.T., Garhofer G., Huemer K.H. *et al.* (2004). Hyperglycemia affects flicker-induced vasodilation in the retina of healthy subjects. *Vision Res*, 43 : 1495-1500.
- Duong T.Q., Ngan S.C., Ugurbil K. *et al.* (2002). Functional magnetic resonance imaging of the retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 43 : 1176-1181.
- Enroth-Cugell C., Goldstick T.K. et Linsenmeier R.A. (1980). The contrast sensitivity of cat retinal ganglion cells at reduced oxygen tensions. *J Physiol*, 304 : 59-81.
- Eperon G., Johnson M. et David N.J. (1975). The effect of arterial PO₂ on relative retinal blood flow in monkeys. *Invest Ophthalmol*, 14 : 342-352.
- Ernest J.T. (1973). In vivo measurement of optic-disk oxygen tension. *Invest Ophthalmol*, 12 : 927-931.
- Ernest J.T. (1974). Autoregulation of optic-disk oxygen tension. *Invest Ophthalmol*, 13 : 101-106.
- Ernest J.T. (1977). Optic disk oxygen tension. *Exp Eye Res*, 24 : 271-278.
- Ernest J.T., Goldstick T.K. et Engerman R.L. (1983). Hyperglycemia impairs retinal oxygen autoregulation in normal and diabetic dogs. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 24 : 985-989.
- Evêquoz V., Stadelmann A. et Tscapopoulos M. (1983). The effect of light on glycogen turnover in the retina of the intact honeybee drone (*Apis mellifera*). *J Comp Physiol* : 69-75.
- Falsini B., Iarossi G., Fadda A. *et al.* (1999). The fundamental and second harmonic of the photopic flicker electroretinogram : temporal frequency-dependent abnormalities in retinitis pigmentosa. *Clin Neurophysiol*, 110 : 1554-1562.
- Falsini B., Riva C.E. et Logean E. (2002). Flicker-evoked changes in human optic nerve blood flow : relationship with retinal neural activity. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 43 : 2309-2316.
- Ferrez P.W., Chamot S.R., Petrig B.L. *et al.* (2004). Effect of visual stimulation on blood oxygenation in the optic nerve head of miniature pigs : a pilot study. *Klin Monatsbl Augenheilkd*, 221 : 364-366.
- Frank R.N. (2004). Diabetic retinopathy. *N Engl J Med*, 350 : 48-58.
- Fujino T. et Hamasaki D.I. (1965). The effect of occluding the retinal and choroidal circulations on the electroretinogram of monkeys. *J Physiol*, 180 : 837-845.
- Funatsu H., Wilson C.A., Berkowitz B.A. *et al.* (1997). A comparative study of the effects of argon and diode laser photocoagulation on retinal oxygenation. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 235 : 168-175.
- Futterman S. et Kinoshita J.H. (1959). Metabolism of the retina. I. Respiration of cattle retina. *J Biol Chem*, 234 : 723-726.
- Garhofer G., Zawinka C., Huemer K.H. *et al.* (2003). Flicker light-induced vasodilation in the human retina : effect of lactate and changes in mean arterial pressure. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 44 : 5309-5314.
- Gerhart D.Z., Leino R.L. et Drewes L.R. (1999). Distribution of monocarboxylate transporters MCT1 and MCT2 in rat retina. *Neuroscience*, 92 : 367-375.
- Gerstein D.D. et Dantzer D.R. (1969). Retinal vascular changes in hereditary visual cell degeneration. *Arch Ophthalmol*, 81 : 99-105.
- Gladden L.B. (2004). Lactate metabolism : a new paradigm for the third millennium. *J Physiol*, 558 : 5-30.
- Glaymore C. (1970). Biochemistry of the Retina. In : C.N. Graymore (éd.). *Biochemistry of the Eye*. London, Academic Press : 645-735.
- Glocklin V.C. et Potts A.M. (1965). The metabolism of retinal pigment cell epithelium. II. Respiration and glycolysis. *Invest Ophthalmol*, 4 : 226-234.
- Goldberg N.D., Ames A.A. 3rd, Gander J.E. *et al.* (1983). Magnitude of increase in retinal cGMP metabolic flux determined by ¹⁸O incorporation into nucleotide alpha-phosphoryls corresponds with intensity of photic stimulation. *J Biol Chem*, 258 : 9213-9219.
- Graham S.L., Drance S.M., Wijsman K., Douglas G.R., Mikelberg E.S. (1995). Ambulatory blood pressure monitoring in glaucoma. The nocturnal clip. *Ophthalmology*, 102 : 61-69.
- Graymore C.N. (éd.) (1970). *Biochemistry of the retina*. London, Academic Press.
- Grunwald J.E., Riva C.E., Brucker A.J. *et al.* (1986). Effect of panretinal photocoagulation on retinal blood flow in proliferative diabetic retinopathy. *Ophthalmology*, 93 : 590-595.
- Grunwald J.E., Maguire A.M. et Dupont J. (1996). Retinal hemodynamics in retinitis pigmentosa. *Am J Ophthalmol*, 122 : 502-508.
- Güven D., Özdemir H. et Hasanreisoglu B. (1996). Hemodynamic alterations in diabetic retinopathy. *Ophthalmology*, 103 : 1245-1249.
- Haddad H.M. et Leopold I.H. (1965). Effect of hyperbaric oxygenation on microcirculation : use in therapy of retinal vascular disorders. *Invest Ophthalmol*, 4 : 1141-1151.
- Haddy F.J. et Altura B.M. (1982). The role of potassium ions in regulating vascular resistance. In : *Ionic regulation of the microcirculation*. Karger S. Basel, vol. 11 : 43-61.
- Halestrap A.P. et Price N.T. (1999). The proton-linked monocarboxylate transporter (MCT) family : structure, function and regulation. *Biochem J*, 343 Pt 2 : 281-299.
- Hanazono G., Tsunoda K., Shinoda K. *et al.* (2007). Intrinsic signal imaging in macaque retina reveals different types of flash-induced light reflectance changes of different origins. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 48 : 2903-2912.
- Harris A., Dinn R.B., Kagemann L. *et al.* (2003). A review of methods for human retinal oximetry. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging*, 34 : 152-164.
- Haugh-Scheidt L.M., Griff E.R. et Linsenmeier R.A. (1995a). Light-evoked oxygen responses in the isolated toad retina. *Exp Eye Res*, 61 : 73-81.
- Haugh-Scheidt L.M., Linsenmeier R.A. et Griff E.R. (1995b). Oxygen consumption in the isolated toad retina. *Exp Eye Res*, 61 : 63-72.
- Haugh L.M., Linsenmeier R.A. et Goldstick T.K. (1990). Mathematical models of the spatial distribution of retinal oxygen tension and consumption, including changes upon illumination. *Ann Biomed Eng*, 18 : 19-36.
- Hayreh S., Zimmerman M., Podhajsky P. *et al.* (1993). The role of nocturnal hypotension in ocular and optic nerve ischemic disorders. *Invest Ophthalmol Vis Sci* : 994-999.
- Hayreh S.S. (1989). Blood supply of the optic nerve head in health and disease. In : Lambrou G.N. et Greve E.L. (éd.). *Ocular blood flow in glaucoma : means, methods, measurements*. Kluger & Ghedini, Amstelveen : 3-54.
- Heeger D.J. et Ress D. (2002). What does fMRI tell us about neuronal activity ? *Nat Rev Neurosci*, 3 : 142-151.
- Hein T.W., Xu W. W. et Kuo L. (2006). Dilation of retinal arterioles in response to lactate : role of nitric oxide, guanylyl cyclase, and ATP-sensitive potassium channels. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 47 : 693-699.
- Hertz L. (2004). The astrocyte-neuron lactate shuttle : a challenge of a challenge. *J Cereb Blood Flow Metab*, 24 : 1241-1248.
- Hickam J.B., Frayser R. et Ross J.C. (1963). A study of retinal venous blood oxygen saturation in human subjects by photographic means. *Circulation*, 27 : 375-385.
- Hickam J.B. et Frayser R. (1966). Studies of the retinal circulation in man : observations on vessel diameter, arteriovenous oxygen, and mean circulation time. *Circulation*, 33 : 302-316.
- Hirsch-Hoffmann C.H. et Niemyer G. (1993). Changes in plasma glucose level affect rod-, but not cone-ERG in the anesthetized cat. *Clin Vis Sci* : 489-501.
- Hoang Q.V., Linsenmeier R.A., Chung C.K. *et al.* (2002). Photoreceptor inner segments in monkey and human retina : mitochondrial density, optics, and regional variation. *Vis Neurosci*, 19 : 395-407.
- Hockley D.J., Tripathi R. C. et Ashton N. (1979). Experimental retinal branch vein occlusion in rhesus monkeys. III. Histopathological and electron microscopic studies. *Br J Ophthalmol*, 63 : 393-411.
- Hodos W., Miller R.F., Ghim M.M. *et al.* (1998). Visual acuity losses in pigeons with lesions of the nucleus of Edinger-Westphal that disrupt the adaptive regulation of choroidal blood flow. *Vis Neurosci*, 15 : 273-287.
- Hogeboom van Buggenum I.M., van der Heijde G.L., Tangelde G.J. *et al.* (1996). Ocular oxygen measurement. *Br J Ophthalmol*, 80 : 567-573.
- Holekamp N.M., Shu i Y.B. et Beebe D. (2006). Lower intraocular oxygen tension in diabetic patients : possible contribution to decreased incidence of nuclear sclerotic cataract. *Am J Ophthalmol*, 141 : 1027-1032.
- Hsu S.C. et Molday R.S. (1994). Glucose metabolism in photoreceptor outer segments. Its role in phototransduction and in NADPH-requiring reactions. *J Biol Chem*, 269 : 17954-17959.
- Huemer K.H., Garhofer G., Zawinka C. *et al.* (2003). Effects of dopamine on human retinal vessel diameter and its modulation during flicker stimulation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 284 : H358-H363.
- Hyder F., Patel A.B., Gjedde A. *et al.* (2006). Neuronal-glial glucose oxidation and glutamatergic-GABAergic function. *J Cereb Blood Flow Metab*, 26 : 865-877.
- Ido Y., Chang K. et Williamson J.R. (2004). NADH augments blood flow in physiologically activated retina and visual cortex. *Proc Natl Acad Sci USA*, 101 : 653-658.
- Ito Y. et Berkowitz B.A. (2001). MR studies of retinal oxygenation. *Vision Res*, 41 : 1307-1311.
- James S. et Lanman J.T. (1976). History of oxygen therapy and retrolental fibroplasia. Prepared by the American Academy of Pediatrics, Committee on Fetus and Newborn with the collaboration of special consultants. *Pediatrics*, 57 : 591-642.
- Kageyama G.H. et Wong-Riley M.T. (1984). The histochemical localization of cytochrome oxidase in the retina and lateral geniculate nucleus of the ferret, cat, and monkey, with particular reference to retinal mosaics and ON/OFF-center visual channels. *J Neurosci*, 4 : 2445-2459.
- Kim I.B., Lee E.J., Kim K.Y. *et al.* (1999). Immunocytochemical localization of nitric oxide synthase in the mammalian retina. *Neurosci Lett*, 267 : 193-196.
- Kimble E.A., Svoboda R.A. et Ostroy S.E. (1980). Oxygen consumption and ATP changes of the vertebrate photoreceptor. *Exp Eye Res*, 31 : 271-288.
- Kondo M., Wang L. et Bill A. (1997). The role of nitric oxide in hyperaemic response to flicker in the retina and optic nerve in cats. *Acta Ophthalmol Scand*, 75 : 232-235.
- Krebs H.A. (1972). The Pasteur effect and the relations between respiration and fermentation. *Essays Biochem*, 8 : 1-34.
- Kruger G., Kastrop A., Takahashi A. *et al.* (1999). Simultaneous monitoring of dynamic changes in cerebral blood flow and oxygenation during sustained activation of the human visual cortex. *Neuroreport*, 10 : 2939-2943.
- Kumagai A.K. (1999). Glucose transport in brain and retina : implications in the management and complications of diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* : 261-273.
- Kuwabara T., Cogan D.G., Futterman S. *et al.* (1959). Dehydrogenases in the retina and Müller's fibers. *J Histochem Cytochem*, 7 : 67-68.
- Kuwabara T. T. et Cogan D.G. (1961). Retinal glycogen. *Arch Ophthalmol*, 66 : 680-688.
- Landers M.B. 3rd (1978). Retinal oxygenation via the choroidal circulation. *Trans Am Ophthalmol Soc*, 76 : 528-556.
- Liepe B.A., Stone C., Koistinaho J. *et al.* (1994). Nitric oxide synthase in Müller cells and neurons of salamander and fish retina. *J Neurosci*, 14 : 7641-7654.

- Lindauer U., Megow D., Matsuda H. *et al.* (1999). Nitric oxide : a modulator, but not a mediator, of neurovascular coupling in rat somatosensory cortex. *Am J Physiol*, 277 : H799-H811.
- Linsenmeier R.A. (1986). Effects of light and darkness on oxygen distribution and consumption in the cat retina. *J Gen Physiol*, 88 : 521-542.
- Linsenmeier R.A. et Yancey C.M. (1989). Effects of hyperoxia on the oxygen distribution in the intact cat retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 30 : 612-618.
- Linsenmeier R.A. et Braun R.D. (1992). Oxygen distribution and consumption in the cat retina during normoxia and hypoxemia. *J Gen Physiol*, 99 : 177-197.
- Linsenmeier R.A., Braun R.D., McRipley M.A. *et al.* (1998). Retinal hypoxia in long-term diabetic cats. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 39 : 1647-1657.
- Linsenmeier R.A. et Padnick-Silver L. (2000). Metabolic dependence of photoreceptors on the choroid in the normal and detached retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 41 : 3117-3123.
- Linsenmeier R.A., Lee C., Kang Derwent J.J. *et al.* (2007). Damage to the cat choriocapillaris caused by argon laser photocoagulation. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 48 (ARVO Abstract).
- Linsler P.J., Sorrentino M. et Moscona A.A. (1984). Cellular compartmentalization of carbonic anhydrase-C and glutamine synthetase in developing and mature mouse neural retina. *Brain Res*, 315 : 65-71.
- Lowry O.H., Roberts N.R. et Lewis C. (1956). The quantitative histochemistry of the retina. *J Biol Chem*, 220 : 879-892.
- Lowry O.H., Roberts N.R., Schulz D.W. *et al.* (1961). Quantitative histochemistry of retina. II. Enzymes of glucose metabolism. *J Biol Chem*, 236 : 2813-2820.
- Lucey J.F. et Dangman B. (1984). A reexamination of the role of oxygen in retrolental fibroplasia. *Pediatrics*, 73 : 82-96.
- Macaluso C., Onoe S. et Niemeyer G. (1992). Changes in glucose level affect rod function more than cone function in the isolated, perfused cat eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 33 : 2798-2808.
- Maeda N., Tano Y., Ikeda T. *et al.* (1992). [Vitreal oxygen tension of proliferative diabetic retinopathy]. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi*, 96 : 511-515.
- Matchinsky F.M. (1970). Energy metabolism of the microscopic structures of the cochlea, the retina, and the cerebellum. In : Costa E. E. et Giacobini E. E. (éd.). *Biochemistry of Simple Neuronal models. Advances in Biochemical Psychopharmacology*. Raven Press, New York, vol. 2 : 217-243.
- Mathews M.K., Merges C., McLeod D.S. *et al.* (1997). Vascular endothelial growth factor and vascular permeability changes in human diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 38 : 2729-2741.
- McCord J.M. (1985). Oxygen-derived free radicals in postischemic tissue injury. *N Engl J Med*, 312 : 159-163.
- Medrano C.J. et Fox D.A. (1995). Oxygen consumption in the rat outer and inner retina : light- and pharmacologically-induced inhibition. *Exp Eye Res*, 61 : 273-284.
- Mendivil A. (1997). Ocular blood flow velocities in patients with proliferative diabetic retinopathy after panretinal photocoagulation. *Surv Ophthalmol*, 42 Suppl 1 : S89-95.
- Mervin K., Valter K., Maslim J. *et al.* (1999). Limiting photoreceptor death and deconstruction during experimental retinal detachment : the value of oxygen supplementation. *Am J Ophthalmol*, 128 : 155-164.
- Metea M.R. et Newman E.A. (2006). Glial cells dilate and constrict blood vessels : a mechanism of neurovascular coupling. *J Neurosci*, 26 : 2862-2870.
- Miller K.L., Luh W.M., Liu T.T. *et al.* (2001). Nonlinear temporal dynamics of the cerebral blood flow response. *Hum Brain Mapp*, 13 : 1-12.
- Molnar I., Poitry S., Tsacopoulos M. *et al.* (1985). Effect of laser photocoagulation on oxygenation of the retina in miniature pigs. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 26 : 1410-1414.
- Moret P., Pournaras C.J., Munoz J.-L. *et al.* (1992). [Profile of pO₂. I. Profile of transretinal pO₂ in hypoxia]. *Klin Monatsbl Augenheilkd*, 200 : 498-499.
- Narfstrom K. (1985). Progressive retinal atrophy in the Abyssinian cat. Clinical characteristics. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 26 : 193-200.
- Nicholson C. et Phillips J.M. (1981). Ion diffusion modified by tortuosity and volume fraction in the extracellular microenvironment of the rat cerebellum. *J Physiol*, 321 : 225-257.
- Niemeyer G. (1975). The function of the retina in the perfused eye. *Doc Ophthalmol*, 39 : 53-116.
- Niemeyer G. et Steinberg R.H. (1984). Differential effects of pCO₂ and pH on the ERG and light peak of the perfused cat eye. *Vision Res*, 24 : 275-280.
- Niemeyer G. (1997). Glucose concentration and retinal function. *Clin Neurosci*, 4 : 327-335.
- Nihira M., Anderson K., Gorin F.A. *et al.* (1995). Primate rod and cone photoreceptors may differ in glucose accessibility. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 36 : 1259-1270.
- Nork T.M., Ver Hoeve J.N., Poulsen G.L. *et al.* (2000). Swelling and loss of photoreceptors in chronic human and experimental glaucomas. *Arch Ophthalmol*, 118 : 235-245.
- Oldendorf W.H. (1973). Carrier-mediated blood-brain barrier transport of short-chain monocarboxylic organic acids. *Am J Physiol*, 224 : 1450-1453.
- Padnick-Silver L. et Linsenmeier R.A. (2002). Quantification of in vivo anaerobic metabolism in the normal cat retina through intra retinal pH measurements. *Vis Neurosci*, 19 : 793-806.
- Padnick-Silver L. et Linsenmeier R.A. (2003). Effect of acute hyperglycemia on oxygen and oxidative metabolism in the intact cat retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 44 : 745-750.
- Padnick-Silver L. et Linsenmeier R.A. (2005). Effect of hypoxemia and hyperglycemia on pH in the intact cat retina. *Arch Ophthalmol*, 123 : 1684-1690.
- Padnick-Silver L., Derwent J.J., Giuliano E. E. *et al.* (2006). Retinal oxygenation and oxygen metabolism in Abyssinian cats with a hereditary retinal degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 47 : 3683-3689.
- Papst N., Demant E. et Niemeyer G. (1982). Changes in pO₂ induce retinal autoregulation in vitro. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 219 : 6-10.
- Patz A. (1955a). Oxygen inhalation in retinal arterial occlusion : a preliminary report. *Am J Ophthalmol*, 40 : 789-795.
- Patz A. (1955b). Retrolental fibroplasia : experimental studies. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol*, 59 : 25-34.
- Peddada R. et Linsenmeier R.A. (2005). Diminished oxygen diffusion to outer retina in the presence of drusen in age-related macular degeneration (AMD) : computational model and histopathologic correlation. *A Association for Research in Vision and Ophthalmology*. Ft. Lauderdale, FL.
- Pellerin L. et Magistretti P.J. (1994). Glutamate uptake into astrocytes stimulates aerobic glycolysis : a mechanism coupling neuronal activity to glucose utilization. *Proc Natl Acad Sci USA*, 91 : 10625-10629.
- Pellerin L. et Magistretti P.J. (2003). Food for thought : challenging the dogmas. *J Cereb Blood Flow Metab*, 23 : 1282-1286.
- Penn J.S., Henry M.M., Wall P.T. *et al.* (1995). The range of PaO₂ variation determines the severity of oxygen-induced retinopathy in newborn rats. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 36 : 2063-2070.
- Penn J.S., Li S. et Naash M.I. (2000). Ambient hypoxia reverses retinal vascular attenuation in a transgenic mouse model of autosomal dominant retinitis pigmentosa. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 41 : 4007-4013.
- Penn R.D. et Hagins W.A. (1972). Kinetics of the photocurrent of retinal rods. *Biophys J*, 12 : 1073-1094.
- Petropoulos I.K., Pournaras J.A., Munoz J.-L. *et al.* (2004). Effect of acetazolamide on the optic disc oxygenation in miniature pigs. *Klin Monatsbl Augenheilkd*, 221 : 367-370.
- Petropoulos I.K. et Pournaras C.J. (2005). Effect of indomethacin on the hypercapnia-associated vasodilation of the optic nerve head vessels : an experimental study in miniature pigs. *Ophthalmic Res*, 37 : 59-66.
- Petropoulos I.K., Munoz J.-L. et Pournaras C.J. (2005a). Metabolic regulation of the hypercapnia-associated vasodilation of the optic nerve head vessels. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 46 : E-Abstract 3908.
- Petropoulos I.K., Pournaras J.A., Munoz J.-L. *et al.* (2005b). Effect of carbogen breathing and acetazolamide on optic disc PO₂. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 46 : 4139-4146.
- Pfeiffer-Guglielmi B., Francke M., Reichenbach A. *et al.* (2004). Glycogen phosphorylase isozyme pattern in mammalian retinal Müller (glial) cells and in astrocytes of retina and optic nerve. *Glia* : 84-95.
- Pierre K. et Pellerin L. (2005). Monocarboxylate transporters in the central nervous system : distribution, regulation and function. *J Neurochem*, 94 : 1-14.
- Poitry-Yamate C. et Tsacopoulos M. (1991). Glial (Müller) cells take up and phosphorylate [³H]2-deoxy-D-glucose in mammalian retina. *Neurosci Lett*, 122 : 241-244.
- Poitry-Yamate C.L., Tsacopoulos M. et Pournaras C.J. (1990). [Changes in the concentration of K⁺ induced by a flash of light in the preretinal vitreous of the anesthetized minipig]. *Klin Monatsbl Augenheilkd*, 196 : 351-353.
- Poitry-Yamate C.L. et Tsacopoulos M. (1992). Glucose metabolism in freshly isolated Müller glial cells from a mammalian retina. *J Comp Neurol*, 320 : 257-266.
- Poitry-Yamate C. L. (1994). Biosynthesis, release and possible transfer of glucose-derived carbohydrate intermediates and amino acids from mammalian glial cells to photoreceptor-neurons. Thèse n° 2661. Genève. Médecine et Hygiène. Université de Genève.
- Poitry-Yamate C.L., Poitry S. et Tsacopoulos M. (1995). Lactate released by Müller glial cells is metabolized by photoreceptors from mammalian retina. *J Neurosci*, 15 : 5179-5191.
- Polak K., Wimpfissinger B., Berisha F. *et al.* (2003). Effects of sildenafil on retinal blood flow and flicker-induced retinal vasodilatation in healthy subjects. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 44 : 4872-4876.
- Polyak S.L. (1941). Neuroglia of the retina. In : *The retina*. University of Chicago, Chicago : 343-365.
- Poole R.C. et Halestrap A.P. (1993). Transport of lactate and other monocarboxylates across mammalian plasma membranes. *Am J Physiol*, 264 : C761-782.
- Pournaras C.J., Tsacopoulos M. et Chapuis P. (1978). Studies on the role of prostaglandins in the regulation of retinal blood flow. *Exp Eye Res*, 26 : 687-697.
- Pournaras C.J., Ilic J. et Gilodi N. (1985). The physiopathology of retinal circulation : consequences of acute retinal vascular occlusion. *Klin Monatsbl Augenheilkd*, 186 : 471-476.
- Pournaras C.J., Riva C.E., Tsacopoulos M. *et al.* (1989). Diffusion of O₂ in the retina of anesthetized miniature pigs in normoxia and hyperoxia. *Exp Eye Res*, 49 : 347-360.
- Pournaras C.J., Tsacopoulos M., Riva C.E. *et al.* (1990a). Diffusion of O₂ in normal and ischemic retinas of anesthetized miniature pigs in normoxia and hyperoxia. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 228 : 138-142.
- Pournaras C.J., Tsacopoulos M., Strommer K. *et al.* (1990b). Scatter photocoagulation restores tissue hypoxia in experimental vasoproliferative microangiopathy in miniature pigs. *Ophthalmology*, 97 : 1329-1333.
- Pournaras C.J., Tsacopoulos M., Strommer K. *et al.* (1990c). Experimental retinal branch vein occlusion in miniature pigs induces local tissue hypoxia and vasoproliferative microangiopathy. *Ophthalmology*, 97 : 1321-1328.
- Pournaras C.J., Munoz J.-L. et Abdesselem R. (1991a). [Regulation of PO₂ in the area of the optic papilla of the minipig in hyperoxia]. *Klin Monatsbl Augenheilkd*, 198 : 404-405.

- Pournaras C.J., Munoz J.-L., Riva C.E. *et al.* (1991b). Local PO₂ in the optic nerve of miniature pigs during systemic hyperoxia (abstract). *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 32 : 786.
- Pournaras C.J., Munoz J.-L., Brazitikos P.D. *et al.* (1992). Les variations pharmacologiques de la pression artérielle n'affectent pas la PO₂ papillaire. *Ophthalmologie*, 6 : 164-165.
- Pournaras C.J. (1995). Retinal oxygen distribution. Its role in the physiopathology of vasoproliferative microangiopathies. *Retina*, 15 : 332-347.
- Pournaras C.J., Riva C.E., Bresson-Dumont H. *et al.* (2004a). Regulation of optic nerve head blood flow in normal tension glaucoma patients. *Eur J Ophthalmol*, 14 : 226-235.
- Pournaras J.A., Petropoulos I.K., Munoz J.-L. *et al.* (2004b). Experimental retinal vein occlusion : effect of acetazolamide and carbogen (95 % O₂/5 % CO₂) on preretinal PO₂. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 45 : 3669-3677.
- Quigley H.A., Hohman R.M., Sanchez R. *et al.* (1985). Optic nerve head blood flow in chronic experimental glaucoma. *Arch Ophthalmol*, 103 : 956-962.
- Racker E. E. (1974). History of the Pasteur effect and its pathobiology. *Mol Cell Biochem*, 5 : 17-23.
- Riepe R.E. et Norenburg M.D. (1977). Müller cell localisation of glutamine synthetase in rat retina. *Nature*, 268 : 654-655.
- Riva C.E., Pournaras C.J. et Tsacopoulos M. (1986). Regulation of local oxygen tension and blood flow in the inner retina during hyperoxia. *J Appl Physiol*, 61 : 592-598.
- Riva C.E., Pournaras C.J., Poitry-Yamate C.L. *et al.* (1990). Rhythmic changes in velocity, volume, and flow of blood in the optic nerve head tissue. *Microvasc Res*, 40 : 36-45.
- Riva C.E., Harino S., Shonat R.D. *et al.* (1991). Flicker evoked increase in optic nerve head blood flow in anesthetized cats. *Neurosci Lett*, 128 : 291-296.
- Riva C.E., Cranstoun S.D. et Petrig B.L. (1996). Effect of decreased ocular perfusion pressure on blood flow and the flicker-induced flow response in the cat optic nerve head. *Microvasc Res*, 52 : 258-269.
- Riva C.E. et Buerk D.G. (1998). Dynamic coupling of blood flow to function and metabolism in the optic nerve head. *Neuro-ophthalmol*, 20 : 45-54.
- Riva C.E., Falsini B. et Logean E. (2001). Flicker-evoked responses of human optic nerve head blood flow : luminance versus chromatic modulation. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 42 : 756-762.
- Riva C.E., Logean E. et Falsini B. (2004). Temporal dynamics and magnitude of the blood flow response at the optic disk in normal subjects during functional retinal flicker-stimulation. *Neurosci Lett*, 356 : 75-78.
- Riva C.E., Logean E. et Falsini B. (2005). Visually evoked hemodynamical response and assessment of neurovascular coupling in the optic nerve and retina. *Prog Retin Eye Res*, 24 : 183-215.
- Roh H.D., Goldstick T.K. et Linsenmeier R.A. (1990). Spatial variation of the local tissue oxygen diffusion coefficient measured in situ in the cat retina and cornea. *Adv Exp Med Biol*, 277 : 127-136.
- Roos M.W. (2004). Theoretical estimation of retinal oxygenation during retinal artery occlusion. *Physiol Meas*, 25 : 1523-1532.
- Roos M.W. (2007). Theoretical estimation of retinal oxygenation during retinal detachment. *Comput Biol Med*, 37 : 890-896.
- Rothman S.M. et Olney J.W. (1986). Glutamate and the pathophysiology of hypoxic-ischemic brain damage. *Ann Neurol*, 19 : 105-111.
- Rungger-Brandle E., Kolb H. et Niemyer G. (1996). Histochemical demonstration of glycogen in neurons of the cat retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 37 : 702-715.
- Sarthy V. et Ripps H. (2002). The retinal Müller cell : structure and function. In : Blakemore C. (éd.). *Perspectives in Vision Research*. Springer, US.
- Schorderet M., Hof P. et Magistretti P.J. (1984). The effects of VIP on cyclic AMP and glycogen levels in vertebrate retina. *Peptides*, 5 : 295-298.
- Schurr A. (2006). Lactate : the ultimate cerebral oxidative energy substrate ? *J Cereb Blood Flow Metab*, 26 : 142-152.
- Schwartz D., Hammer M., Kraft J. *et al.* (1999). In vivo measurement of the oxygen saturation of retinal vessels in healthy volunteers. *IEEE Trans Biomed Eng*, 46 : 1454-1465.
- Shen Q., Cheng H., Pardue M.T. *et al.* (2006). Magnetic resonance imaging of tissue and vascular layers in the cat retina. *J Magn Reson Imaging*, 23 : 465-472.
- Shih Y.F., Fitzgerald M.E. et Reiner A. (1993). Effect of choroidal and ciliary nerve transection on choroidal blood flow, retinal health, and ocular enlargement. *Vis Neurosci*, 10 : 969-979.
- Shonat R.D., Wilson D.F., Riva C.E. *et al.* (1992). Effect of acute increases in intraocular pressure on intravascular optic nerve head oxygen tension in cats. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 33 : 3174-3180.
- Sickel W. W. (1972). Retinal metabolism in dark and light. In : Fuortes M.G.F. (éd.). *Physiology of Photoreceptor Organs. Handbook of Sensory Physiology*. Springer Verlag, Berlin, vol. VII/2 : 227-727.
- Smith L.E., Wesolowski E., McLellan A. *et al.* (1994). Oxygen-induced retinopathy in the mouse. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 35 : 101-111.
- Sossi N. et Anderson D.R. (1983). Effect of elevated intraocular pressure on blood flow. Occurrence in cat optic nerve head studied with iodoantipyrine ¹²⁵. *Arch Ophthalmol*, 101 : 98-101.
- Sperling H.G., Harcombe E.S. et Johnson C. (1982). Stimulus-controlled labeling of cones in the macaque monkey with ³H-2-D-deoxyglucose. In : Hollyfield J.G. et Vidrio E.A. (éd.). *The Structure of the Eye*. Elsevier, New York : 56-60.
- Stefansson E., Landers M.B. 3rd et Wolbarsht M.L. (1981). Increased retinal oxygen supply following pan-retinal photocoagulation and vitrectomy and lensectomy. *Trans Am Ophthalmol Soc*, 79 : 307-334.
- Stefansson E., Wolbarsht M.L. et Landers M.B. 3rd (1983). In vivo O₂ consumption in rhesus monkeys in light and dark. *Exp Eye Res*, 37 : 251-256.
- Stefansson E., Hatchell D.L., Fisher B.L. *et al.* (1986). Panretinal photocoagulation and retinal oxygenation in normal and diabetic cats. *Am J Ophthalmol*, 101 : 657-664.
- Stefansson E. E. (1988). Retinal oxygen tension is higher in light than dark. *Pediatr Res*, 23 : 5-8.
- Stefansson E., Peterson J.I. et Wang Y.H. (1989). Intraocular oxygen tension measured with a fiber-optic sensor in normal and diabetic dogs. *Am J Physiol*, 256 : H1127-1133.
- Stefansson E., Novack R.L. et Hatchell D.L. (1990). Vitrectomy prevents retinal hypoxia in branch retinal vein occlusion. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 31 : 284-289.
- Stefansson E. E. (2006). Ocular oxygenation and the treatment of diabetic retinopathy. *Surv Ophthalmol*, 51 : 364-380.
- Stone J., Maslim J., Valter-Kocsi K. *et al.* (1999). Mechanisms of photoreceptor death and survival in mammalian retina. *Prog Retin Eye Res*, 18 : 689-735.
- Strauss O. (2005). The retinal pigment epithelium in visual function. *Physiol Rev*, 85 : 845-881.
- Stys P.K., Ransom B.R., Waxman S.G. *et al.* (1990). Role of extracellular calcium in anoxic injury of mammalian central white matter. *Proc Natl Acad Sci USA*, 87 : 4212-4216.
- Tiedeman J.S., Kirk S.E., Srinivas S. *et al.* (1998). Retinal oxygen consumption during hyperglycemia in patients with diabetes without retinopathy. *Ophthalmology*, 105 : 31-36.
- Toi V.V. et Riva C.E. (1995). Variations of blood flow at optic nerve head induced by sinusoidal flicker stimulation in cats. *J Physiol*, 482 : 189-202. [Published erratum : *J Physiol (Lond)*, 1995, 484 : 811]
- Traystman R.J., Kirsch J.R. et Koehler R.C. (1991). Oxygen radical mechanisms of brain injury following ischemia and reperfusion. *J Appl Physiol*, 71 : 1185-1195.
- Trick G.L. et Berkowitz B.A. (2005). Retinal oxygenation response and retinopathy. *Prog Retin Eye Res*, 24 : 259-274.
- Trick G.L., Edwards P., Desai U. *et al.* (2006). Early supernormal retinal oxygenation response in patients with diabetes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 47 : 1612-1619.
- Tsacopoulos M., Baker R., David N.J. *et al.* (1973a). The effect of arterial PCO₂ on inner-retinal oxygen consumption rate in monkeys. *Invest Ophthalmol*, 12 : 456-460.
- Tsacopoulos M., Baker R., Johnson M. *et al.* (1973b). The effect of arterial PCO₂ on inner-retinal oxygen availability in monkeys. *Invest Ophthalmol*, 12 : 449-455.
- Tsacopoulos M. et David N.J. (1973). The effect of arterial PCO₂ on relative retinal blood flow in monkeys. *Invest Ophthalmol*, 12 : 335-347.
- Tsacopoulos M., Baker R. et Levy S. (1976a). Studies on retinal oxygenation. *Adv Exp Med Biol*, 75 : 413-416.
- Tsacopoulos M., Beauchemin M.L., Baker R. *et al.* (1976b). Studies of experimental retinal focal ischaemia in miniature pigs. Vision and circulation. Proceedings of the 3rd William Mackenzie Memorial Symposium. London, Kimpton : 93.
- Tsacopoulos M. (1979). Role of metabolic factors in the regulation of retinal blood minute volume. *Adv Ophthalmol*, 39 : 233-273.
- Tsacopoulos M., Poitry S. et Borsellino A. (1981). Diffusion and consumption of oxygen in the superfused retina of the drone (*Apis mellifera*) in darkness. *J Gen Physiol*, 77 : 601-628.
- Tsacopoulos M., Orkand R.K., Coles J.A. *et al.* (1983). Oxygen uptake occurs faster than sodium pumping in bee retina after a light flash. *Nature*, 301 : 604-606.
- Tsacopoulos M. et Coles J.A. (1984). Stimulation causes an increase in ATP honeybee drone retina. *Experientia*, 40 : 600.
- Tsacopoulos M. (1985). [Various aspects of the existing relationship between retinal neuronal function, oxidative metabolism and the constant O₂ supply by the microcirculation]. *Klin Monatsbl Augenheilkd*, 186 : 477-479.
- Tsacopoulos M., Coles J.A. et Van de Werve G. (1987). The supply of metabolic substrate from glia to photoreceptors in the retina of the honeybee drone. *J Physiol (Paris)*, 82 : 279-287.
- Tsacopoulos M., Evequoz-Mercier V., Perrottet P. *et al.* (1988). Honeybee retinal glial cells transform glucose and supply the neurons with metabolic substrate. *Proc Natl Acad Sci USA*, 85 : 8727-8731.
- Tsacopoulos M., Veuthey A.L., Saravelos S.G. *et al.* (1994). Glial cells transform glucose to alanine, which fuels the neurons in the honeybee retina. *J Neurosci*, 14 : 1339-1351.
- Tsacopoulos M. et Magistretti P.J. (1996). Metabolic coupling between glia and neurons. *J Neurosci*, 16 : 877-885.
- Tsacopoulos M., Poitry-Yamate C.L. et Poitry S. (1997). Ammonium and glutamate released by neurons are signals regulating the nutritive function of a glial cell. *J Neurosci*, 17 : 2383-2390.
- Tsacopoulos M., Poitry-Yamate C.L., MacLeish P.R. *et al.* (1998). Trafficking of molecules and metabolic signals in the retina. *Prog Retin Eye Res*, 17 : 429-442.
- Wang L., Kondo M. et Bill A. (1997a). Glucose metabolism in cat outer retina. Effects of light and hyperoxia. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 38 : 48-55.
- Wang L., Tornquist P. et Bill A. (1997b). Glucose metabolism in pig outer retina in light and darkness. *Acta Physiol Scand*, 160 : 75-81.
- Wang S. et Linsenmeier R.A. (2007). Hyperoxia improves oxygen consumption in the detached feline retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 48 : 1335-1341.
- Wangsa-Wirawan N.D. et Linsenmeier R.A. (2003). Retinal oxygen : fundamental and clinical aspects. *Arch Ophthalmol*, 121 : 547-557.

- Warburg O., Posener K. et Negelein E. E. (1924). Über den Stoffwechsel der Carcinomzelle. *Biochem Z*, 152 : 309-343.
- Wasilewa P., Hockwin O. et Korte I. (1976). Glycogen concentration changes in retina, vitreous body and other eye tissues caused by disturbances of blood circulation. *Albrecht Von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol*, 199 : 115-120.
- Weinberger A.W., Siekmann U.P., Wolf S. et al. (2002). [Treatment of Acute Central Retinal Artery Occlusion (CRAO) by Hyperbaric Oxygenation Therapy (HBO) – Pilot study with 21 patients]. *Klin Monatsbl Augenheilkd*, 219 : 728-734.
- Weiter J.J. et Zuckerman R. (1980). The influence of the photoreceptor-RPE complex on the inner retina. An explanation for the beneficial effects of photocoagulation. *Ophthalmology*, 87 : 1133-1139.
- Wellard J., Lee D., Valter K. et al. (2005). Photoreceptors in the rat retina are specifically vulnerable to both hypoxia and hyperoxia. *Vis Neurosci*, 22 : 501-507.
- Wilson D.J. et Green W.R. (1987). Argon laser panretinal photocoagulation for diabetic retinopathy. Scanning electron microscopy of human choroidal vascular casts. *Arch Ophthalmol*, 105 : 239-242.
- Wilson D.J., Finkelstein D., Quigley H.A. et al. (1988). Macular grid photocoagulation. An experimental study on the primate retina. *Arch Ophthalmol*, 106 : 100-105.
- Wilson D.J. (2002). 2-deoxy-d-glucose uptake in the inner retina : an in vivo study in the normal rat and following photoreceptor degeneration. *Trans Am Ophthalmol Soc*, 100 : 353-364.
- Winkler B.S. (1981). Glycolytic and oxidative metabolism in relation to retinal function. *J Gen Physiol*, 77 : 667-692.
- Winkler B.S. (1989). Retinal aerobic glycolysis revisited. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 30 : 1023.
- Winkler B.S. (1995a). A quantitative assessment of glucose metabolism in the isolated rat retina. In : Christen Y., Doly M., Droy-Lefaix M. et al. (éd.). *Les Séminaires ophtalmologiques d'IPSEN. Vision et adaptation*. Elsevier, Paris, vol. 6 : 78-96.
- Winkler B.S. (1995b). *A quantitative assessment of glucose metabolism in the isolated rat retina*. Elsevier, Amsterdam : 78-96.
- Winkler B.S., Starnes C.A., Sauer M.W. et al. (2004). Cultured retinal neuronal cells and Müller cells both show net production of lactate. *Neurochem Int*, 45 : 311-320.
- Wolbarsht M.L. et Landers M.B. 3rd (1980). The rationale of photocoagulation therapy for proliferative diabetic retinopathy : a review and a model. *Ophthalmic Surg*, 11 : 235-245.
- Wood J.P., Chidlow G., Graham M. et al. (2004). Energy substrate requirements of rat retinal pigmented epithelial cells in culture : relative importance of glucose, amino acids, and monocarboxylates. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 45 : 1272-1280.
- Yamanishi S., Katsumura K., Kobayashi T. T. et al. (2006). Extracellular lactate as a dynamic vasoactive signal in the rat retinal microvasculature. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 290 : H925-934.
- Yancey C.M. et Linsenmeier R.A. (1989). Oxygen distribution and consumption in the cat retina at increased intraocular pressure. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 30 : 600-611.
- Yu D.Y., Cringle S.J., Alder V. et al. (1999). Intraretinal oxygen distribution in the rat with graded systemic hyperoxia and hypercapnia. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 40 : 2082-2087.
- Yu D.Y., Cringle S.J., Su E.N. et al. (2000). Intraretinal oxygen levels before and after photoreceptor loss in the RCS rat. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 41 : 3999-4006.
- Yu D.Y. et Cringle S.J. (2001). Oxygen distribution and consumption within the retina in vascularised and avascular retinas and in animal models of retinal disease. *Prog Retin Eye Res*, 20 : 175-208.
- Yu D.Y. et Cringle S.J. (2002). Outer retinal anoxia during dark adaptation is not a general property of mammalian retinas. *Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol*, 132 : 47-52.
- Yu D.Y. et Cringle S.J. (2004). Low oxygen consumption in the inner retina of the visual streak of the rabbit. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 286 : H419-423.
- Yu D.Y., Cringle S.J., Su E. et al. (2005a). Laser-induced changes in intraretinal oxygen distribution in pigmented rabbits. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 46 : 988-999.
- Yu D.Y., Cringle S.J. et Su E.N. (2005b). Intraretinal oxygen distribution in the monkey retina and the response to systemic hyperoxia. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 46 : 4728-4733.
- Zhang W., Ito Y., Berlin E. et al. (2003). Role of hypoxia during normal retinal vessel development and in experimental retinopathy of prematurity. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 44 : 3119-3123.
- Zuckerman R. et Weiter J.J. (1980). Oxygen transport in the bullfrog retina. *Exp Eye Res*, 30 : 117-127.

RÉGULATION PHARMACOLOGIQUE DE LA CIRCULATION OCULAIRE

F. Behar-Cohen, N. Rocher

De nombreux composés que nous utilisons dans la pratique courante peuvent influencer la circulation oculaire. L'amélioration des formulations instillées, en particulier l'augmentation du temps de contact résultant de l'ajout de composés bioadhésifs, a permis d'augmenter la pénétration intraoculaire des principes actifs et de réduire les fréquences d'instillation. La mise en évidence récente d'un passage trans-scléral non négligeable de composés instillés permet d'expliquer, au moins en partie, certains effets directs sur la circulation choroïdienne. Les principes actifs instillés peuvent également exercer une activité sur les vaisseaux rétrobulbaires. Des taux efficaces de principes actifs instillés étant obtenus dans l'humeur aqueuse et l'uvée antérieure, il est aussi prévisible d'observer des effets sur la circulation du segment antérieur. Ainsi, bien que des régulations fines contrôlent les flux sanguins dans la rétine, de nombreux vaisseaux peuvent être la cible de molécules administrées par voie locale ou générale.

Ces effets sont particulièrement importants à évaluer quand il s'agit de traitements au long cours, sur des patients présentant une sensibilité accrue aux variations de flux dans la circulation oculaire (glaucome, rétinopathie diabétique, dégénérescence maculaire liée à l'âge, par exemple).

MÉCANISMES DE RÉGULATION DE L'ENDOTHÉLIUM VASCULAIRE

La pression artérielle, la régulation nerveuse centrale et périphérique, les substances vasoactives endogènes et exogènes et l'activité métabolique influencent le flux sanguin, en agissant sur les cellules musculaires lisses vasculaires ou en provoquant la libération de substances vasoactives directement par les cellules endothéliales.

L'endothélium vasculaire est impliqué dans la régulation de la perméabilité vasculaire, de l'activité plaquettaire et de la pression artérielle. Comme dans le tissu cérébral, l'endothélium vasculaire rétinien a un rôle de barrière sélective sur les substances vasoactives non lipidiques interagissant avec les cellules musculaires lisses. De plus, l'endothélium va inactiver de nombreuses substances telles que la norépinéphrine, la sérotonine, la bradykinine et l'adénosine.

Il va également permettre la transformation du précurseur inactif de l'angiotensine I en angiotensine II.

Un autre rôle de l'endothélium va être de synthétiser trois principales molécules vasoactives :

- À partir de l'acide arachidonique, une substance vasodilatatrice mais également inhibant l'agrégation plaquettaire, la prostacycline PGI_2 , va être produite.

- Suite à l'activation des récepteurs muscariniques endothéliaux (par l'acétylcholine) ou divers autres stimuli (bradykinine, histamine), la production d'oxyde nitrique (NO) va induire, après

diffusion, les guanylate cyclases des cellules musculaires lisses, entraînant l'augmentation du $3'5'$ -GMPc, ce qui provoque leur relaxation.

- L'endothéline ET_1 , substance proche de la sarafotoxine (toxine des venins des serpents), a un effet vasoconstricteur.

Il faut noter que l'effet vasodilatateur de l'acétylcholine (via le NO) dépend de l'intégrité de l'endothélium, l'acétylcholine pouvant avoir un effet vasoconstricteur si celui-ci est pathologique.

MÉCANISMES DE CONTRÔLE NERVEUX DU FLUX SANGUIN

Les études histologiques et les expérimentations animales ont révélé un réseau nerveux autonome vasoactif important au niveau de l'uvée mais pas de la rétine. Ces nerfs sympathiques, dérivés du ganglion cervical supérieur, innervent l'artère centrale de la rétine jusqu'à la lame criblée mais pas au-delà, tandis que le lit uvéal est innervé en totalité.

De nombreux nerfs sympathiques contiennent le neuropeptide Y (NPY). Dans de nombreuses espèces, ces nerfs ont été observés le long des vaisseaux uvéaux, cette distribution ressemblant à la distribution de l'innervation adrénergique.

Le système parasympathique a également un effet sur le flux oculaire. Il naît du nerf facial et du nerf oculomoteur. Le nerf facial innerve de nombreux vaisseaux choroïdiens avec comme médiateur le *Vasoactive Intestinal Peptide* (VIP). Son action est une vasodilatation modérée de l'uvée antérieure et une vasodilatation importante de la choroïde. Les nerfs sensitifs dérivant du nerf trijumeau (V) innervent les corps ciliaires, le réseau vasculaire uvéal et la choroïde, avec comme médiateurs, la substance P et le *Calcitonin Gene-Related Peptide* (CGRP).

La stimulation sympathique réduit le flux sanguin uvéal sans action sur celui de la rétine. L'action du système sympathique semble être de maintenir le flux sanguin à un niveau acceptable lors des augmentations de pression vasculaire au cours des situations de stress — résultant elles-mêmes de l'activation du système sympathique. Le rôle du système parasympathique est moins clair.

La stimulation du nerf oculomoteur a de nombreux effets sur le flux sanguin uvéal mais pas sur celui de la rétine et de la choroïde. La vasoconstriction de l'iris est une résultante d'un effet cholinergique dépendant des récepteurs muscariniques.

Chez les mammifères, la plupart des lits vasculaires manquent d'innervation cholinergique et donc, par conséquent, de son effet vasoconstricteur. Ce n'est pas le cas dans les vaisseaux coronariens qui possèdent une double innervation : cholinergique (effet vasoconstricteur) et avec des récepteurs endothéliaux (effet vasodilatateur). Les vaisseaux iriens en sont un autre exemple.

L'acétylcholine possède un effet vasoactif variable. À une concentration importante, elle aura un effet direct sur l'endothélium vasculaire et entraînera une vasodilatation. Sinon, son action se fera sur les cellules musculaires lisses et entraînera leur contraction.

EFFET DES SUBSTANCES VASOACTIVES SUR LE FLUX SANGUIN OCULAIRE

Les injections intraveineuses ou intra-artérielles de drogues vasoactives ont des effets sur la plupart des lits vasculaires, ce qui modifie la pression artérielle et les pressions de perfusions oculaires. Comme précisé précédemment, le flux sanguin choroïdien ne possède pas d'autorégulation et les effets des drogues vasoactives sur le flux sanguin choroïdien résultent des modifications cardiovasculaires systémiques (pression artérielle, fréquence cardiaque).

L'administration systémique de substances vasodilatrices n'aura que peu ou pas d'effets sur le débit sanguin oculaire, sauf si elles abaissent la pression artérielle de façon importante et, dans ce cas, elles entraîneraient plutôt une diminution du flux sanguin oculaire. Il n'y a en pratique pas d'indication pour administrer des substances à effets vasodilateurs par voie veineuse pour traiter des affections vasculaires oculaires.

Il est cependant important de tenir compte de la possibilité d'observer des effets vasculaires de substances administrées localement.

En effet, l'instillation de principes actifs permet l'obtention de concentrations thérapeutiques dans le segment antérieur du globe oculaire, mais peut également exercer des effets vasculaires par des actions directes sur les vaisseaux du segment postérieur, en particulier sur les vaisseaux choroïdiens et extra-bulbaires.

EFFETS DES SUBSTANCES ADMINISTRÉES PAR VOIE TOPIQUE

L'effet de molécules qui abaissent la pression intraoculaire sur les paramètres hémodynamiques oculaires est important à connaître, du fait des risques de majorer les altérations fonctionnelles par un abaissement du flux sanguin oculaire, plus particulièrement au niveau de la tête du nerf optique. De nombreuses études ont été réalisées pour tenter d'élucider ces effets. Chaque étude apporte des informations importantes, mais qu'il convient d'extrapoler avec prudence à la réalité clinique.

Les études *ex vivo* permettent d'analyser les effets de principes actifs sur des vaisseaux ou des organes isolés. Les études sur l'animal apportent plus d'informations dynamiques, mais doivent être interprétées en fonction des différences qui existent dans les sensibilités et régulations inter-espèces. Chez les patients, les études doivent être analysées en tenant compte des méthodes d'analyse utilisées et des paramètres enregistrés, en fonction des multiples variables qui sont ou non contrôlées. Enfin, la biodisponibilité dans le segment postérieur d'un principe actif instillé peut subir d'importantes modifications en fonction de l'état de la sclère et de la conjonctive qui, comme on le sait, sont modifiées chez les patients glaucomateux, particulièrement s'ils ont été traités de façon chronique par des collyres.

Par ailleurs, des modifications hémodynamiques locales sont observées chez les patients glaucomateux mais aussi chez des patients présentant une hypertension oculaire, ce qui suggère que des modifications précoces puissent être impliquées dans la physiopathogénie de l'atteinte du nerf optique. En particulier, sur une large cohorte de patients, il a été montré par laser Doppler que le flux choroïdien pulsatile est diminué chez les patients glaucomateux et

chez les patients hypertones par rapport à des sujets contrôles du même âge. Une corrélation significative entre les paramètres hémodynamiques oculaires et la pression artérielle systémique est observée chez ces patients, mais pas chez les contrôles, démontrant une possible anomalie précoce des régulations hémodynamiques locales au cours du glaucome (Fuchs-Jäger-Mayrl *et al.*, 2004). Ces paramètres doivent être pris en compte dans l'analyse des effets des collyres sur les modifications hémodynamiques locales.

Agonistes des récepteurs aux prostanoides

Les prostanoides sont des produits de la voie de l'acide arachidonique (AA). Cette voie est mise en route lors de l'activation de la phospholipase A₂ qui transforme certains phospholipides membranaires en acide arachidonique. Ce dernier est le substrat de la cyclo-oxygénase (COX) pour former les prostanoides qui servent de base à la synthèse des prostaglandines (PG) et du thromboxane A₂ (TXA₂). L'acide arachidonique peut aussi, en fonction du type cellulaire considéré, être métabolisé par les lipoxygénases et les époxygénases. Il existe deux isoformes de COX : la cyclo-oxygénase 1, constitutive dans les tissus, et la cyclo-oxygénase 2, induite par les phénomènes inflammatoires. Les actions cardiovasculaires des prostanoides sont diverses (fig. 4-1).

De manière générale, on peut considérer que les prostaglandines sont vasodilatrices et qu'elles induisent donc une diminution de la pression artérielle. Cette dilatation concerne les artéioles, les sphincters précapillaires et les veinules post-capillaires. Certaines prostaglandines sont vasoconstrictrices. En fait, l'effet cardiovasculaire d'une prostaglandine dépend d'au moins trois éléments : sa nature, la dose utilisée et le lit circulaire considéré.

La PGF_{2α} agit sur ses récepteurs FP mais peut stimuler, par liaisons croisées, les récepteurs EP1 et EP3 des PGE₂. Elle induit des augmentations de la pression artérielle dans de nombreux modèles expérimentaux. Chez l'homme, elle est veinoconstrictrice, augmente la pression artérielle pulmonaire et entraîne une vasoconstriction des vaisseaux de rein. En revanche, elle augmente peu la pression artérielle systémique (fig. 4-1).

En pratique, l'instillation d'agonistes spécifiques des récepteurs FP (bimatoprost, *Lumigan* ; travoprost, *Travatan* ; latanoprost, *Xala-*

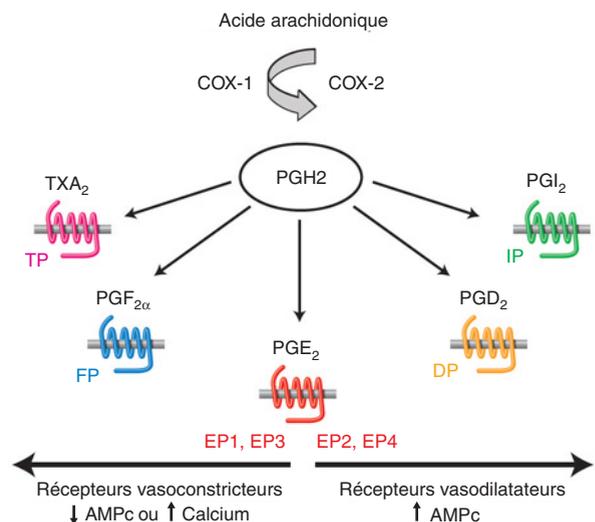


Fig. 4-1 – Schéma représentatif des prostanoides et de leurs récepteurs. COX, cyclo-oxygénase ; TP, FP, EP1-4, IP et DP, récepteurs aux prostanoides ; PG, prostaglandine ; TX, thromboxane.

tan), utilisés comme antiglaucomeux, induit des modifications vasculaires du segment antérieur. Ces médicaments abaissent la pression intraoculaire en augmentant l'efflux de l'humeur aqueuse par la voie uvéoclérale. Le latanoprost, qui est un agoniste spécifique des récepteurs aux prostanoïdes FP, induit une vasodilatation de la vascularisation du segment antérieur mais peu de rupture des barrières oculaires iriennes par rapport à d'autres agonistes étudiés. Cependant, sur des yeux *ex vivo*, le latanoprost n'a pas induit de modification du flux oculaire locale. L'effet vasodilatateur des agonistes de récepteurs aux prostanoïdes FP explique l'hyperhémie conjonctivale observée après l'instillation (Stjernschantz *et al.*, 2000). Du fait d'effets potentiels sur les barrières oculaires, ces antiglaucomeux ne sont pas indiqués dans les cas d'uvéïtes.

Les agonistes des récepteurs EP2 (PGE₂) administrés par voie systémique induisent chez le rat une augmentation du diamètre des vaisseaux rétiniens et une augmentation du flux sanguin rétinien ainsi qu'une diminution de la pression artérielle systémique. En revanche, les agonistes du récepteur EP4 (prostacyclines), bien que vasodilatateurs systémiques, ne modifient pas le flux sanguin oculaire et ne sont pas vasodilatateurs sur les vaisseaux rétiniens chez le rat (Mori *et al.*, 2007). Des effets similaires ont été obtenus par micro-injections juxta-artériolaires de PGE₂ chez le porc miniature, qui entraîne une vasodilatation artériolaire locale (Pournaras *et al.*, 1978).

Ces travaux récents suggèrent une possible régulation du flux sanguin rétinien et choroïdien par les PGE₂. D'autres travaux, réalisés *ex vivo* sur des vaisseaux rétiniens humains, n'ont pas mis en évidence d'effets de différents agonistes des récepteurs aux prostanoïdes EP (2)-, EP (3)-, FP-, DP-, IP- et TP sur leur calibre (Spada *et al.*, 2002). D'autres travaux sont donc nécessaires pour préciser le rôle exact des différents agonistes des prostaglandines sur la régulation des flux sanguins dans le segment antérieur et dans la rétine.

Dans une étude clinique, le flux sanguin oculaire pulsatile a été mesuré chez des patients glaucomeux traités de façon chronique par bêtabloquants et pilocarpine et chez lesquels un traitement de remplacement par bimatoprost, *Lumigan*, a été instauré. Une amélioration significative (47 %) du flux oculaire pulsatile, associée à une hyperhémie conjonctivale (Agarwal *et al.*, 2003), a été observée dès la mise sous bimatoprost. D'autres travaux ont confirmé que le latanoprost améliore le flux oculaire pulsatile (Ravinet *et al.*, 2003).

La mesure du flux sanguin pulsatile étant sous l'influence de nombreux facteurs, tels que la longueur axiale, la pression artérielle systémique ou la position, il n'est pas possible de tirer de conclusion sur ce seul paramètre.

À ce jour, nous n'avons pas d'informations précises sur les effets des différentes prostaglandines utilisées dans le traitement du glaucome sur la circulation du nerf optique ou de la rétine. Les prostaglandines pouvant par ailleurs modifier l'expression du VEGF dans les cellules de l'épithélium pigmentaire de la rétine, un effet vasodilatateur local choriocapillaire pourrait être observé.

Pilocarpine (parasymphomimétique)

L'effet de la pilocarpine 4 %, instillée pendant six semaines à des lapins, a été analysé sur le flux sanguin oculaire par une technique de microsphères radioactives. La pilocarpine diminue les flux sanguins dans l'iris et le corps ciliaire mais n'a pas d'effets sur le flux sanguin de l'uvée postérieure ni de la tête du nerf optique (Green et Hatchett, 1987). Les effets de la pilocarpine sur les artères ciliaires du lapin ont été étudiés récemment *ex vivo*. La pilocarpine exerce une action myorelaxante vasodilatatrice sur ces artères, dépendantes de l'endothélium, réversible par un analogue de l'arginine, ce qui

démontre que ces effets sont dépendants du NO (Yoshitomi *et al.*, 2000).

Chez des volontaires sains, l'instillation de pilocarpine n'a entraîné aucune modification hémodynamique. En particulier, il n'a pas été observé de variations du flux sanguin au niveau du nerf optique ni de l'artère centrale de la rétine (Schmetterer *et al.*, 1997).

Sur des patients atteints de glaucome chronique à angle ouvert, le flux sanguin oculaire pulsatile a été mesuré simultanément à la mesure de la pression intraoculaire. Le traitement par pilocarpine a été interrompu pendant deux semaines chez des patients traités par timolol et pilocarpine, puis le bêtabloquant a été réintroduit. Aucune modification du flux sanguin oculaire pulsatile n'a été enregistrée à l'arrêt de la pilocarpine bien qu'une augmentation de la pression oculaire ait été observée (Claridge, 1993). Dans une autre étude, une instillation aiguë de pilocarpine semble avoir modifié le flux sanguin pulsatile chez des patients glaucomeux (Shaikh et Mars, 2001).

Bêtabloquants

Les bêtabloquants (ou bêtabloqueurs) inhibent les récepteurs adrénergiques β . Pour comprendre les conséquences de l'inhibition des récepteurs β , il faut avoir présent à l'esprit les effets de la stimulation β .

- La stimulation des récepteurs postsynaptiques β_1 entraîne :
 - des effets cardiaques inotrope, chronotrope, dromotrope et bathmotrope positifs avec augmentation du débit cardiaque et des besoins en oxygène ;
 - une augmentation de la sécrétion de rénine.
- La stimulation des récepteurs postsynaptiques β_2 entraîne une vasodilatation, une bronchodilatation, un relâchement utérin, des effets métaboliques, des effets inotrope et chronotrope positifs indiscutables mais moindres que ceux qui résultent de la stimulation des récepteurs β_1 .
- La stimulation des récepteurs présynaptiques β_2 entraîne une augmentation de la libération de noradrénaline.
- L'inhibition de ces récepteurs adrénergiques β provoque une diminution ou une suppression des effets dus à leur stimulation par les catécholamines endogènes. Les effets sont d'autant plus importants que la stimulation endogène était importante.

Les effets des bêtabloquants sont essentiellement cardiovasculaires. Ils ralentissent le cœur, diminuent le travail du cœur et réduisent ses besoins en oxygène, ce qui permet de les utiliser dans le traitement préventif de l'angor. Ils diminuent, après une période de latence, l'hypertension artérielle pathologique, par des mécanismes complexes : diminution du débit cardiaque, inhibition de la sécrétion de rénine et, peut-être, inhibition du tonus sympathique par effet central. Mais ce ne sont pas de véritables hypotenseurs car ils n'abaissent pas, à doses thérapeutiques, la pression artérielle normale.

Un certain nombre de bêtabloquants possèdent une activité β -mimétique faible, dénommée parfois activité sympathomimétique intrinsèque, ou ASI, ce qui fait qu'il persiste une certaine stimulation de type β . Il s'agit de médicaments ayant une grande affinité pour les récepteurs β sur lesquels ils se fixent et une faible activité β^+ . En se fixant sur les récepteurs β , ils empêchent les catécholamines endogènes d'entraîner des effets β et sont donc de véritables bêtabloquants.

Les bêtabloquants sont classés en fonction de l'inhibition plus ou moins sélective des récepteurs β_1 et β_2 . Certains bêtabloquants inhibent à la fois les récepteurs β_1 et β_2 , d'autres inhibent seulement les récepteurs β_1 . Ces derniers sont dits cardio-sélectifs. En thérapeuti-

que, il n'a pas paru intéressant d'inhiber sélectivement les récepteurs β_2 .

Les bêtabloquants abaissent la pression intraoculaire en diminuant la sécrétion de l'humeur aqueuse. Du fait de leur action vasoconstrictrice potentielle, l'effet des différents bêtabloquants sur le flux sanguin choroïdien, de la rétine et de la tête du nerf optique a été largement étudié.

Sur le lapin, le timolol et le cartéolol diminuent les flux sanguins ciliaires, choroïdiens et rétiens, alors qu'une tendance inverse est observée avec le bêtaxolol ; ceci suggère que les bêtabloquants les plus sélectifs auraient moins d'effets vasoconstricteurs locaux (Sato *et al.*, 2001). Chez le sujet sain, des effets différentiels sont observés en fonction du bêtabloquant instillé. On observe une diminution du flux sanguin choroïdien et de la tête du nerf optique après instillation de béfunolol, métipranolol, timolol, mais pas après instillation de bêtaxolol, et lévobunolol. Aucun effet des différentes drogues n'est observé sur le flux de l'artère centrale de la rétine, hautement régulé. Les effets pourraient résulter d'une action directe vasoconstrictrice par diffusion sur les vaisseaux choroïdiens (Schmetterer *et al.*, 1997). Chez l'animal, plusieurs études tendent à confirmer que le timolol aurait une action vasoconstrictrice sur les vaisseaux uvéaux antérieurs (Costa *et al.*, 2003).

Chez des patients présentant une hypertension oculaire ou chez des patients glaucomeux avérés, l'instillation de timolol 0,5 %, n'a pas entraîné de modifications significatives des flux sanguins dans l'artère centrale de la rétine, dans les artères ciliaires courtes postérieures ni dans l'artère ophtalmique d'après mesure par laser Doppler à balayage. Une augmentation transitoire de la résistance dans l'artère ophtalmique a été mesurée douze heures après la première instillation de timolol (Nicolela *et al.*, 1996).

Le bêtaxolol, par son action plus sélective, aurait une action plus favorable sur la circulation oculaire, en l'absence de la vasoconstriction non sélective telle qu'induite par le timolol (Sato *et al.*, 2001). Sur des expériences *ex vivo* mesurant les forces contractiles d'artères rétiennes bovines et ciliaires longues postérieures porcines, il a été montré que le bêtaxolol réduit la contractilité des fibres musculaires lisses en bloquant les canaux calciques à des doses élevées (10^{-4} M) (Hester *et al.*, 1994). Chez des patients hypertones, des mesures par laser Doppler ont montré une augmentation du flux dans l'artère centrale de la rétine, après un traitement prolongé par bêtaxolol (Steigerwalt *et al.*, 2001). Chez des patients glaucomeux, la plupart des études n'ont pas montré de modifications significatives des paramètres hémodynamiques du segment postérieur après un traitement court ou prolongé par bêtaxolol. En revanche, chez onze patients présentant un vasospasme, le bêtaxolol semble avoir augmenté les flux sanguins oculaires après quatre semaines de traitement (Evans *et al.*, 1999).

En conclusion, on peut retenir que le timolol aurait une tendance à induire une vasoconstriction des vaisseaux uvéaux antérieurs, sans preuve pour un effet sur les vaisseaux uvéaux postérieurs ou rétiens, et que le bêtaxolol aurait un effet plutôt myorelaxant en bloquant les canaux calciques, sans preuves formelles d'un intérêt sur la préservation du nerf optique chez les patients glaucomeux.

Inhibiteurs de l'anhydrase carbonique

L'anhydrase carbonique est une métalloprotéine à zinc activant l'hydratation du CO_2 en acide carbonique. Il existe sept isoenzymes de l'anhydrase carbonique, la plus connue étant celle de type II. L'anhydrase carbonique est présente au niveau du tubule rénal, du corps ciliaire, des plexus choroïdes, du système nerveux central et du tube digestif.

Les inhibiteurs de l'anhydrase carbonique ont un effet diurétique lorsque l'inhibition atteint 99 % de l'activité de l'enzyme, ce qui diminue la concentration des ions HCO_3^- et H^+ . Cette inhibition conduit à l'élimination urinaire de bicarbonates et de potassium, éliminé à la place des protons (l'urine devient alors très alcaline).

L'anhydrase carbonique est présente dans pratiquement tous les tissus de l'organisme et, dans l'œil, dans le corps ciliaire, la cornée, la rétine et le cristallin. Dans le corps ciliaire, les anhydrase carboniques II et IV facilitent la formation de HCO_3^- et la création d'un gradient osmotique de part et d'autre de la membrane de l'épithélium ciliaire, participant ainsi à la sécrétion de l'humeur aqueuse. Dans la rétine, l'anhydrase carbonique a été retrouvée dans les cellules gliales de Müller, dans les faces apicales et basolatérales de l'épithélium pigmentaire de la rétine, dans certains cônes et dans l'endothélium de la choriocapillaire.

Parmi les inhibiteurs de l'anhydrase carbonique qui ont été commercialisés comme diurétiques, l'acétazolamide est le seul encore utilisé en thérapeutique, non comme diurétique mais en particulier pour abaisser la pression intraoculaire du glaucome chronique, car il diminue la sécrétion de l'humeur aqueuse.

Comme l'acétazolamide a un effet bénéfique dans le glaucome, d'autres inhibiteurs de l'anhydrase carbonique ont été introduits en thérapeutique, le dorzolamide (*Trusopt*) et le brinzolamide (*Azopt*). Ces derniers ne sont pas utilisés par voie générale mais uniquement sous forme de collyre.

De nombreuses études ont été menées pour évaluer l'effet des inhibiteurs de l'anhydrase carbonique sur le flux sanguin oculaire.

L'injection intraveineuse de 500 mg de dorzolamide ou de 500 mg d'acétazolamide augmente la tension en oxygène de la tête du nerf optique chez le porc quand la pression intraoculaire est maintenue constante à 14 mmHg (La Cour *et al.*, 2000). L'effet bénéfique sur le flux sanguin oculaire des inhibiteurs de l'anhydrase carbonique appliqués en instillation topique a été largement débattu. Les études sont parfois divergentes selon que les mesures sont faites sur des sujets sains, des patients atteints de glaucome à pression normale ou des patients glaucomeux et en fonction des méthodes de mesure utilisées (Stefansson *et al.*, 2005).

L'augmentation de la PaCO_2 par l'injection intraveineuse d'acétazolamide induit une augmentation de la PO_2 prérétinienne (Pournaras *et al.*, 1978 ; Stefansson *et al.*, 2005), papillaire (Petropoulos *et al.*, 2005) et intravitréenne (Stefansson *et al.*, 1999), proportionnelle à l'augmentation de la PaCO_2 (Petropoulos *et al.*, 2005).

Chez le lapin, après une semaine de traitement par 2 % de dorzolamide ou brinzolamide, la pression intraoculaire était abaissée et on notait une augmentation du flux sanguin dans la tête du nerf optique (Barnes *et al.*, 2000).

Chez l'homme, la plupart des études montrent que les inhibiteurs de l'anhydrase carbonique instillés augmentent les flux sanguins dans l'artère centrale de la rétine et dans la choroïde (Fuchsjaeger-Mayrl *et al.*, 2005). Les traitements combinés associant un bêtabloquant et un analogue des récepteurs aux prostanoides ou un bêtabloquant et un inhibiteur de l'anhydrase carbonique ont montré de façon répétée que la seconde combinaison augmente la perfusion dans l'artère ophtalmique et dans les artères ciliaires postérieures chez des patients glaucomeux (Martinez et Sanchez, 2007). Des résultats similaires ont été observés dans une autre étude, sans modification par ailleurs, dans l'abaissement de la pression, la sensibilité au contraste et l'acuité visuelle dans les deux types de traitements (Siesky *et al.*, 2006).

Ces effets sont compatibles avec des études de pharmacocinétique montrant que des taux efficaces de sulfonamides étaient trouvés dans les tissus du segment postérieur du globe oculaire après instillation topique (Costa *et al.*, 2003).

Sympathicomimétiques

Les fibres du système nerveux sympathique peuvent avoir à leurs extrémités des récepteurs alpha et bêta. Il existe des récepteurs alpha-1 et alpha-2. Les récepteurs alpha-2 se situent aussi bien au niveau présynaptique que postsynaptique. Les récepteurs alpha présynaptiques affaiblissent l'activité sympathique. Dans le traitement du glaucome, on utilise généralement les médicaments alpha-2 sélectifs, comme l'apraclonidine et la brimonidine. L'apraclonidine, possédant une moins grande solubilité lipidique, ne passe pas la barrière hémato-encéphalique aussi bien que la clonidine et a donc moins d'effets hypotonisants généraux. L'effet hypotonisant oculaire est imparfaitement compris. Il est probable que l'apraclonidine facilite l'écoulement de l'humeur aqueuse dans la région trabéculaire. Comme la clonidine, elle exerce une certaine activité alpha-1 agoniste qui conduit, du moins au niveau du segment antérieur, à une vasoconstriction. La brimonidine a une sélectivité alpha-2 plus élevée que celle de la clonidine et de l'apraclonidine. C'est pourquoi, elle n'a pas d'effets secondaires vasoconstricteurs importants, alors que l'effet hypotonisant oculaire reste le même. Parallèlement à la réduction de la production d'humeur aqueuse, elle semble aussi améliorer l'écoulement uvéo-scléral.

Des études pharmacocinétiques, réalisées chez l'animal et chez l'homme, ont montré que des taux efficaces de brimonidine étaient mesurés dans le vitré après un traitement plus ou moins prolongé en instillation deux à trois fois par jour. L'interprétation des taux tissulaires est rendue difficile par la liaison de la brimonidine à la mélanine et, donc, par son accumulation dans l'uvée (Acheampong *et al.*, 2002 ; Kent *et al.*, 2001).

Chez l'animal, l'apraclonidine entraîne une réduction du flux sanguin dans l'uvée antérieure mais pas d'effet sur le flux sanguin rétinien. Chez l'homme, l'apraclonidine entraîne une vasoconstriction des vaisseaux conjonctivaux et des effets variables sur le flux oculaire selon les études. Il faut noter que plusieurs études prospectives en double insu ont cependant montré une augmentation de la résistance et une diminution du flux sanguin dans l'artère ophtalmique sans modification dans l'artère centrale de la rétine (Celiker *et al.*, 1996 ; Costa *et al.*, 2003). Chez des sujets glaucomeux, l'apraclonidine a également induit une réduction du flux sanguin dans l'artère ophtalmique (Avunduk *et al.*, 2001). La brimonidine, plus sélective, n'a pas d'effets significatifs sur la circulation oculaire (Lachkar *et al.*, 1998).

Concentration intraoculaire des différentes molécules

Si les mécanismes par lesquels les principes actifs instillés agissent sur la circulation oculaire sont imparfaitement élucidés, il est toutefois important de noter que des concentrations efficaces de la plupart des collyres instillés ont été mesurées dans le vitré, probablement via un transport trans-scléral (Costa *et al.*, 2003). La figure 4-2 illustre les concentrations mesurées dans le vitré après instillation de différents collyres. Ces concentrations sont au-dessus des concentrations efficaces, ce qui permet d'expliquer les effets observés sur la circulation oculaire postérieure.

EFFETS DES SUBSTANCES ADMINISTRÉES PAR VOIE SYSTÉMIQUE

Inhibiteurs calciques

Le calcium pénètre dans les cellules excitables à travers des canaux calciques voltage-dépendants. Il existe six types de canaux : L, T, N, P, Q et R. Parmi ceux-ci, le type L est prédominant dans les cellules

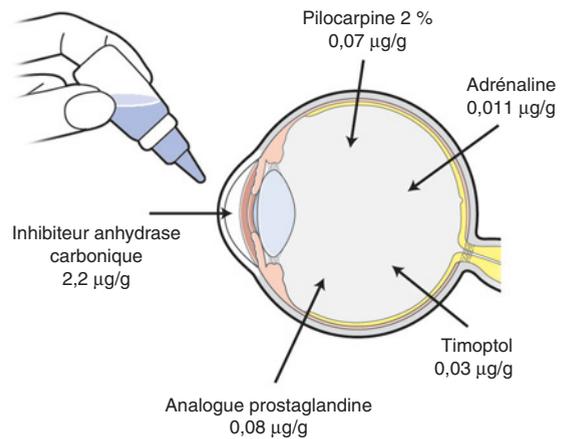


Fig. 4-2 – Concentrations dans les milieux oculaires, particulièrement dans le vitré, de collyres instillés.

des muscles squelettiques, cardiaque et musculaires lisses. Les inhibiteurs calciques (diminuant le taux intracellulaire de calcium par blocage des canaux calciques) induisent une relaxation des cellules musculaires lisses et une vasodilatation cérébrale, coronaire et périphérique. En raison de ces propriétés vasoactives, de nombreuses études ont analysé le rôle des inhibiteurs calciques dans la prise en charge du glaucome.

Les expérimentations animales ont en effet montré une diminution de la contraction des cellules musculaires des artères ciliaires et une diminution de la sensibilité de l'endothéline 1.

Une étude sur des sujets sains a montré une augmentation du flux sanguin oculaire et une diminution des résistances vasculaires des artères ciliaires courtes postérieures (Gobel et Lieb, 1995 ; Netland *et al.*, 1995).

Peu d'études randomisées ont été réalisées sur des patients glaucomeux mais elles montrent une augmentation du flux sanguin de la tête du nerf optique après administration de nilvadipine (Tomita *et al.*, 1999). Aucun effet sur le flux sanguin maculaire n'a pu être mis en évidence. Par ailleurs, il est important de noter que les inhibiteurs calciques induisent de nombreux effets secondaires lors d'utilisation chronique (Wilson *et al.*, 1997).

Inhibiteurs du système rénine-angiotensine

L'angiotensine I est transformée grâce à l'enzyme de conversion de l'angiotensine en angiotensine II, qui possède une activité vasoconstrictrice. Ces effets ont été mis en évidence dans les artères rétiniennes et ciliaires humaines (Ferrari-Dileo *et al.*, 1988 ; Nyborg et Nielsen, 1990). De plus, des récepteurs spécifiques de l'angiotensine II ont été mis en évidence sur les vaisseaux de la tête du nerf optique. Mais les études récentes montrent que l'angiotensine II n'a pas un rôle déterminant sur le flux sanguin oculaire *in vivo* (Spicher *et al.*, 2002). Quoi qu'il en soit, les inhibiteurs du système rénine-angiotensine entraînent une augmentation du flux sanguin choroïdien (Matulla *et al.*, 1997).

Ginkgo biloba

L'extrait de *Ginkgo biloba* contient plus de soixante principes actifs et est utilisé pour augmenter les fonctions cognitives. Son utilité dans le traitement du glaucome repose sur son activité antioxydante, sur sa diminution de la viscosité du sérum, sur son activité inhibitrice des facteurs activateurs des plaquettes et sur son activité anti-apoptotique. De plus, il a été montré qu'il possède une activité sur les flux

Tableau 4-1

Effets de différents principes actifs sur les flux sanguins oculaires (les plus fréquemment mis en évidence dans les études précliniques et cliniques).

| Principe actif | Vaisseaux uvéaux antérieurs | Vaisseaux uvéaux postérieurs | Vaisseaux rétiniens | Tête du nerf optique |
|---|-----------------------------|------------------------------|---------------------|----------------------|
| Agoniste PGF _{2α} | ↑ | | ↑ | |
| Pilocarpine (parasymphomimétique) | ↓ | | | |
| Bêtabloquants | | | | |
| Timolol Cartéolol | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ |
| Bétaxolol Lévocabutolol | | – | | – |
| Inhibiteur de l'anhydrase carbonique | | ↑ | | ↑ |
| Clonidine, apraclonidine (sympathicomimétiques) | ↓ | | | ↓ |
| Inhibiteurs calciques | | ↑ | | |
| Inhibiteurs du système rénine-angiotensine | | ↑ | | |

↑ : Augmentation du flux sanguin. ↓ : Diminution du flux sanguin.

sanguins cérébral et périphérique. Une seule étude randomisée a été réalisée sur des volontaires sains et a montré une augmentation de la vélocité leucocytaire dans l'artère ophtalmique (Chung *et al.*, 1999). Aucune étude n'a été réalisée sur des patients glaucomateux.

Magnésium

Le magnésium est le plus abondant des électrolytes du corps humain. Il influence le métabolisme des autres ions, de l'acétylcholine, du NO, et module l'action de nombreuses enzymes. Le magnésium est un inhibiteur calcique naturel qui va permettre de baisser la tension artérielle et de limiter les effets vasoconstricteurs. Une seule étude a été réalisée chez l'humain ; elle montre une amélioration des flux sanguins oculaires périphériques mais sans contrôle placebo (Gaspar *et al.*, 1995). On notera que la dose de magnésium nécessaire pour inhiber totalement l'endothéline 1 entraînerait un arrêt cardiaque.

Dipyridamole

Le rôle du dipyridamole est de bloquer la formation du clou plaquettaire en inhibant l'AMPC phosphodiesterase. De plus, cette substance est connue pour produire une vasodilatation coronaire et pulmonaire par l'intermédiaire des cellules endothéliales. La dernière étude réalisée a montré une augmentation significative du flux sanguin dans les artères ciliaires et dans l'artère ophtalmique (Kaiser *et al.*, 1995).

Anti-inflammatoires non stéroïdiens

Le rôle des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) sur le flux sanguin oculaire n'a été que très peu étudié ; ils ne semblent pas avoir d'action importante (Sponsel *et al.*, 2002).

CONCLUSION

Contrairement aux idées reçues, de nombreux composés instillés peuvent avoir des effets non seulement sur la circulation oculaire antérieure, mais aussi sur la circulation oculaire postérieure. Ces effets peuvent résulter d'une action directe par passage du principe actif vers les tissus du segment postérieur, le plus souvent par la voie trans-sclérale. Enfin, des molécules utilisées dans la pratique courante, comme les glucocorticoïdes, peuvent avoir des effets non négligeables sur la circulation oculaire d'autant plus qu'ils sont injectés à forte dose dans la cavité vitréenne. L'effet vasoconstricteur des glucocorticoïdes explique, en partie, leur effet antioœdémateux, mais les conséquences de cette vasoconstriction sur la physiologie oculaire n'ont pas été étudiées de façon précise. De nombreuses études doivent encore être menées, de façon rigoureuse, avec des techniques performantes pour explorer de façon précise les effets de principes actifs sur la circulation oculaire *in vivo*, plus particulièrement chez les patients à traiter.

- ✓ Les principes actifs instillés peuvent exercer des actions sur la circulation oculaire du segment antérieur, de la choroïde, de la rétine et du nerf optique, par diffusion dans le segment antérieur et par passage rétrobulbaire et trans-scléral.
- ✓ Ainsi, même si des concentrations efficaces intravitréennes de principes actifs ne sont pas mesurées, des effets sur la circulation oculaire postérieure peuvent être observés.
- ✓ Ces effets doivent être analysés chez les patients atteints de pathologies oculaires afin de mesurer le retentissement potentiel de ces variations sur la pathologie et d'orienter le choix thérapeutique.

BIBLIOGRAPHIE

- Acheampong A.A., Shackleton M., John B. *et al.* (2002). Distribution of brimonidine into anterior and posterior tissues of monkey, rabbit, and rat eyes. *Drug Metab Dispos*, 30 : 421-429.
- Agarwal H.C., Gupta V. et Sihota R. (2003). Effect of changing from concomitant timolol pilocarpine to bimatoprost monotherapy on ocular blood flow and IOP in primary chronic angle closure glaucoma. *J Ocul Pharmacol Ther*, 19 : 105-112.
- Avunduk A.M., Sari A., Akyol N. *et al.* (2001). The one-month effects of topical betaxolol, dorzolamide and apraclonidine on ocular blood flow velocities in patients with newly diagnosed primary open-angle glaucoma. *Ophthalmologica*, 215 : 361-365.
- Barnes G.E., Li B., Dean T. *et al.* (2000). Increased optic nerve head blood flow after 1 week of twice daily topical brinzolamide treatment in Dutch-belted rabbits. *Surv Ophthalmol*, 44 Suppl 2 : S131-140.
- Celiker U.O., Celebi S., Celiker H. *et al.* (1996). Effect of topical apraclonidine on flow properties of central retinal and ophthalmic arteries. *Acta Ophthalmol Scand*, 74 : 151-154.
- Chung H.S., Harris A., Kristinsson J.K. *et al.* (1999). Ginkgo biloba extract increases ocular blood flow velocity. *J Ocul Pharmacol Ther*, 15 : 233-240.
- Claridge K.G. (1993). The effect of topical pilocarpine on pulsatile ocular blood flow. *Eye*, 7 (Pt 4) : 507-510.
- Costa V.P., Harris A., Stefansson E. *et al.* (2003). The effects of antiglaucoma and systemic medications on ocular blood flow. *Prog Retin Eye Res*, 22 : 769-805.
- Evans D.W., Harris A. et Cantor L.B. (1999). Primary open-angle glaucoma patients characterized by ocular vasospasm demonstrate a different ocular vascular response to timolol versus betaxolol. *J Ocul Pharmacol Ther*, 15 : 479-487.
- Ferrari-Dileo G., Ryan J.W., Rockwood E.J. *et al.* (1988). Angiotensin-converting enzyme in bovine, feline, and human ocular tissues. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 29 : 876-881.
- Fuchsjaeger-Mayrl G., Wally B., Georgopoulos M. *et al.* (2004). Ocular blood flow and systemic blood pressure in patients with primary open-angle glaucoma and ocular hypertension. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 45 : 834-839.
- Fuchsjaeger-Mayrl G., Wally B., Rainer G. *et al.* (2005). Effect of dorzolamide and timolol on ocular blood flow in patients with primary open angle glaucoma and ocular hypertension. *Br J Ophthalmol*, 89 : 1293-1297.
- Gaspar A.Z., Gasser P. et Flammer J. (1995). The influence of magnesium on visual field and peripheral vasospasm in glaucoma. *Ophthalmologica*, 209 : 11-13.
- Gobel W. et Lieb W.E. (1995). [Changes in orbital hemodynamics caused by nitroglycerin and nifedipine. A study using color duplex ultrasound]. *Ophthalmologie*, 92 : 206-211.
- Green K. et Hatchett T.L. (1987). Regional ocular blood flow after chronic topical glaucoma drug treatment. *Acta Ophthalmol (Copenh)*, 65 : 503-506.
- Hester R.K., Chen Z., Becker E.J. *et al.* (1994). The direct vascular relaxing action of betaxolol, carteolol and timolol in porcine long posterior ciliary artery. *Surv Ophthalmol*, 38 Suppl : S125-134.
- Kaiser H.J., Stumpf D. et Flammer J. (1995). Short-term effect of dipyrindamole on blood flow velocities in the extraocular vessels. *Int Ophthalmol*, 19 : 355-358.
- Kent A.R., Nussdorf J.D., David R. *et al.* (2001). Vitreous concentration of topically applied brimonidine tartrate 0.2%. *Ophthalmology*, 108 : 784-787.
- la Cour M., Kiilgaard J.F., Eysteinson T. *et al.* (2000). Optic nerve oxygen tension : effects of intraocular pressure and dorzolamide. *Br J Ophthalmol*, 84 : 1045-1049.
- Lachkar Y., Migdal C. et Dhanjil S. (1998). Effect of brimonidine tartrate on ocular hemodynamic measurements. *Arch Ophthalmol*, 116 : 1591-1594.
- Martinez A. et Sanchez M. (2007). Retrobulbar haemodynamic effects of the latanoprost/timolol and the dorzolamide/timolol fixed combinations in newly diagnosed glaucoma patients. *Int J Clin Pract*, 61 : 815-825.
- Matulla B., Streit G., Pieh S. *et al.* (1997). Effects of losartan on cerebral and ocular circulation in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol*, 44 : 369-375.
- Mori A., Saito M., Sakamoto K. *et al.* (2007). Stimulation of prostanoid IP and EP₂ receptors dilates retinal arterioles and increases retinal and choroidal blood flow in rats. *Eur J Pharmacol*, 570 : 135-141.
- Netland P.A., Grosskreutz C.L., Fekete G.T. *et al.* (1995). Color Doppler ultrasound analysis of ocular circulation after topical calcium channel blocker. *Am J Ophthalmol*, 119 : 694-700.
- Nicolela M.T., Buckley A.R., Walman B.E. *et al.* (1996). A comparative study of the effects of timolol and latanoprost on blood flow velocity of the retrobulbar vessels. *Am J Ophthalmol*, 122 : 784-789.
- Nyborg N.C. et Nielsen P.J. (1990). Angiotensin-II contracts isolated human posterior ciliary arteries. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 31 : 2471-2473.
- Petrooulos I.K., Pourmaras J.A., Munoz J.-L. *et al.* (2005). Effect of carbogen breathing and acetazolamide on optic disc PO₂. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 46 : 4139-4146.
- Pourmaras C., Tsacopoulos M. et Chapuis P. (1978). Studies on the role of prostaglandins in the regulation of retinal blood flow. *Exp Eye Res*, 26 : 687-697.
- Ravinet E., Mermoud A. et Brignoli R. (2003). Four years later : a clinical update on latanoprost. *Eur J Ophthalmol*, 13 : 162-175.
- Sato T., Muto T., Ishibashi Y. *et al.* (2001). Short-term effect of beta-adrenoreceptor blocking agents on ocular blood flow. *Curr Eye Res*, 23 : 298-306.
- Schmetterer L., Strenn K., Findl O. *et al.* (1997). Effects of antiglaucoma drugs on ocular hemodynamics in healthy volunteers. *Clin Pharmacol Ther*, 61 : 583-595.
- Shaikh M.H. et Mars J.S. (2001). The acute effect of pilocarpine on pulsatile ocular blood flow in ocular hypertension. *Eye*, 15 : 63-66.
- Siesky B., Harris A., Sines D. *et al.* (2006). A comparative analysis of the effects of the fixed combination of timolol and dorzolamide versus latanoprost plus timolol on ocular hemodynamics and visual function in patients with primary open-angle glaucoma. *J Ocul Pharmacol Ther*, 22 : 353-361.
- Spada C.S., Nieves A.L. et Woodward D.F. (2002). Vascular activities of prostaglandins and selective prostanoid receptor agonists in human retinal microvessels. *Exp Eye Res*, 75 : 155-163.
- Spicher T., Orgul S., Gugleta K. *et al.* (2002). The effect of losartan potassium on choroidal hemodynamics in healthy subjects. *J Glaucoma*, 11 : 177-182.
- Sponsel W.E., Paris G., Trigo Y. *et al.* (2002). Latanoprost and brimonidine : therapeutic and physiologic assessment before and after oral nonsteroidal anti-inflammatory therapy. *Am J Ophthalmol*, 133 : 11-18.
- Stefansson E., Jensen P.K., Eysteinson T. *et al.* (1999). Optic nerve oxygen tension in pigs and the effect of carbonic anhydrase inhibitors. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 40 : 2756-2761.
- Stefansson E., Pedersen D.B., Jensen P.K. *et al.* (2005). Optic nerve oxygenation. *Prog Retin Eye Res*, 24 : 307-332.
- Steigerwald R.D. Jr, Laurora G., Belcaro G.V. *et al.* (2001). Ocular and retrobulbar blood flow in ocular hypertensives treated with topical timolol, betaxolol and carteolol. *J Ocul Pharmacol Ther*, 17 : 537-544.
- Stjemschantz J., Selen G., Astin M. *et al.* (2000). Microvascular effects of selective prostaglandin analogues in the eye with special reference to latanoprost and glaucoma treatment. *Prog Retin Eye Res*, 19 : 459-496.
- Tomita K., Araie M., Tamaki Y. *et al.* (1999). Effects of nifedipine, a calcium antagonist, on rabbit ocular circulation and optic nerve head circulation in NTG subjects. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 40 : 1144-1151.
- Wilson R.P., Chang W.J., Sergott R.C. *et al.* (1997). A color Doppler analysis of nifedipine-induced posterior ocular blood flow changes in open-angle glaucoma. *J Glaucoma*, 6 : 231-236.
- Yoshitomi T., Ishikawa H. et Hayashi E. (2000). Pharmacological effects of pilocarpine on rabbit ciliary artery. *Curr Eye Res*, 20 : 254-259.

Page blanche

DEUXIÈME PARTIE

**PHYSIOPATHOLOGIE
DE LA CIRCULATION OCULAIRE**

Page blanche

CORRÉLATIONS ANATOMO-CLINIQUES DANS LES PRINCIPALES MALADIES VASCULAIRES RÉTINIENNES

J.-A. C. Pourmaras, Ph. de Gottrau, S. Uffer

La rétine est une structure complexe, avec des variations régionales de ses structures neurales et vasculaires. La rétine neurosensorielle possède neuf couches, qui sont, en partant de la surface vitrénne vers la choroïde (fig. 5-1) :

1. la membrane limitante interne (MLI), membrane basale synthétisée par les cellules de Müller ;
2. la couche des fibres nerveuses ;
3. la couche des cellules ganglionnaires ;
4. la couche plexiforme interne ;
5. la couche nucléaire interne ;
6. la couche plexiforme externe ;
7. la couche nucléaire externe (noyaux des photorécepteurs) ;
8. la couche limitante externe (MLE), qui n'est pas une véritable membrane mais plutôt une membrane apparente formée par une série de *zonula adherens* entre les cellules de Müller et les photorécepteurs ;
9. les photorécepteurs (segments internes et externes) des cônes et des bâtonnets.

La rétine repose sur l'épithélium pigmentaire, embryologiquement issu du même neuroectoderme que les couches neuro-rétiniennes et élément de soutien métabolique essentiel pour la couche des photorécepteurs. L'épithélium pigmentaire tapisse la membrane de Bruch constituée de cinq couches (lame basale de l'épithélium

pigmentaire, couche collagène, couche élastique, lame basale de la choriocapillaire) et sous laquelle se trouve la choroïde, constituée de la couche choriocapillaire, de la couche des moyens vaisseaux et de la couche des gros vaisseaux en contact avec la sclère (cf. chapitre 2). L'arrangement de la rétine est vertical, des couches externes aux couches internes dans des coupes tissulaires perpendiculaires à la surface rétinienne, hormis la couche des fibres nerveuses : les axones se dirigent vers la papille avec une orientation horizontale par rapport à la surface rétinienne. Cet arrangement explique pourquoi des hémorragies dans les couches profondes de la rétine présentent un aspect nodulaire cliniquement, tandis qu'ils possèdent une apparence dite en flammèche dans la couche des fibres nerveuses.

La vascularisation de la rétine provient de deux sources distinctes, avec une zone frontière se situant au niveau de la couche plexiforme externe. Les vaisseaux rétiens approvisionnent la couche des fibres nerveuses, la couche des cellules ganglionnaires, la couche plexiforme interne et les deux tiers internes de la couche nucléaire interne. Le réseau choroïdien approvisionne la couche plexiforme externe, la couche nucléaire externe, les photorécepteurs et l'épithélium pigmentaire rétinien. Des processus ischémiques au niveau de ces deux systèmes vasculaires produisent des tableaux cliniques et physiopathologiques différents : une lésion ischémique rétinienne mène au développement d'une atrophie de la rétine interne, alors que l'ischémie de la choroïde provoque une atrophie rétinienne externe.

Ce chapitre permet d'effectuer les corrélations anatomo-cliniques des lésions élémentaires communes de la pathologie vasculaire rétinienne : exsudats cotonneux et durs, anévrysmes et hémorragies rétiens. Leurs caractéristiques sont détaillées dans le tableau 5-1. De plus, sont décrits l'œdème rétinien, la néovascularisation rétinienne, choroïdienne et irienne. L'artériosclérose, l'artérite à cellules géantes et la vascularite à CMV.

La confrontation anatomo-clinique permet de mieux comprendre les mécanismes physiopathologiques impliqués dans la survenue et l'évolution de diverses atteintes. Bien que négligée de nos jours, son intérêt reste prédominant.

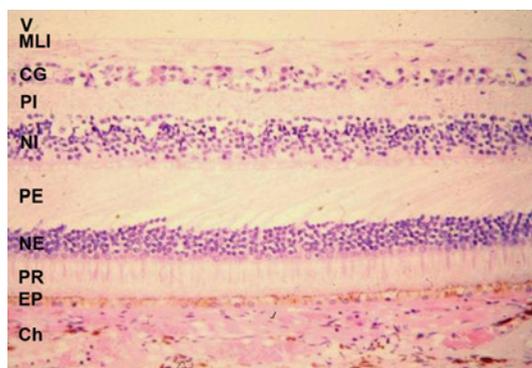


Fig. 5-1 – Coupe histologique d'une rétine contenant un contingent cellulaire et une structure physiologique. Il est très difficile d'apprécier la vascularisation rétinienne. Les choriocapillaires sont visualisés du côté externe de l'épithélium pigmentaire. V, cavité vitrénne ; MLI, membrane limitante interne ; CG, couche des cellules ganglionnaires ; PI, couche plexiforme interne ; NI, couche nucléaire interne ; PE, couche plexiforme externe ; NE, couche nucléaire externe ; PR, photorécepteurs ; EP, épithélium pigmentaire rétinien ; Ch, choroïde et choriocapillaire. (Hématoxyline-éosine, $\times 260$).

L'ŒDÈME RÉTINIEN

L'œdème rétinien est une pathologie fréquente survenant au cours de nombreuses affections vasculaires rétiennes. Il est l'un des signes les plus précoces d'un trouble affectant le système vasculaire

rétinien. C'est surtout dans sa forme maculaire, très commune, que l'œdème a la répercussion la plus négative sur l'acuité visuelle. Tout aussi fréquents sont les exsudats durs qui sont le résultat de la rémission de l'œdème rétinien ainsi que les nodules cotonneux ou exsudats mous.

Physiopathologie

L'œdème rétinien est une réponse non spécifique à une rupture de la barrière hémato-rétinienne. Celle-ci, au moyen de systèmes de transport actif et passif, limite les mouvements extravasculaires des différents composants plasmatiques et joue également un rôle important dans l'hémostase. La barrière hémato-rétinienne, sous forme de jonctions serrées (*tight junctions*), se localise d'une part au niveau des cellules endothéliales des vaisseaux sanguins — barrière hémato-rétinienne interne — et, d'autre part, au niveau des cellules de l'épithélium pigmentaire — barrière hémato-rétinienne externe. Ces barrières sont importantes car il n'existe normalement que très peu d'espace extracellulaire dans le tissu rétinien normal. Lorsque l'une ou l'autre de ces barrières est déficiente, la perte incontrôlée d'eau et de protéines plasmatiques vont entraîner l'expansion de l'espace extracellulaire et un épaississement de la rétine. Cela se traduit alors très vite par un épaississement de la rétine. Cette accumulation d'eau, localisée surtout dans les couches plexiforme externe, plexiforme interne, nucléaire interne et parfois des cellules ganglionnaires, peut par la suite former des espaces kystiques. Ils sont généralement plus grands lorsqu'ils sont situés dans la couche plexiforme externe et plus petits dans la couche nucléaire interne et ganglionnaire. Cette tendance à générer des espaces kystiques est particulièrement marquée au niveau des fibres de Henle parafovéolaires, où les axones et dendrites ont une orientation parallèle à la rétine. Si le phénomène d'exsudation est important et perdure, des lipides et des protéines vont progressivement s'accumuler et se condenser pour apparaître cliniquement sous forme d'exsudats durs. Par la suite, des macrophages sous forme d'histiocytes gorgés de lipides apparaissent et vont résorber ses exsudats. Enfin, lorsque l'œdème rétinien conduit à une dégénérescence neuronale, des débris cellulaires et du tissu glial peuvent également occuper l'espace extracellulaire.

Il existe de nombreux facteurs de rupture de la barrière hémato-rétinienne. Les altérations métaboliques en sont le premier exemple, telles que le diabète où le métabolisme anormal du glucose va conduire à une exsudation pathologique au niveau de vaisseaux rétiens et de l'épithélium pigmentaire et ce bien avant l'apparition d'une rétinopathie diabétique identifiable cliniquement. L'ischémie en est un autre exemple, en relation avec une non-perfusion capillaire, comme dans le diabète ou une affection vasculaire rétinienne occlusive, ou avec une altération de la perfusion choroïdienne. Les forces hydrostatiques, sous forme d'une augmentation trop importante de la pression intravasculaire, peuvent aussi altérer la barrière hémato-rétinienne interne, principalement au niveau du réseau capillaire. Les occlusions veineuses en sont un excellent exemple avec la survenue fréquente d'un œdème rétinien parfois important, diffus ou cystoïde. Une poussée hypertensive va aussi conduire à des lésions vasculaires plus massives et plus diverses, principalement hémorragiques. Des tractions purement mécaniques sont aussi une cause de rupture de la barrière hémato-rétinienne, comme dans les membranes maculaires épirétiennes où les forces exercées sur les parois du réseau capillaire superficiel vont nuire à son étanchéité. Il faut également citer l'inflammation, quelle que soit son étiologie, une maladie auto-immune, ou une infection postchirurgicale. Dans ce cas de figure, c'est la production augmentée de médiateurs de l'inflammation comme les prostaglandines qui sont la cause de la rupture de la

barrière hémato-rétinienne. Enfin, très rarement, l'effet toxique de certaines substances, comme l'épinéphrine (Thomas *et al.*, 1978), certains bêtabloquants (Hesse et Swan, 1988) ou analogues des prostaglandines (Cunha-Vaz et Travassos, 1984), peut également influencer sur les médiateurs de l'inflammation et entraîner une rupture de la barrière hémato-rétinienne.

Éléments cliniques

Dans sa forme précoce, il est difficile de reconnaître l'œdème rétinien sans examens spécialisés comme l'angiographie à la fluorescéine ou la tomographie à cohérence optique (OCT) (fig. 5-2 et 5-3). Lorsque l'œdème augmente, il est un peu plus facile d'observer l'épaississement de la rétine. D'abord transparent, le tissu rétinien va devenir plus opaque et légèrement grisâtre, induisant un flou autour des vaisseaux sanguins qui peuvent même disparaître dans l'œdème comme dans le cas d'exsudats cotonneux. Ce dernier exemple résulte principalement de l'œdème secondaire à l'accumulation des débris axoplasmiques issus de l'interruption des flux orthograde et rétrograde du transport axonal d'organelles. Enfin, dans la forme kystique, le contraste entre les bords du kyste et son contenu translucide est bien reconnaissable à l'examen biomicroscopique.

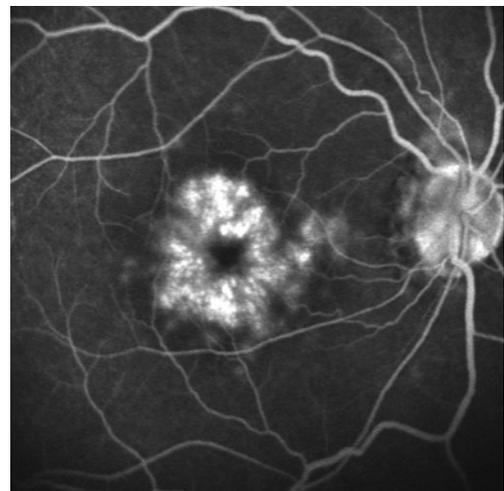


Fig. 5-2 – **Œdème maculaire cystoïde.** Une hyperfluorescence liée aux phénomènes exsudatifs est visualisable par l'angiographie à la fluorescéine.

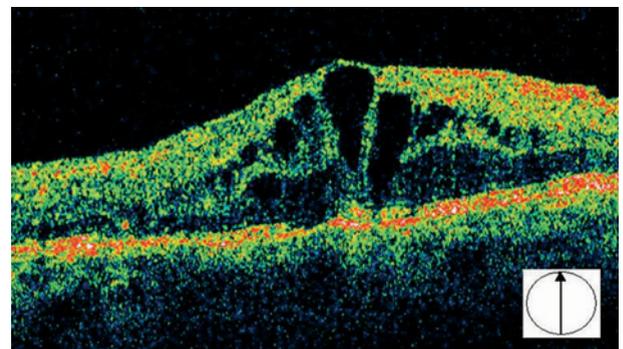


Fig. 5-3 – **Œdème maculaire cystoïde.** Des logettes sont observées dans l'épaisseur rétinienne par l'OCT (Pr C.J. Pournaras, Clinique universitaire d'ophtalmologie, Genève).

Éléments histopathologiques

Si l'œdème diffus est très difficilement visualisable en microscopie optique, l'œdème maculaire cystoïde permet de mieux essayer de comprendre la genèse liée à l'accumulation d'un matériel acellulaire éosinophile dans les espaces néoformés (fig. 5-4). Très rarement, ces cavités peuvent même se remplir de sang lors d'hémorragies rétinienne (Wolter, 1981). Ces cavités ne sont bien entendu pas de vrais kystes, car elles ne sont jamais recouvertes par un quelconque épithélium, d'où la dénomination d'œdème maculaire cystoïde et non kystique. Histopathologiquement, l'œdème maculaire cystoïde peut s'accompagner de plis rétinien, de détachements localisés de l'épithélium pigmentaire ou d'une augmentation des cavités vers les couches internes de la rétine telles qu'elles vont conduire à des trous rétinien lamellaires ou complets comme Gass l'a initialement décrit (Gass, 1987).

L'étiologie de l'œdème maculaire cystoïde est peu claire. En effet, outre l'hypothèse de la simple augmentation du liquide extracellulaire soutenue par des auteurs comme Gass, d'autres comme Tso, Fine ou Löffler évoquent des modifications initiales au niveau des cellules de Müller qui vont gonfler l'œdème intracellulaire et parfois dégénérer, et ce sans augmentation de l'espace extracellulaire (Fine et Brucker, 1981 ; Tso, 1982 ; Gass, 1987 ; Loeffler et al., 1992). Dans un cas d'œdème maculaire cystoïde autosomal dominant, Löffler confirme la possibilité d'une pathologie primaire des cellules de Müller en montrant la présence des grosses cavités cystoïdes à côté des altérations dégénératives de la couche nucléaire interne et des cellules de Müller (Loeffler et al., 1992).



Fig. 5-4 – **Œdème maculaire cystoïde.** Présence de pseudokystes (P) avec des exsudats éosinophiles occupant toute l'épaisseur de la rétine au niveau de la fovéa. (Hématoxyline-éosine, $\times 100$).

L'EXSUDAT COTONNEUX

Physiopathologie

L'exsudat cotonneux est le résultat d'une occlusion artériolaire précapillaire rétinienne superficielle. L'hypoxie focale mène au blocage du flux axoplasmique rétrograde et antérograde dans les fibres nerveuses rétinienne, entraînant par conséquent une accumulation des organelles intra-axonales (McLeod et al., 1977).

Le diabète est la cause la plus commune d'exsudats cotonneux. Viennent ensuite la rétinopathie diabétique non diagnostiquée (20 % des cas) et l'hypertension artérielle (20 % des cas). En excluant le diabète, l'évaluation systémique générale révèle une cause sous-jacente dans 95 % des cas. Une cause importante d'exsudat cotonneux est le syndrome d'immunodéficience acquise (sida). Des exsudats cotonneux sont observés chez 50 % des patients. Dans un groupe autopsié, ce chiffre s'élevait à 71 %, indiquant que l'incidence réelle serait plus élevée. Une hypothèse soutient que les exsudats cotonneux résultent du dépôt de complexes immuns dans les vaisseaux rétinien superficiels.

Éléments cliniques

Les exsudats cotonneux sont des lésions blanches, uniques ou multiples, superficielles et de petite taille, d'axe perpendiculaire à l'axe des fibres optiques (fig. 5-5). Ils sont fréquemment situés au pôle postérieur et autour de la papille. Lorsqu'ils sont nombreux en moyenne périphérie rétinienne, ils traduisent une poussée évolutive de la rétinopathie diabétique. Leur localisation péripapillaire doit faire suspecter une poussée d'hypertension artérielle. Ils tendent à disparaître dans les semaines ou mois suivants. Angiographiquement, les exsudats cotonneux correspondent une zone de non-perfusion capillaire entourée parfois de lésions microanévrismales.



Fig. 5-5 – **Exsudat cotonneux dans le cadre d'une rétinopathie hypertensive** (Pr C.J. Pournaras, Clinique universitaire d'ophtalmologie, Genève).

Éléments histopathologiques

En microscopie optique, les exsudats cotonneux sont des agrégats de structures globulaires éosinophiles amorphes, soulevant la membrane limitante interne (fig. 5-6). La microscopie électronique révèle que chaque « globule » correspond à l'extrémité rompue d'un axone, gonflée par l'accumulation de mitochondries dégénérées, de lipides et autres débris cellulaires. Ces « globules » sont habituellement nommés « corps cytoïdes ».

L'évolution à long terme se manifeste par la formation d'une dépression rétinienne, conséquence directe de la destruction des couches internes de la rétine suite à la mort neuronale liée à l'ischémie.

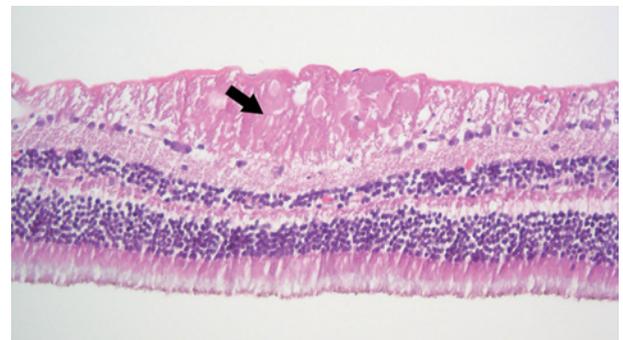


Fig. 5-6 – **Exsudat cotonneux au niveau de la couche des fibres nerveuses** (flèche). (Hématoxyline-éosine, $\times 200$).

L'EXSUDAT DUR

Physiopathologie

Les exsudats durs (secs, lipidiques, profonds) sont l'expression d'un œdème rétinien en résorption au long cours dans des régions à perméabilité artériolaire ou capillaire augmentée.

Ces exsudats sont caractéristiques d'affections rétinienne comme les rétinopathies diabétique et hypertensive, et sont également communs en cas de macroanévrismes. Comme nous l'avons vu précédemment, l'œdème rétinien résultant soit d'une rupture de la barrière hémato-rétinienne interne, soit d'une altération de l'endothélium vasculaire secondaire à une pathologie systémique, est l'accumulation extracellulaire de plasma et d'éléments sanguins, particulièrement au niveau de la macula. Avec le temps, des lipides et des protéines s'y ajoutent et ce matériel extracellulaire se condense en formant des exsudats durs. Plus tard, des mécanismes de résorption entrent en jeu : les éléments liquides sont résorbés rapidement, mais les éléments solides nécessitent l'intervention de macrophages.

Dans le cas de l'hypertension artérielle, les hémorragies rétinienne et les exsudats durs sont proportionnels à la sévérité de l'évolution de la pathologie systémique sous-jacente et au degré d'endommagement des parois vasculaires.

En résumé, toute pathologie exsudative peut générer des exsudats durs et il ne faut pas oublier, à côté des atteintes systémiques bien connues, des maladies rétinienne primaires comme la forme exsudative de la dégénérescence maculaire liée à l'âge.

Éléments cliniques

Les exsudats apparaissent sous forme de dépôts jaunes et sont habituellement disposés en couronne autour des anomalies micro et macrovasculaires dont ils sont issus (fig. 5-7a).

La macula forme un tableau radiaire caractéristique, l'« étoile maculaire » : elle est composée d'exsudats durs ou lipidiques dans la couche plexiforme externe (couche de Henle) (fig. 5-7b).

Éléments histopathologiques

Les exsudats durs se présentent comme des masses hyalines à l'intérieur d'espaces pseudokystiques formés par dissociation des fibres de la couche plexiforme externe (fig. 5-8).

Leur nature histologique est séreuse, fibrineuse ou lipidique (avec principalement des macrophages chargés de lipides). Les macrophages ou histiocytes migrent au niveau des exsudats et se chargent en lipoprotéines (fig. 5-9). À un stade d'évolution tardif, ils se distendent et peuvent provoquer une rupture de la couche plexiforme externe, provoquant une dégénérescence des photorécepteurs.

LES ANÉVRYSMES RÉTINIENS

Physiopathologie

Les anévrismes rétinienne, principalement les microanévrismes, se retrouvent dans de nombreuses pathologies rétinienne dont les plus connues sont le diabète et l'hypertension artérielle.

Les vaisseaux capillaires sont constitués d'une couche de cellules endothéliales entourées de péricytes avec un rapport de 1:1. Dans la maladie diabétique, ces dernières cellules vont diminuer en densité et le rapport va se modifier en faveur des cellules endothéliales. Kuwabara et Cogan ont découvert les premiers cette particularité dans leur préparation de rétine digérée à la trypsine (Kuwabara et Cogan, 1963). Cette fragilisation pariétale va permettre la formation de microanévrismes. Cette première hypothèse est la plus séduisante car il est certain que les péricytes normaux ont des propriétés contractiles, dont la disparition fragilise les vaisseaux capillaires. Néanmoins, des microanévrismes peuvent se développer en présence de péricytes. Une autre hypothèse pourrait être une prolifération de cellules endothéliales en l'absence d'un effet inhibiteur des péricytes. Des microanévrismes acellulaires pourraient apparaître une fois les cellules endothéliales disparues.

Le microanévrisme rétinien constitue une altération secondaire à une perte des péricytes et des cellules endothéliales.

Éléments cliniques

Ils apparaissent sous forme de lésions punctiformes rouges de petite taille. Ils prédominent au pôle postérieur (fig. 5-10) et peuvent être des signes indirects d'occlusion capillaire. Les microanévrismes peuvent se thromboser et disparaître spontanément, surtout s'il y a amélioration du contrôle thérapeutique de la pathologie de base. Dans la rétinopathie diabétique, l'augmentation ou la diminution du nombre des microanévrismes est un bon indice de progression ou de régression de la pathologie systémique.

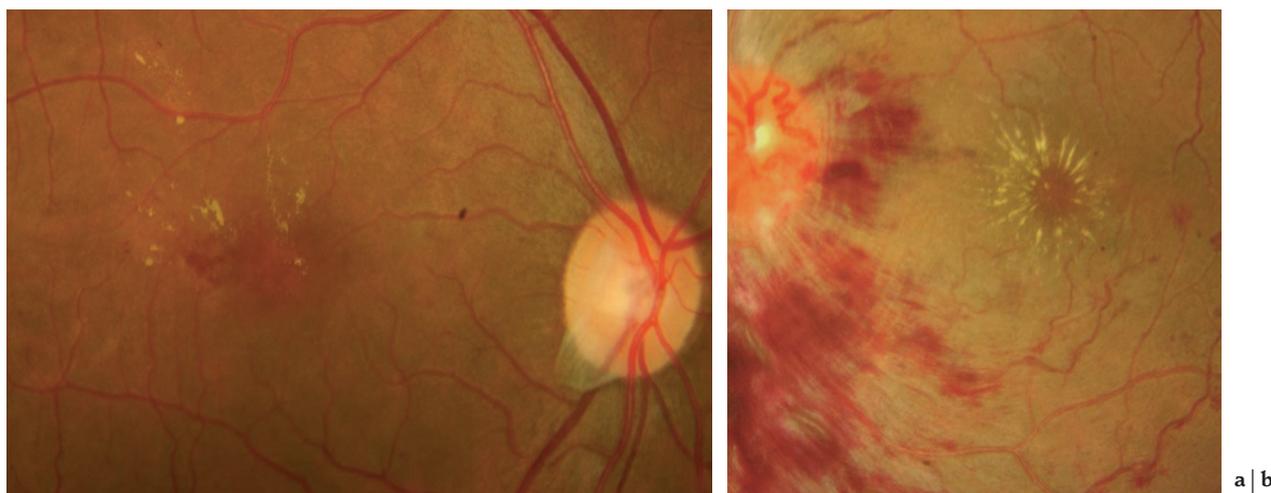


Fig. 5-7 – Exsudats durs. **a.** Présence d'exsudats durs associés à des hémorragies dans le cadre d'une rétinopathie diabétique. **b.** Présence d'une « étoile maculaire » et d'hémorragies en flammèche dans le cadre d'une rétinopathie hypertensive (Pr C.J. Pournaras, Clinique universitaire d'ophtalmologie, Genève).



Fig. 5-8 – Exsudats durs multiples au niveau de la couche plexiforme externe (flèches). (Hématoxyline-éosine, $\times 200$).

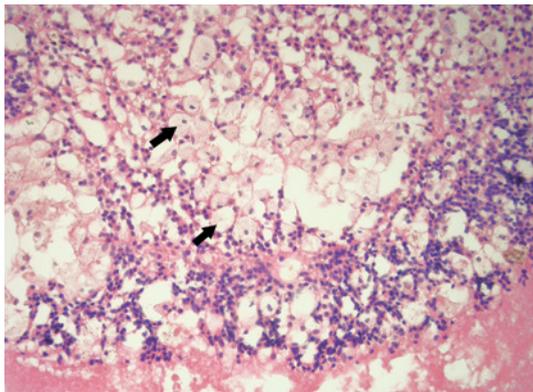


Fig. 5-9 – Exsudats rétiniens profonds en voie de résorption. L'aspect spumeux des macrophages, ou histiocytes (flèches), est secondaire à la présence de lipides dans les exsudats. (Hématoxyline-éosine, $\times 200$).

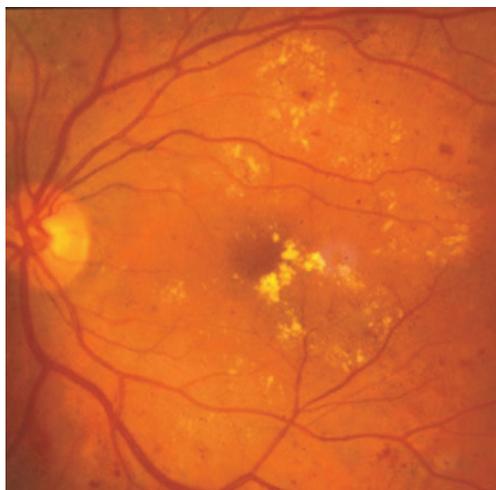


Fig. 5-10 – Microanévrismes dans le cadre d'une rétinopathie diabétique. Ces lésions sont parfois difficiles à distinguer des hémorragies punctiformes. Un des signes qui permet de les suspecter consiste en la présence d'une couronne exsudative attestant la présence de troubles de la perméabilité à leur niveau ; néanmoins, ce phénomène n'est pas systématique.

Éléments histopathologiques

Les anévrysmes sont des dilatations localisées de la paroi vasculaire. En microscopie optique conventionnelle, les microanévrismes ne sont pas reconnaissables. Il faut soit effectuer des digestions enzymatiques de la rétine respectant l'appareil vasculaire soit utiliser la

microscopie électronique pour les mettre en évidence. Au contraire, les macroanévrismes sont facilement reconnaissables mais il est rare d'obtenir des globes oculaires avec des macroanévrismes isolés pour examen histologique. La seule exception est la maladie de Coats où les anévrysmes sont de plus grande taille et déforme l'architecture physiologique de la rétine (fig. 5-11).

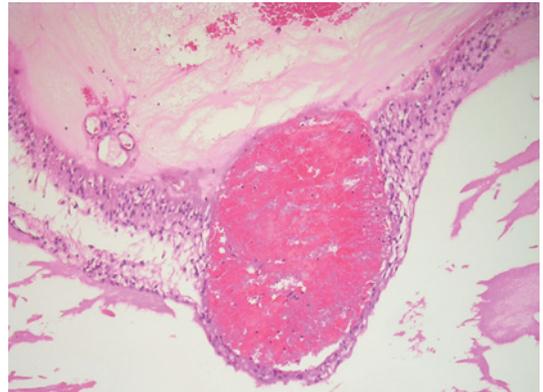


Fig. 5-11 – Anévrysme artériolaire visible dans la maladie de Coats. Notez la désorganisation de la structure rétinienne. (Hématoxyline-éosine, $\times 100$).

LES HÉMORRAGIES

Physiopathologie

Les hémorragies peuvent survenir secondairement à une souffrance ischémique du tissu rétinien entraînant une fragilisation des parois vasculaires et une rupture de la barrière hémato-rétinienne interne. Des variations de la pression sanguine pour des raisons centrales ou périphériques favorisent aussi les hémorragies rétiniennes, tout comme les altérations du débit sanguin provoquant des lésions de l'endothélium et de la paroi vasculaire.

Les hémorragies rétiniennes peuvent prendre plusieurs aspects en fonction de leur localisation.

Éléments cliniques

On distingue plusieurs types d'hémorragies selon leur importance et leur localisation. Les hémorragies en flammèche proviennent des vaisseaux superficiels de la rétine et elles ont cet aspect en raison de l'orientation des fibres nerveuses autour desquelles se répandent les hématies (fig. 5-12). Ces hémorragies en flammèche peuvent néanmoins être nombreuses au point de former de larges plages hémorragiques continues.

Les hémorragies d'aspect punctiforme apparaissent sous forme de lésions rouges de petite taille. Elles sont localisées au niveau de la rétine interne. Dans la rétinopathie diabétique, elles prédominent au pôle postérieur et représentent les premiers signes ophtalmoscopiques de l'atteinte vasculaire (fig. 5-13).

Les hémorragies peuvent aussi prendre un aspect de taches, de plus grandes tailles que les hémorragies punctiformes. Plus étendues, en nappes, elles traduisent une souffrance plus marquée de la rétine. Elles se situent dans les couches internes de la rétine mais souvent plus profondément que les hémorragies punctiformes. On les retrouve en particulier dans les occlusions veineuses (fig. 5-14).

Les hémorragies secondaires, dues aux néovaisseaux issus du réseau vasculaire superficiel dans le cadre de rétinopathies prolifé-

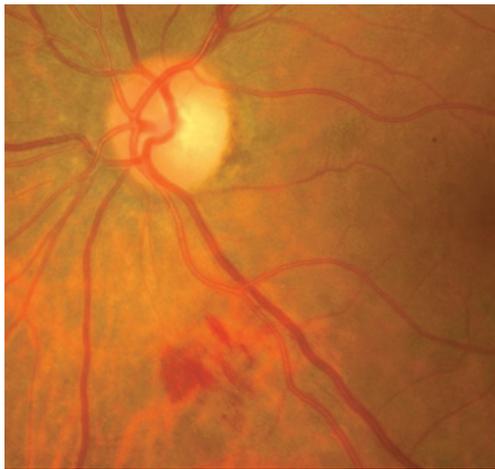


Fig. 5-12 – Hémorragies en flammèche dans le cadre d'une rétinopathie hypertensive.

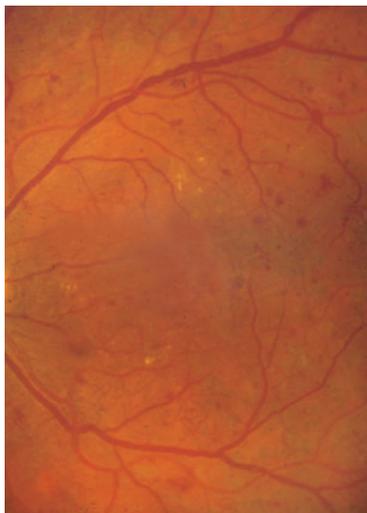


Fig. 5-13 – Hémorragies punctiformes, hémorragies en taches associées à quelques exsudats durs dans le cadre d'une rétinopathie diabétique. Notez l'altération localisée de la veine temporale supérieure dite en « chapelet ».



Fig. 5-14 – Hémorragies en nappes dans le cadre de séquelles d'occlusion veineuse (Pr C.J. Pournaras, Clinique universitaire d'ophtalmologie, Genève).

rantes, peuvent directement diffuser dans la cavité vitrénne ou rester cloisonnées entre la membrane limitante interne et la membrane hyaloïde postérieure partiellement décollée (fig. 5-15).

Enfin, encore plus en profondeur, de part et d'autre de la membrane de Bruch, en particulier dans le cadre de la dégénérescence maculaire liée à l'âge, peuvent survenir des hémorragies très entendues (fig. 5-16).

Éléments histopathologiques

Les hémorragies correspondent à une accumulation de globules rouges pouvant se produire à divers niveaux du tissu rétinien et



Fig. 5-15 – Hémorragies suspendues au niveau de l'arcade temporale supérieure dans le cadre d'une rétinopathie diabétique proliférante chez un patient diabétique de type 2 âgé de 55 ans. (Pr. C.J. Pournaras, Clinique universitaire d'ophtalmologie, Genève.)

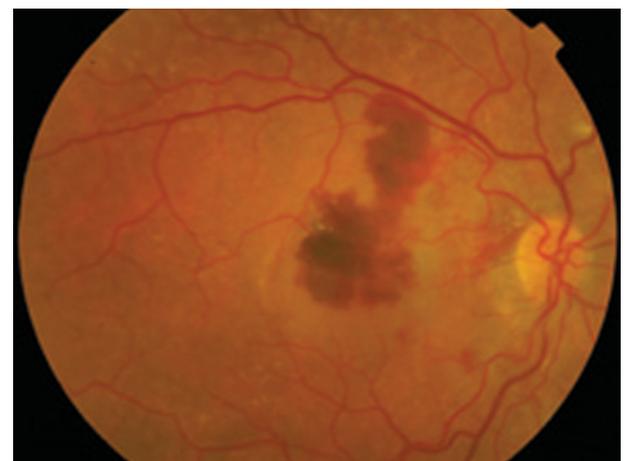


Fig. 5-16 – Hémorragies dans le cas d'une dégénérescence maculaire liée à l'âge. Notez la présence d'une lésion maculaire surélevée associée à une large plage d'hémorragies (Pr C.J. Pournaras, Clinique universitaire d'ophtalmologie, Genève).



Fig. 5-17 – Occlusion de la veine centrale de la rétine. Hémorragies en flammèche (flèche), en nappe (h) et sous-rétinienne (H). Présence d'un œdème intra- et sous-rétinien. CC, choriocapillaire ; EP, épithélium pigmentaire rétinien. (Hématoxyline-éosine, × 200.)

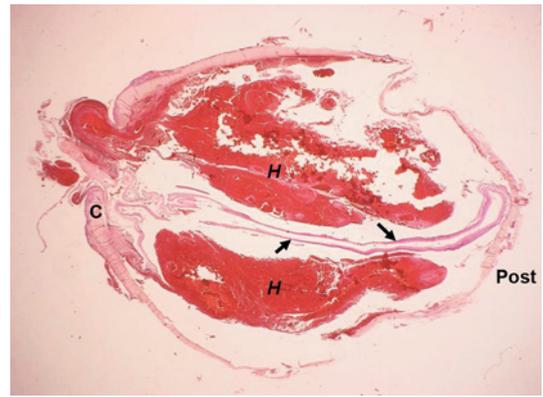


Fig. 5-19 – Hémorragie expulsive dans le cadre d'une opération de la cataracte. Des hémorragies massives d'origine choroidienne (H) peuvent occuper l'espace vitréen et refouler la rétine (flèches) de part et d'autre au centre de la cavité. C, cornée ; Post, pôle postérieur. Préparation « globe entier ». (Hématoxyline-éosine, × 5.)

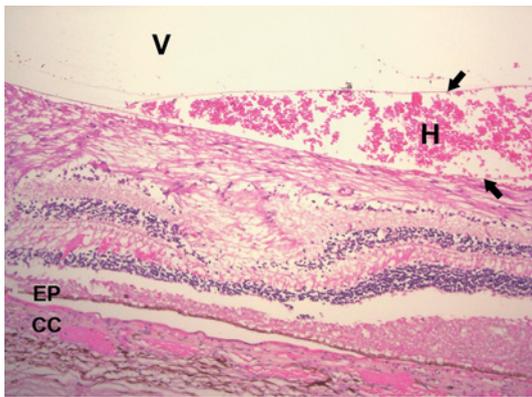


Fig. 5-18 – Hémorragie rétro-hyaloidienne dans le cadre d'un syndrome de Terson. L'hémorragie (H) est délimitée par l'hyaloïde postérieure du côté vitréen (V), et par la membrane limitante interne (flèches noires). EP, épithélium pigmentaire rétinien ; CC, choriocapillaire. (Hématoxyline-éosine, × 200.)

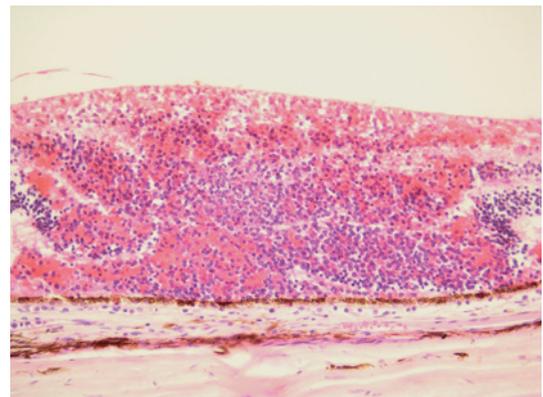


Fig. 5-20 – Hémorragie dans le cas d'une leucémie myéloïde chronique. Érythrocytes et cellules leucémiques s'entremêlent, contrairement à ce qui est observé dans les classiques taches de Roth où les cellules leucémiques sont au centre de l'hémorragie. (Hématoxyline-éosine, × 200.)

donner lieu aux différentes manifestations cliniques distinctes décrites précédemment (fig. 5-17).

Dans certains cas, comme le syndrome de Terson, l'hémorragie peut affecter toutes les couches rétiniennes et provoquer également une hémorragie pré-rétinienne (fig. 5-18).

Même si cela dépasse le cadre strict vasculaire rétinien, il faut également signaler l'hémorragie expulsive gravissime survenant à la suite de la rupture de gros vaisseaux choroïdiens provoquant un soulèvement rétinien total avec, parfois, l'expulsion d'une partie du contenu oculaire (fig. 5-19).

Cas particulier : la tache de Roth

La tache de Roth représente une hémorragie liée à une occlusion artériolaire par embolie. Lorsqu'elle est présente, il faut suspecter principalement une infection systémique (candidose, endocardite systémique, VIH), une leucémie.

Cliniquement, la lésion apparaît au fond d'œil sous la forme d'une hémorragie centrée autour d'une zone blanchâtre plus ou moins visible.

La microscopie optique révèle classiquement que la tache de Roth correspond à une couronne de globules rouges centrés sur une accumulation de leucocytes.



Fig. 5-21 – Hémorragie dans le cas d'une leucémie myéloïde chronique. Des érythrocytes et des cellules leucémiques sont entremêlés ; l'hémorragie se répand dans l'espace sous-rétinien. (Hématoxyline-éosine, × 100.)

Dans certains cas, comme la leucémie, la tache de Roth peut se présenter sous la forme inhabituelle d'un entremêlement de ces cellules (fig. 5-20 et 5-21). L'hémorragie peut se répandre dans l'espace sous-rétinien (fig. 5-21). Les cellules leucémiques peuvent infiltrer tout le tissu rétinien et être observés dans la lumière des vaisseaux (fig. 5-22).

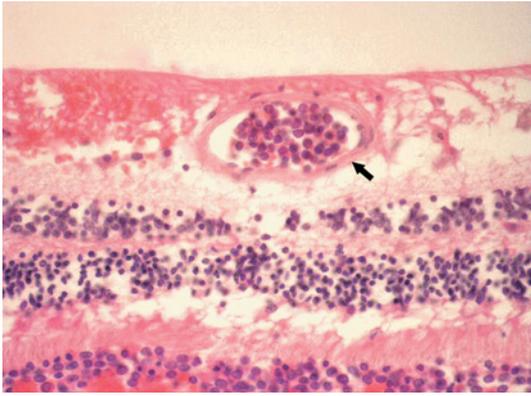


Fig. 5-22 – **Leucémie myéloïde chronique.** La lumière de la plupart des vaisseaux rétiniens est occupée par des cellules tumorales, visibles sur cette coupe dans la lumière d'une artériole (flèche). (Hématoxyline-éosine, $\times 400$.)

LES NÉOVAISSEAUX

Dans l'œil, les néovaisseaux, quelle que soit leur origine, sont toujours évocateurs d'un processus pathologique ayant des conséquences souvent très néfastes pour la fonction visuelle. Il existe trois sites de néovascularisation particulièrement fréquents : la rétine, la choriocapillaire et l'iris.

LES NÉOVAISSEAUX RÉTINIENS

Physiopathologie

La plupart des affections qui génèrent une néovascularisation rétinienne sont des affections vasculaires ayant des répercussions ischémiques sur la neurorétine. On citera principalement le diabète sucré, les occlusions veineuses, la rétinopathie de la prématurité et l'anémie falciforme. Plus rarement, des affections inflammatoires du segment postérieur peuvent aussi provoquer une néovascularisation rétinienne (sarcoïdose, maladie de Behçet, maladie de Eales, rétinite pigmentaire, toxoplasmose...). De nombreux facteurs angiogéni-

ques sont produits, ayant le plus souvent une action directe ou indirecte sur les cellules endothéliales (Jampol *et al.*, 1994). Libérés dans la cavité vitréenne, ils vont avoir une action à la fois sur les vaisseaux rétiniens mais aussi sur le vaisseau de l'iris (rubéose irienne). Les néovaisseaux rétiniens vont se développer à la surface rétinienne, plus particulièrement sur la surface postérieure de la membrane hyaloïde postérieure. Lorsqu'ils s'y sont bien développés, il peut s'en suivre des tractions vitréorétiniennes pouvant conduire à des décollements de rétine tractionnels.

Éléments cliniques

Les néovaisseaux rétiniens se développent le plus souvent en bordure de plages ischémiques à partir des petites veinules du réseau post-capillaires. Ces vaisseaux sont très fragiles et leur paroi peu étanche. Cet état de fait est confirmé par la survenue de nombreuses hémorragies intravitréennes et l'hyperfluorescence caractéristique de ces bouquets de néovaisseaux en angiographie à la fluorescéine. Il ne faut également pas oublier de bien distinguer — même si cela n'est pas toujours possible — les néovaisseaux des anomalies microvasculaires intrarétiniennes (AMIR) (fig. 5-23). Dans les angiographies, ces derniers sont bien plus étanches à la fluorescéine et leur diamètre vasculaire est légèrement supérieur.

Éléments histopathologiques

En microscopie optique, les néovaisseaux rétiniens sont assez facilement reconnaissables sous forme de petits vaisseaux issus de veinules superficielles rétiniennes (fig. 5-24). Il existe deux types de prolifération vasculaire : la première, la plus fréquente, retrouvée dans la rétinopathie diabétique par exemple, est le résultat d'une grande activité mitotique de cellules endothéliales préexistantes bien différenciées ; la seconde, moins fréquente, retrouvée dans la rétinopathie du nouveau-né par exemple, est la différenciation de cellules mésenchymateuses en cellules endothéliales et fibroblastiques.

LES NÉOVAISSEAUX CHOROÏDIENS

Physiopathologie

La DMLA possède plusieurs formes cliniques, les principales étant les formes atrophique (« sèche ») et exsudative (« humide »). Dans

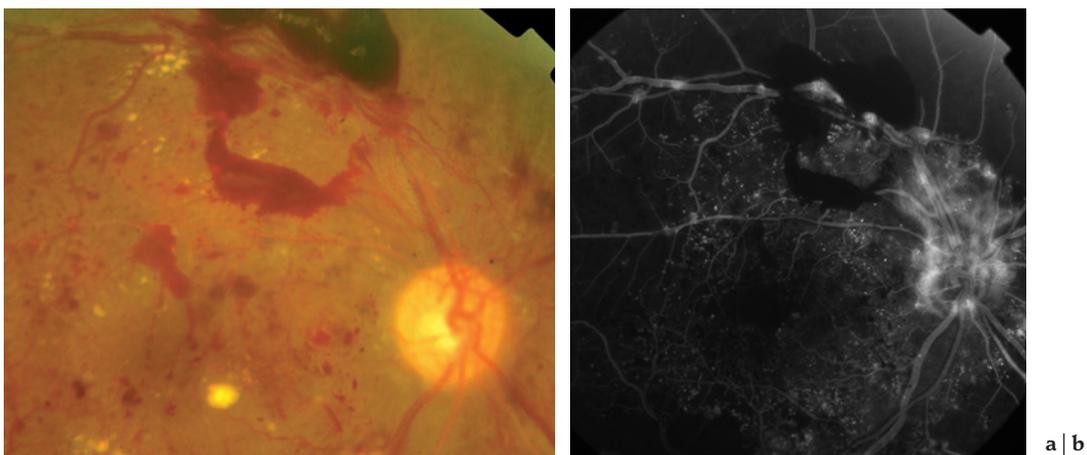


Fig. 5-23 – **Rétinopathie diabétique proliférante sévère.** a. La prolifération néovasculaire est visible au niveau des vaisseaux temporaux supérieurs et au niveau de la papille. b. L'angiographie à la fluorescéine montre une hyperfluorescence du bouquet néovasculaire. Notez l'importance des zones de non-perfusion capillaire diffuses. (Pr C.J. Pournaras, Clinique universitaire d'ophtalmologie, Genève.)

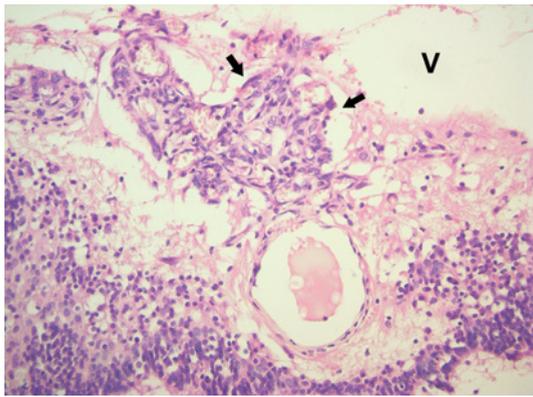


Fig. 5-24 – Néovaisseaux rétiniens dans le cas d'une rétinopathie diabétique. Les flèches indiquent la lumière de ces vaisseaux. V, cavité vitréenne. (Hématoxyline-éosine, $\times 200$).

cette dernière, suite à la rupture de la membrane de Bruch, des néovaisseaux issus de la choriocapillaire vont proliférer de part et d'autre de celle-ci, et provoquer un phénomène exsudatif, souvent des saignements sous- et intrarétiniens. Si la DMLA est la principale étiologie de néovaisseaux sous-rétiniens choroidiens, de nombreuses autres pathologies peuvent générer des néovaisseaux sous-rétiniens, comme la myopie forte, la pseudohistoplasmose, la toxoplasmose ou les stries angioïdes.

Éléments cliniques

Une perte rapide de la vision centrale souvent accompagnée de métamorphopsies, une rétine surélevée grisâtre et de larges plages hémorragiques rétiniennes profondes sont les symptômes et signes cliniques typiques de l'apparition d'une forme exsudative de la DMLA (fig. 5-25a). L'angiographie à la fluorescéine permet de confirmer ce diagnostic (fig. 5-25b).

Éléments histopathologiques

En microscopie optique, les stades précoces révèlent une interruption de la membrane de Bruch avec survenue de néovaisseaux accompagnés de tissu fibreux en quantité variable (fig. 5-26).

Dans les stades plus avancés, le tissu fibreux devient plus important, l'épithélium pigmentaire est soit atrophique soit hyperplasique, la désorganisation et l'atrophie de la rétine sus-jacentes augmentent.

LA RUBÉOSE IRIENNE

Physiopathologie

Comme dans les néovaisseaux rétiniens, la rubéose irienne, ou néovascularisation irienne, est provoquée par la présence de nombreux facteurs angiogéniques. La rubéose irienne survient au cours de nombreuses atteintes oculaires, telles les occlusions veineuses, les uvéites, les infections, le décollement de rétine, la maladie de Coats et les tumeurs oculaires. Elle est également associée aux pathologies systémiques, dont le diabète, l'hypertension artérielle et la drépanocytose, les embolies artérielles et les sténoses carotidiennes sévères.

Éléments cliniques

Les néovaisseaux iriens apparaissent d'abord au niveau de la collerette irienne et de l'angle irido-cornéen. Ils vont se multiplier, se rejoindre sur la surface irienne et ainsi conférer un aspect très vascularisé à la surface irienne. Avec la prolifération fibroblastique qui accompagne la prolifération des cellules endothéliales, la surface irienne va se rigidifier, s'aplatir et les cryptes iriennes progressivement disparaître. En raison de cette gangue, l'iris va perdre sa capacité à se dilater et se contracter et sa musculature lisse s'atrophier par manque d'activité. Dans des stades avancés, l'iris a un aspect rouge fixé en semi-mydriase aréactive avec ectropionisation de l'épithélium pigmentaire au niveau de la collerette irienne (fig. 5-28). La fermeture de l'angle irido-cornéen conduit le plus souvent à une montée de la pression intraoculaire et à un glaucome néovasculaire par fermeture de l'angle très réfractaire à tout traitement évoluant en glaucome absolu avec perte fonctionnelle de l'œil.

Éléments histopathologiques

Les néovaisseaux iriens sont issus principalement des vaisseaux iriens superficiels même si, rarement, des vaisseaux peuvent aussi apparaître à la face postérieure de l'iris (fig. 5-29 et 5-30).



Fig. 5-25 – Dégénérescence maculaire liée à l'âge. **a.** Lésion maculaire d'aspect surélevé associée à des hémorragies. **b.** L'angiographie à la fluorescéine met en évidence une lésion hyperfluorescente, signant la présence d'une membrane néovasculaire de type visible (Pr C.J. Pourmaras, Clinique universitaire d'ophtalmologie, Genève).

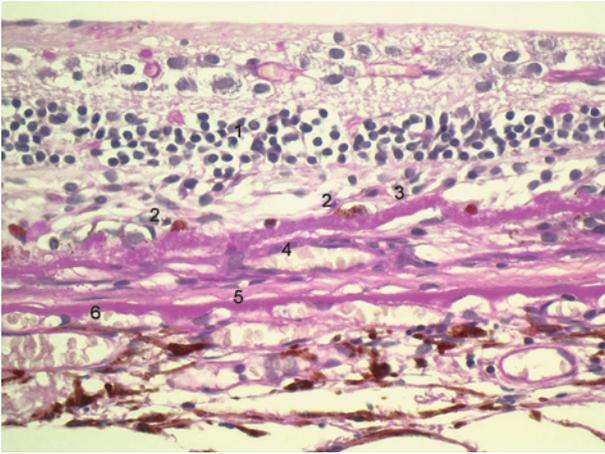


Fig. 5-26 – Membrane néovasculaire rétinienne dans le cadre d'une dégénérescence maculaire liée à l'âge. Une importante atrophie des couches externes de la rétine est observée. 1, couche nucléaire interne ; 2, cellules de l'épithélium pigmentaire rétinien atrophique ; 3, couches internes de la membrane de Bruch ; 4, néovaisseau ; 5, couches externes de la membrane de Bruch ; 6, choriocapillaire. (Hématoxyline-éosine, × 400.)

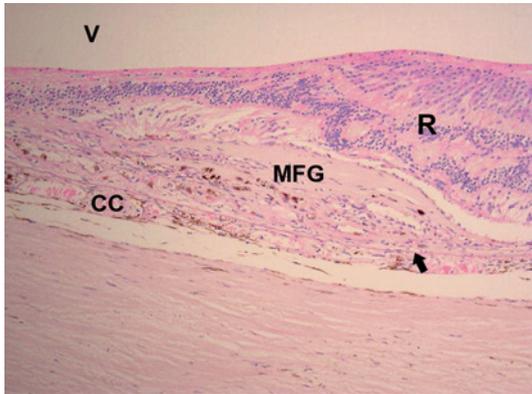


Fig. 5-27 – Dégénérescence maculaire liée à l'âge. Présence d'une membrane fibrogliale (MFG) associée à une désorganisation de la structure rétinienne habituelle (R). V, vitré ; CC, choriocapillaire ; flèche, membrane de Bruch. (Hématoxyline-éosine, × 100.)

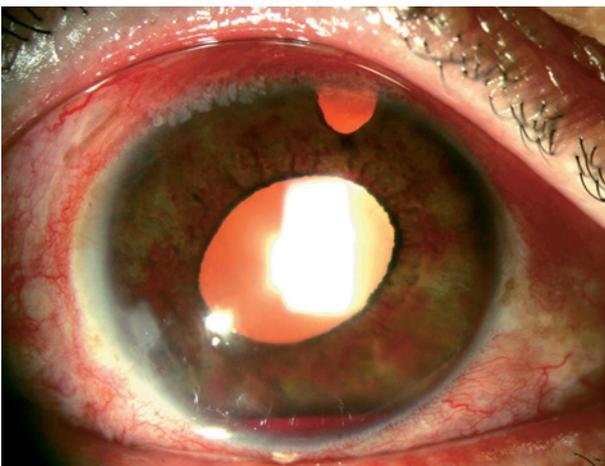


Fig. 5-28 – Rubéose irienne floride chez un patient diabétique. Noter la présence d'un hyphéma (Pr C.J. Pournaras, Clinique universitaire d'ophtalmologie, Genève).

Ces vaisseaux ne possèdent pas de tissu de soutien, ni de manchon fibreux comme dans les vaisseaux iriens normaux. Une prolifération fibroblastique avec des propriétés contractiles va néanmoins être stimulée à la surface antérieure de l'iris qui n'est par ailleurs recouverte par aucun épithélium. Cet « emplâtre » fibreux va non seulement rigidifier et paralyser l'iris mais également provoquer une ectropionisation du feuillet postérieur irien, voire générer une membrane pupillaire (fig. 5-31). Au niveau de l'angle irido-cornéen, le tissu fibreux autour des néovaisseaux crée des synéchies irido-cornéennes irréversibles qui masquent l'accès du trabéculum à l'humeur aqueuse de la chambre antérieure (fig. 5-32).

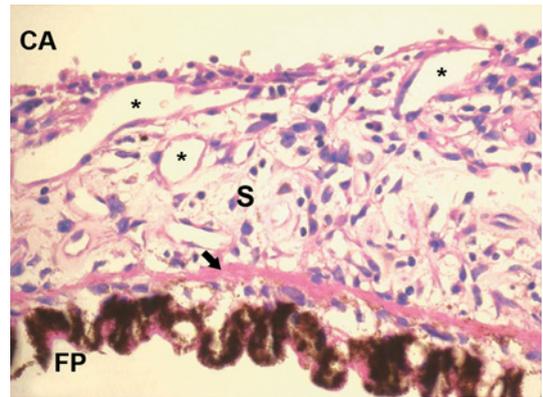


Fig. 5-29 – Rubéose irienne. Présence de nombreux néovaisseaux (*) au sein du stroma irien (S). CA, chambre antérieure ; FP, feuillet pigmenté de l'iris ; flèche, muscle dilateur de l'iris. (Hématoxyline-éosine, × 400.)

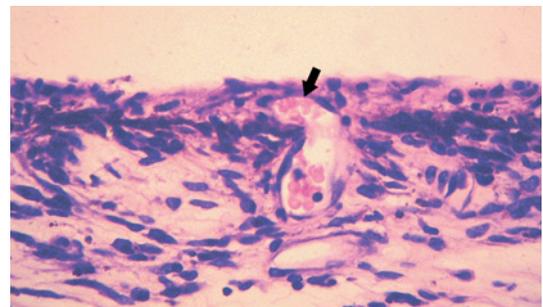


Fig. 5-30 – Rubéose irienne. Flèche : paroi d'un néovaisseau irien. (Hématoxyline-éosine, × 400.)

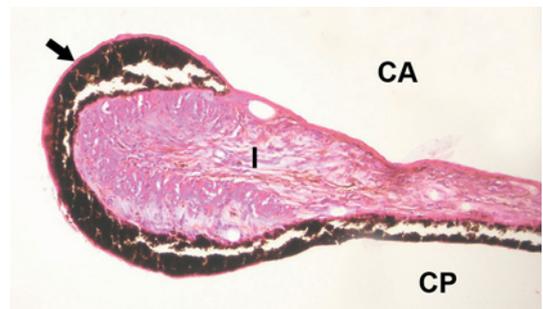


Fig. 5-31 – Ectropion de l'iris. Le passage du feuillet pigmenté postérieur de l'iris vers la chambre antérieure (CA) est visible sur cette coupe transversale de l'iris (I). CP, chambre postérieure. (Hématoxyline-éosine, × 100.)

Tableau 5-I
Lésions élémentaires dans la pathologie vasculaire oculaire.

| Lésion | Macroscopie | Microscopie | Causes les plus fréquentes | Pathogénèse |
|------------------------|--|---|--|--|
| Exsudat cotonneux | Zone blanchâtre à bords flous dans la rétine | Interruption du flux axonal provoquant l'apparition de corps cytoïdes (fibre nerveuse gonflée) Gonflement de la couche des fibres nerveuses | Diabète Hypertension VIH Lupus érythémateux disséminé Embolie septique Dyscrasies sanguines Occlusion veineuse Occlusion artérielle | Infarctus localisé des couches de fibres nerveuses Interruption du flux axonal localisé avec accumulation des organelles |
| Exsudat dur, lipidique | Zone jaunâtre localisée à bords bien délimités | Exsudats lipoprotéïnacés éosinophiles dans la couche plexiforme externe avec infiltrations de macrophages | Diabète Hypertension Thérapie radique Maladie de Coats Occlusion veineuse DMLA | Atteinte de type ischémique des cellules endothéliales avec rupture de la barrière hémato-rétinienne et relâchement des lipoprotéïnes dans le tissu neural |
| Microanévrisme | Lésion ponctuelle rouge dans la rétine | Dilatation localisée de la paroi des capillaires Processus de hyalinisation au niveau de la saillie | Diabète Occlusion de la veine centrale et de ses branches | Perte des péricytes Perte des cellules endothéliales |
| Hémorragie rétinienne | En flammèche Punctiformes En taches En nappes | En flammèche : globules rouges dans la couche des fibres nerveuses Punctiformes : globules rouges dans la rétine interne En taches : globules rouges En nappes : Hémorragies intrarétiniennes étendues | Occlusions veineuses (veine centrale et ses branches) Diabète Embolie artérielle Syndrome ischémique oculaire Dyscrasies sanguines Occlusions veineuses rétinienne de forme ischémique sévère | Interruption du débit sanguin provoquant des lésions de l'endothélium vasculaire et de sa paroi |
| | Tache de Roth | Hémorragie dans toutes les couches rétinienne adjacentes à une artériole occluse Foyer inflammatoire ou néoplasique évident | Endocardite bactérienne subaiguë Leucémie Autres causes d'embolies | Embolie provenant d'une source infectieuse ou cellules tumorales |

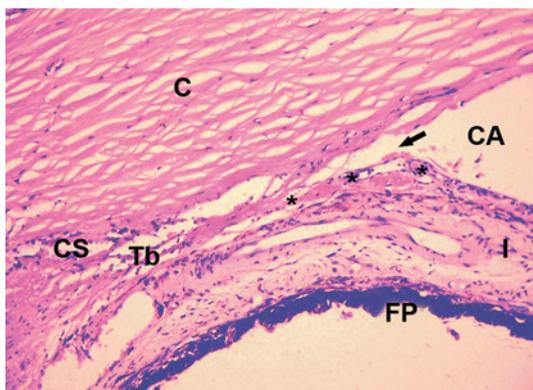


Fig. 5-32 – Fermeture de l'angle irido-cornéen. Un tissu fibrovasculaire (*) provoque une fermeture de l'angle irido-cornéen (angle résiduel indiqué par une flèche). C, cornée ; CA, chambre antérieure ; Cs, canal de Schlemm ; Tb, trabéculum ; FP, feuillet pigmenté de l'iris. (Hématoxyline-éosine, $\times 200$.)

CAS PARTICULIERS D'ATTEINTES VASCULAIRES

ARTÉRIOSCLÉROSE

Physiopathologie et éléments cliniques

L'artériosclérose entraîne une modification de la paroi vasculaire se traduisant par une modification du calibre artériel. À l'examen clinique, les artérioles périphériques présentent parfois les premiers signes de ce phénomène.

Le rapport diamètre artériolaire/diamètre veineux est d'environ 2 sur 3 chez les sujets normaux. Le rétrécissement généralisé, est corrélé au degré d'élévation de la pression artérielle. Cependant, il dépend de la réactivité des vaisseaux, elle-même dépendante des altérations pariétales artériolaires. Aux stades chroniques de l'hypertension artérielle, un rétrécissement artériolaire diffus est apparent.

Les rétrécissements localisés peuvent s'observer sur les artères de calibre normal ou déjà rétrécies et donnent un aspect irrégulier aux vaisseaux. Lorsqu'ils sont permanents, ils reflètent des modifications irréversibles de la paroi vasculaire.

Étant donné que la paroi vasculaire est translucide, le reflet artériel physiologique est dû à la réflexion de la lumière au niveau de la surface convexe de la colonne sanguine. Par conséquent, les modifications de la paroi artériolaire entraînent des modifications du reflet. Le reflet artériolaire s'élargit (stade I) ou occupe presque toute la largeur de l'artère qui présente un reflet cuivré (stade II). Selon la durée de l'hypertension artérielle, le reflet artériel devient irrégulier de teinte argentée ; cette irrégularité donne un aspect segmenté au trajet vasculaire (stade III) (fig. 5-33). Le stade IV se caractérise par des artères prenant un aspect de cordons fibreux filiformes (Scheie, 1953).

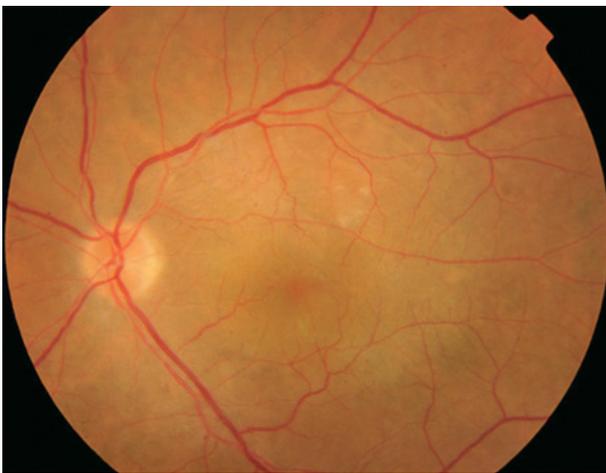


Fig. 5-33 – **Rétinopathie hypertensive de stade III.** Notez le rétrécissement de l'arbre vasculaire artériolaire, associé à des constrictions localisées bien visibles au départ de la branche artérielle temporale inférieure. Quelques exsudats cotonneux sont visibles dans l'aire maculaire (Pr C.J. Pourmaras, Clinique universitaire d'ophtalmologie, Genève).

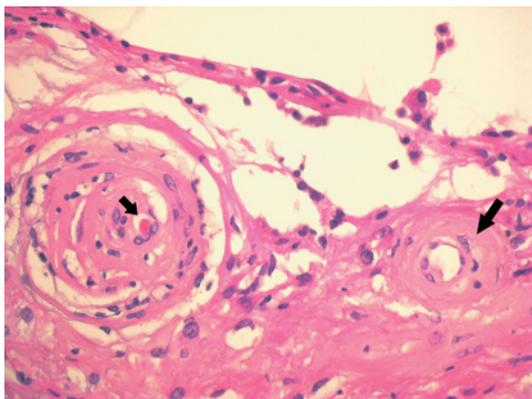


Fig. 5-34 – **Artériosclérose.** Hyperplasie cellulaire présente dans la paroi vasculaire de la grande artériole entraînant une réduction importante de la lumière vasculaire (petite flèche). La petite artériole présente un épaissement hyalin de la paroi (grande flèche). (Hématoxyline-éosine, × 400.)

Éléments histopathologiques

Au niveau microscopique, il faut rappeler que la paroi des artérioles est plus épaisse que celles des veinules, et que les vaisseaux rétiniens ne possèdent pas de lame élastique interne.

L'artériosclérose est de deux types : hyperplasique et hyaline.

Les modifications du reflet sont la conséquence de modifications de la paroi qui s'épaissit en raison de l'hyperplasie de la couche musculaire et masque plus ou moins la colonne sanguine (stades I et II). La pression sanguine élevée de manière persistante entraîne aussi l'épaississement des membranes basales. Selon la durée de l'hypertension artérielle, il se produit une hypertrophie de la musculature lisse de la paroi ; celle-ci est progressivement remplacée par du tissu fibreux. Cette fibrose peut s'accompagner d'une dégénérescence hyaline et d'une infiltration lipidique au niveau des cellules endothéliales (stade III) (fig. 5-34). La sclérose peut entraîner un rétrécissement très important de la lumière vasculaire (stade IV) (Scheie, 1953).

Les artères principalement touchées par l'artériosclérose sont les artères rétiniennes. L'artériosclérose hyperplasique peut être également observée au niveau des artères extraoculaires (fig. 5-35).

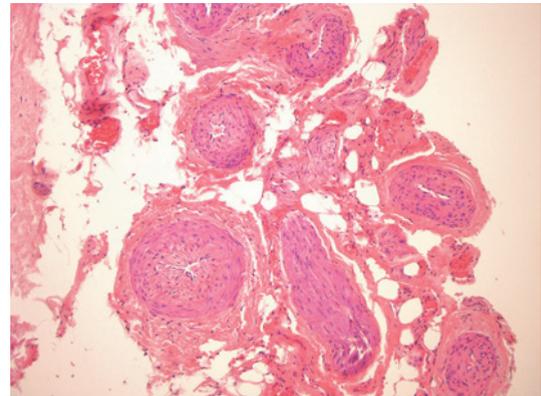


Fig. 5-35 – **Artériosclérose.** Hyperplasie cellulaire menant à une réduction de la lumière des artères ciliaires postérieures. (Hématoxyline-éosine, × 100.)

ARTÉRITE À CELLULES GÉANTES

Physiopathologie

La neuropathie optique ischémique est classiquement liée à l'artérite à cellules géantes, mais peut également être associée à d'autres vascularites.

L'artérite à cellules géantes est une panartérite systémique des artères élastiques de moyen et de grand calibre, provenant de manière prédominante, mais non exclusive, de l'arc aortique.

Éléments cliniques

Les manifestations cliniques caractéristiques sont : la claudication de la mâchoire, la sensibilité du cuir chevelu, les céphalées souvent temporales et une douleur de la nuque. Une polymyalgie rhumatoïde lui est souvent associée. À la palpation, l'artère temporale superficielle peut être sensible, nodulaire et non pulsatile mais, dans la plupart des cas, elle est normale même avec une biopsie positive.

Il est important d'insister sur le fait que l'absence de signes et symptômes systémiques n'exclut pas le diagnostic d'artérite à cellules géantes.

Typiquement, la perte visuelle est brutale, indolore et profonde. Elle peut être précédée par des épisodes d'amaurose fugace. L'œdème papillaire ischémique est pâle-blanc dans 70 % de cas, diffus le plus souvent mais peut aussi être sectoriel, et des hémorragies en flammèche péripapillaires peuvent être présentes (fig. 5-36). Il évolue vers l'atrophie et l'excavation papillaire (Danesh-Meyer et al., 2001).

Éléments histopathologiques

L'examen histopathologique montre une réaction granulomateuse segmentaire avec interruption, fragmentation ou duplication de la lame élastique interne, épaissement de l'intima et hyperplasie de cellules musculaires lisses vasculaires. Le processus inflammatoire est complexe et fait intervenir l'immunité surtout cellulaire (lymphocytes T, plasmocytes, macrophages et cellules géantes multinucléées) (fig. 5-37 et 5-38) ; il évolue vers un processus cicatriciel.

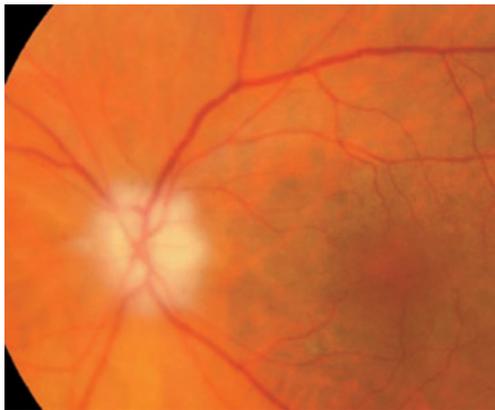


Fig. 5-36 – **Neuropathie optique ischémique antérieure de type artéritique.** L'œdème papillaire ischémique est pâle-blanc.

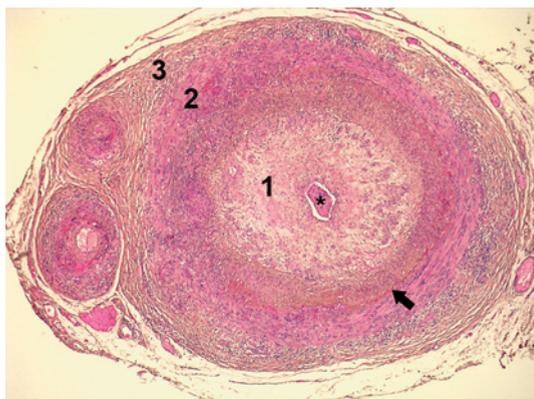


Fig. 5-37 – **Artérite à cellules géantes** (biopsie d'une artère temporelle). La lumière vasculaire (*) est fortement réduite suite à un processus d'endofibrose (1). Toutes les couches de la paroi vasculaire sont infiltrées par des cellules inflammatoires (lymphocytes, plasmocytes). Dans de rares cas, une petite branche artérielle est également atteinte. 1, endofibrose ; 2, média ; 3, adventice. (Hématoxyline-éosine, × 40.)

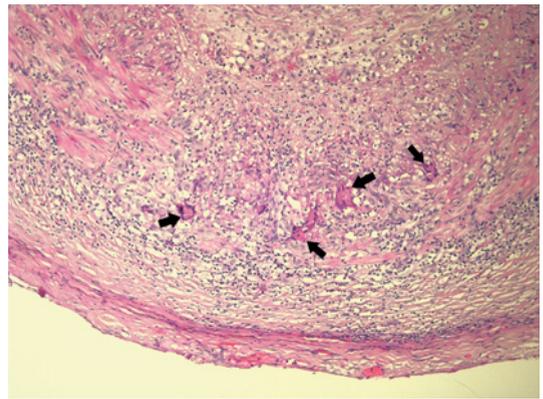


Fig. 5-38 – **Artérite à cellules géantes** (biopsie d'une artère temporelle). Présence de cellules géantes plurinucléées (flèches), situées le plus souvent au niveau de la lame élastique interne ou de la média. Cette caractéristique n'est pas toujours retrouvée. (Hématoxyline-éosine, × 100.)

OCCLUSION VEINEUSE

Physiopathologie

Les études histologiques effectuées seulement sur les atteintes terminales n'ont pas permis, jusqu'à présent, d'élucider l'origine de l'occlusion de la veine centrale.

Néanmoins, la corrélation entre l'artériosclérose entraînant secondairement le rétrécissement veineux et l'hypoperfusion prédispose à la formation d'un thrombus au niveau de la lame criblée. Bien que le thrombus se recanalise plus tard et que des collatérales peuvent se développer, la rétinopathie à long terme dépend du maintien de la perfusion artérielle.

Dans les cas d'occlusion de branche veineuse, l'association avec une pathologie qui entraîne une sclérose des artérols rétinienne et la fusion des parois communes au niveau des croisements artérioveineux semble le facteur pathogène principal de l'événement occlusif.

À un stade plus tardif, une ischémie des couches internes de la rétine va entraîner la survenue d'un processus néovasculaire consécutif à la sécrétion de facteurs vasoprolifératifs.

Éléments cliniques

L'occlusion veineuse se manifeste par une baisse d'acuité visuelle de survenue brutale, le plus fréquemment unilatérale. Un déficit pupillaire afférent relatif peut être présent.

L'aspect clinique des occlusions veineuses peut varier de façon marquée en fonction de l'étendue de l'atteinte occlusive veineuse, de son type et de sa durée d'évolution. La néovascularisation et l'œdème maculaire représentent les deux principales complications de l'occlusion de la veine centrale de la rétine. Un glaucome néovasculaire peut venir compliquer le tableau.

Cette microangiopathie ischémique peut se compliquer d'un processus néovasculaire dans et au-dessus de la rétine ; un décollement rétinien tractionnel ou des hémorragies vitréennes peuvent survenir.

À l'examen du fond d'œil, en fonction du vaisseau affecté (veine centrale ou branche), des hémorragies intrarétiniennes, une tortuosité veineuse, un œdème maculaire et/ou rétinien, des exsudats cotonneux, un œdème papillaire sont observés (fig. 5-39).



Fig. 5-39 – **Occlusion de la veine centrale de la rétine.** Notez la présence d'hémorragies dans les quatre quadrants (punctiformes, en flammèche, en taches), des exsudats cotonneux et un œdème papillaire (Pr C.J. Pournaras, Clinique universitaire d'ophtalmologie, Genève).

Les principales associations sont le glaucome à angle ouvert, ainsi que des affections systémiques : le diabète, l'hypertension, l'hyperlipidémie et les syndromes d'hyperviscosité.

Éléments histopathologiques

Il est rare de bénéficier d'un prélèvement d'une occlusion récente de la veine centrale. De ce fait, les examens histologiques décrivent généralement un thrombus parfois recanalisé (fig. 5-40).

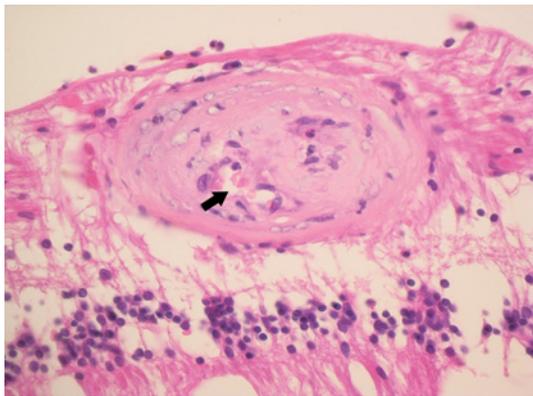


Fig. 5-40 – **Occlusion veineuse rétinienne.** Un thrombus de grande taille occupe la presque totalité de la lumière vasculaire. Une recanalisation est visualisable (flèche). (Hématoxyline-éosine, $\times 400$.)

Comme décrit précédemment, les hémorragies présentes sont de taille variables : hémorragies punctiformes, en taches, et en nappes peuvent être observées (fig. 5-41). Un œdème peut parfois compliquer la survenue d'une occlusion de la veine centrale de la rétine.

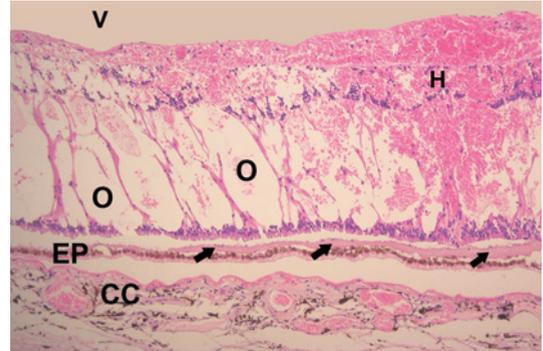


Fig. 5-41 – **Occlusion de la veine centrale de la rétine.** Toute la rétine est le siège d'un œdème marqué (O), d'aspect parfois cystoïde. Les hémorragies (H) sont importantes, diffuses dans les couches superficielles et profondes, parfois encore délimitées par les fibres des cellules de Müller en profondeur. Un liquide exsudatif est accumulé dans l'espace sous-rétinien (flèches). V, cavité vitréenne ; EP, épithélium pigmentaire rétinien ; CC, choriocapillaire. (Hématoxyline-éosine, $\times 100$.)

VASCULARITE À CYTOMÉGALOVIRUS

Éléments cliniques

L'infection rétinienne à CMV est une infection opportuniste présente chez environ 37 % des patients immunosupprimés (sida principalement). Souvent bilatérale, elle touche toutes les couches rétinienne et se manifeste par de multiples foyers nécrotiques, associés ou non à des hémorragies rétinienne (fig. 5-42).

Éléments histopathologiques

Du point de vue histopathologique, cette infection est caractérisée par une nécrose rétinienne qui mène à une cicatrice fibrogliale et un amincissement de la rétine. Des lésions aiguës montrent des neurones élargis qui contiennent de larges corps d'inclusion intranucléaire ou intracytoplasmique éosinophiles. Le CMV peut affecter les cellules endothéliales, les neurones rétinienne et les cellules de l'épithélium pigmentaire (fig. 5-43).

Les rétinites à CMV survenant chez les patients immunosupprimés suscitent en général peu de réaction inflammatoire. Néanmoins, une importante vascularite à polynucléaires peut se développer (fig. 5-44).



Fig. 5-42 – **Vascularite à CMV.** Notez la présence de multiples foyers nécrotiques associés à quelques hémorragies rétiniennes en position nasale par rapport à la papille.

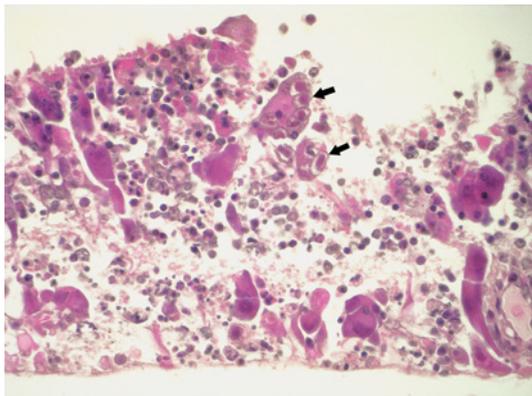


Fig. 5-43 – **Vascularite à CMV.** Volumineuses cellules infectées par le CMV avec inclusion intranucléaire entourée d'un halo clair en « œil de hibou » (flèches) dans la rétine nécrotique. (Hématoxyline-éosine, × 400.)

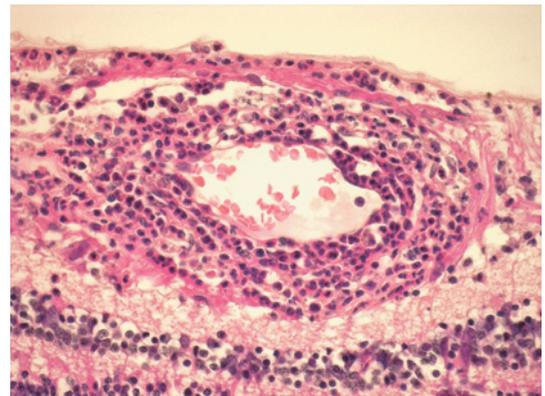


Fig. 5-44 – **Vascularite à CMV.** Importante vascularite à polynucléaires dans une zone de rétine dont l'architecture est relativement préservée. (Hématoxyline-éosine, × 400.)

À RETENIR

- ✓ L'œdème rétinien est une réponse non spécifique à une rupture de la barrière hémato-rétinienne, secondaire à diverses maladies oculaires et systémiques.
- ✓ L'exsudat cotonneux est le résultat d'une occlusion artériolaire précapillaire rétinienne, se traduisant sous forme de lésions blanches, superficielles, d'axe perpendiculaire à l'axe des fibres optiques.
- ✓ L'exsudat dur représente l'expression d'un œdème rétinien en résorption dans des régions à perméabilité artériolaire ou capillaire augmentée.
- ✓ Les anévrismes rétiens apparaissent sous forme de lésions punctiformes rouges, peuvent être des signes indirects d'occlusion capillaire.
- ✓ Les hémorragies peuvent survenir secondairement à une souffrance ischémique du tissu rétinien entraînant une fragilisation des parois vasculaires et une rupture de la barrière hémato-rétinienne interne.
- ✓ La plupart des affections qui génèrent une néovascularisation rétinienne sont des atteintes vasculaires ayant des répercussions ischémiques sur la rétine.
- ✓ La dégénérescence maculaire liée à l'âge est la principale cause du développement des néovaisseaux sous-rétiens choroïdiens.
- ✓ L'artériosclérose des artérioles rétiniennes comporte une phase hyperplasique et une phase de sclérose, durant laquelle le tissu musculaire est remplacé par du tissu fibreux.
- ✓ L'origine de l'occlusion de la veine centrale de la rétine n'est pas élucidée, même si la corrélation entre l'artériosclérose et l'hypoperfusion prédispose à la formation d'un thrombus au niveau de la lame criblée.
- ✓ L'infection rétinienne à CMV représente une infection opportuniste principalement pour des patients immunosupprimés (sida), se manifestant par de multiples foyers nécrotiques.

BIBLIOGRAPHIE

- Cunha-Vaz J.G. et Travassos A. (1984). Breakdown of the blood-retinal barriers and cystoid macular edema. *Surv Ophthalmol*, 28 Suppl : 485-492.
- Danesh-Meyer H.V., Savino P.J., Sergott R.C. (2001). The prevalence of cupping in end-stage arteritic and monoarteritic anterior ischemic optic neuropathy. *Ophthalmology*, 108 : 593-598.
- Fine B.S. et Brucker A.J. (1981). Macular edema and cystoid macular edema. *Am J Ophthalmol*, 92 : 466-481.
- Gass J.M.D. (1987). *Stereoscopic atlas of macular diseases*. 3rd edition. Mosby, St Louis.
- Hesse R.J. et Swan J.L. 2nd (1988). Aphakic cystoid macular edema secondary to betaxolol therapy. *Ophthalmic Surg*, 19 : 562-564.
- Jampol L.M., Ebroon D.A. et Goldbaum M.H. (1994). Peripheral proliferative retinopathies : an update on angiogenesis, etiologies and management. *Surv Ophthalmol*, 38 : 519-540.
- Kuwabara T. et Cogan D.G. (1963). Retinal vascular patterns. VI. Mural cells of the retinal capillaries. *Arch Ophthalmol*, 69 : 492-502.
- Loeffler K.U., Li Z.L., Fishman G.A. et al. (1992). Dominantly inherited cystoid macular edema. A histopathologic study. *Ophthalmology*, 99 : 1385-1392.
- McLeod D., Marshall J., Kohner E.M. et al. (1977). The role of axoplasmic transport in the pathogenesis of retinal cotton-wool spots. *Br J Ophthalmol*, 61 : 177-191.
- Scheie H.G. (1953). Evaluation of ophthalmoscopic changes of hypertension and arteriolar sclerosis. *ANA, Arch Ophthalmol*, 49 : 117-138.
- Thomas J.V., Gragoudas E.S., Blair N.P. et al. (1978). Correlation of epinephrine use and macular edema in aphakic glaucomatous eyes. *Arch Ophthalmol*, 96 : 625-628.
- Tso M.O. (1982). Pathology of cystoid macular edema. *Ophthalmology*, 89 : 902-915.
- Wolter J.R. (1981). The histopathology of cystoid macular edema. *Albrecht Von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol*, 216 : 85-101.

MÉCANISMES OCCLUSIFS VASCULAIRES

PATHOLOGIE PARIÉTALE

A. Schmitt-Graeff, G. Gabbiani

Le travail actif mené par de nombreux chercheurs contribue à l'apparition constante de nouvelles données qui prennent part au concept biologique actuel de l'artériosclérose. Dans ce processus complexe, une multitude d'interactions, faisant intervenir lipoprotéines, plaquettes, endothélium, cellules du système immunitaire, myofibroblastes, cellules musculaires lisses, composantes de la matrice extracellulaire, facteurs de croissance, cytokines/chémokines, molécules d'adhésion et facteurs génétiques, sont impliquées (Atherosclerosis, 2006). Actuellement, le profil de l'expression génétique permet d'éclaircir la prédisposition et la physiopathologie de l'athérosclérose (Miller *et al.*, 2007). Malgré le fait qu'il faille encore répondre à plusieurs questions critiques, les différentes catégories morphologiques des lésions artérioscléreuses sont déjà bien caractérisées (Stary *et al.*, 1994, 1995). Ces catégories incluent :

- l'athérosclérose, de loin le modèle le plus important, présente au niveau des artères de petit, moyen et grand calibre ;
- l'artériosclérose, confinée aux petites artères et artérioles ;
- la calcification médiale de Munckeberg, restreinte aux artères musculaires et qui ne sera pas développée par la suite.

ATHÉROSCLÉROSE

Ce processus athéro-inflammatoire dynamique se développe de manière échelonnée, mais les stries lipidiques, cliniquement silencieuses, n'évoluent pas forcément en athéromes fibreux et en lésions complexes (fig. 6-1) (Stary, 2000 ; Ibanez *et al.*, 2007). Une classification histopathologique révisée définit huit types de lésions différents (tableau 6-I) (Stary, 2000).

Une accumulation sous-endothéliale de lipides, principalement dans les macrophages (cellules spumeuses), avec des cellules inflammatoires disséminées, représente un stade précoce pouvant débiter lors des premières décennies (fig. 6-2a). Les stries lipidiques pourraient survenir chez des patients qui n'ont jamais développé d'athérosclérose symptomatique. Cependant, en présence de stimuli pathologiques (cf. *infra*) et dans des régions vasculaires prédisposées aux lésions, les stries lipidiques se transforment progressivement en plaques lipidiques fibreuses ou athéromateuses (fig. 6-1a et 6-2b). Les plaques athéroscléreuses se développent principalement au niveau de l'intima des artères musculaires et coronaires, élastiques ou de grand à moyen calibre, compromettant ainsi le flux sanguin et entraînant une atteinte ischémique. Sur la base d'observations macroscopiques, leur apparence blanc jaune reflète la présence d'un noyau riche en lipides central recouvert par une chape fibreuse. Parmi les composantes cellulaires se trouvent les cellules T dérivées de la moelle osseuse, des myofibroblastes, des cellules

Tableau 6-I
Sous-types histologiques des lésions athéroscléreuses (d'après Stary, 2000).

| Catégorie | Caractéristiques histologiques | Remarques |
|-----------|--|---|
| Type I | Cellules spumeuses disséminées | Régression possible |
| Type II | Agrégats de cellules spumeuses | Régression possible |
| Type III | Cellules spumeuses et dépôts lipidiques extracellulaires | Régression possible |
| Type IV | Formation du noyau riche en lipides | |
| Type V | Développement de la chape fibreuse | |
| Type VI | Rupture de la plaque, hémorragie, thrombose | Caractéristiques concomitantes des types V et VI : augmentation du risque de sténose critique |
| Type VII | Prédominance de la calcification de la plaque | Peut provenir de la régression des lipides présents dans les lésions des types IV et V |
| Type VIII | Prédominance de remodelage fibreux | Peut provenir de la régression des lipides présents dans les lésions des types IV et V |

endothéliales et musculaires lisses et des néovaisseaux. La matrice extracellulaire se compose principalement de collagène de types I et III, d'élastine et de protéoglycanes. Le noyau comporte des dépôts lipidiques intra- et extracellulaires, dont des cristaux de cholestérol (fig. 6-2b), du matériel nécrotique et, dans des lésions à un stade plus avancé, des calcifications dystrophiques. Au niveau de la plaque, le dépôt de cholestérol résulte de l'oxydation enzymatique et non enzymatique de lipoprotéines-cholestérol, relâchées à partir des cellules spumeuses apoptotiques et du cholestérol des membranes des globules rouges (Virmani *et al.*, 2005). La plaque peut être légèrement ou fortement sténosante, stable, instable ou complexe. Au niveau des plaques stables, la chape fibreuse est généralement épaisse, tandis que les plaques instables contiennent

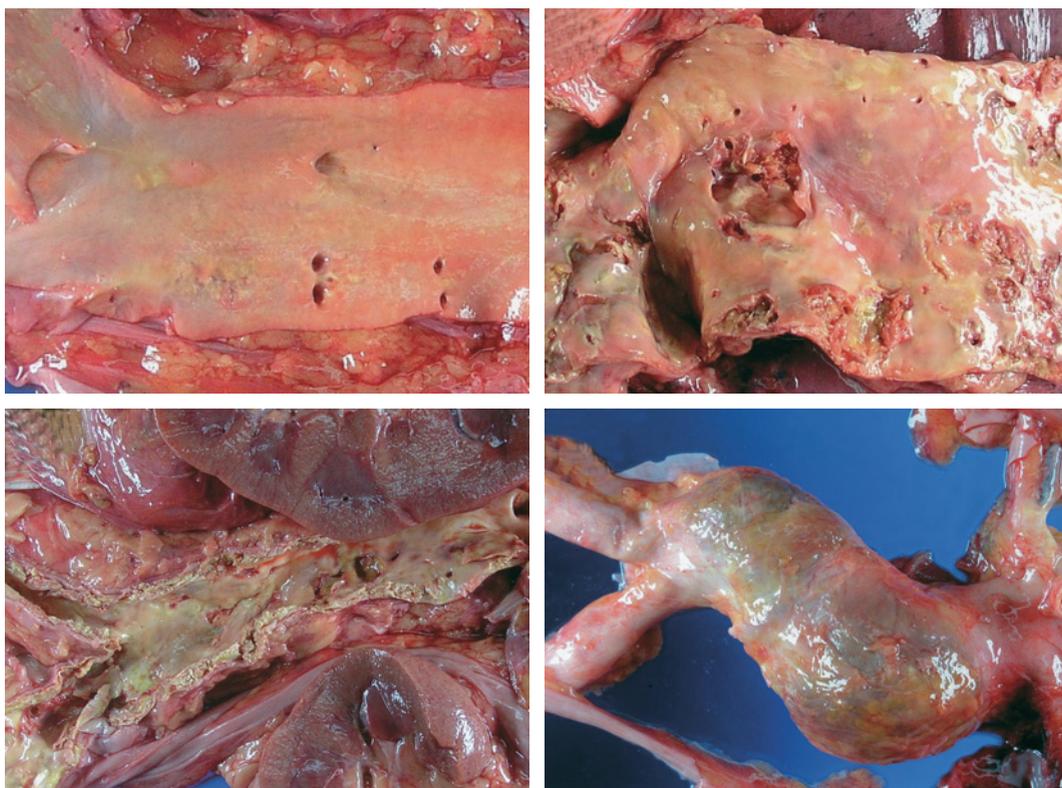


Fig. 6-1 – Vue macroscopique de différentes lésions athéroscléroseuses de l'aorte abdominale. **a.** Athérosclérose modérée montrant des stries lipidiques d'apparence jaunâtre proches des ostia des vaisseaux de connexion et des plaques fibreuses disséminées. **b.** Lésions ulcérées complexes partiellement recouvertes par des thromboses murales. **c.** Athérosclérose avancée caractérisée par des calcifications étendues et par un rétrécissement de la lumière des vaisseaux. **d.** Dilatation anévrysmale de l'aorte sous-rénale. (Dr J. Kofi Tsodor, Bühl.)

de plus grandes quantités de lipides et de cellules inflammatoires. L'hémorragie intraplaque, l'expansion du noyau lipidique et l'ulcération ou la rupture de la plaque entraînent une cascade d'événements, résultant en diverses complications cliniques (fig. 6-1, b et c). Comme exemples peuvent être citées la sténose ou la re-sténose progressives et l'occlusion locale par thrombose murale ou propagation d'embolus thrombotiques ou athéromateux, menant à une atteinte ischémique tissulaire.

Les complications principalement rencontrées dans les artères à plus grand calibre sont l'affaiblissement par anévrysmes (fig. 6-1d) et la rupture de la paroi vasculaire.

ARTÉRIOLOSCLÉROSE

L'artériolosclérose représente une atteinte des artères de petit calibre et des artérioles ; elle est sous-divisée en deux types : hyalin et hyperplasique. Ces deux formes ont été bien décrites, principalement au niveau du rein et de la rétine.

Artériolosclérose hyaline

L'artériolosclérose hyaline est un signe d'angiopathie diabétique, mais elle peut également se manifester lors d'hypertension ou différemment chez des patients âgés bien portants (Olson, 2003). Sur des coupes histologiques, la paroi vasculaire révèle un épaissement hyalin homogène, mis en évidence par coloration à l'acide périodique-Schiff (APS), résultant de la fuite de protéines plasmatiques à travers l'endothélium (fig. 6-2c). Lors de la mise en place de la microangiopathie diabétique, ce phénomène affecte également les capillaires et contribue à la néphropathie et à la rétinopathie

diabétiques (Cooper et al., 2001). Des micrographies électroniques montrent un épaissement des membranes basales.

Artériolosclérose hyperplasique

L'artériolosclérose hyperplasique se caractérise par un épaissement concentrique, de type « pelures d'oignon », de la paroi des vaisseaux. Ce type d'artériolosclérose provient de la reduplication du matériel de la membrane basale et de la prolifération des cellules musculaires lisses (fig. 6-2d) ; il est considéré comme un signe d'hypertension maligne. Une lésion vasculaire préglomérulaire (« artériolosclérose ») et une atteinte tubulo-interstitielle sont observées chez de nombreux patients souffrant d'hypertension systémique (Johnson et al., 2002). Chez les patients âgés, il a été démontré que les anomalies microvasculaires rétiniques sont corrélées, de manière significative, avec une détérioration de la fonction rénale. Cependant, ces observations ne dépendent ni des effets d'un diabète associé ni d'une hypertension (Edwards et al., 2005).

ÉPIDÉMIOLOGIE ET FACTEURS DE RISQUE

L'athérosclérose montre une nette prévalence en Europe et en Amérique du Nord, constituant ainsi un problème majeur de santé publique dans le monde occidental. L'étude Framingham a rapporté que l'augmentation de l'âge, le sexe mâle et une prédisposition génétique, comme l'homocystéinurie, représentent des facteurs de risque constitutionnels pouvant mener au développement de l'athérosclérose et à des maladies cardiaques ischémiques. Les facteurs de risque potentiellement contrôlables sont l'hypertension, le diabète sucré, le tabagisme et l'hyperlipidémie (Kannel, 2000 ;

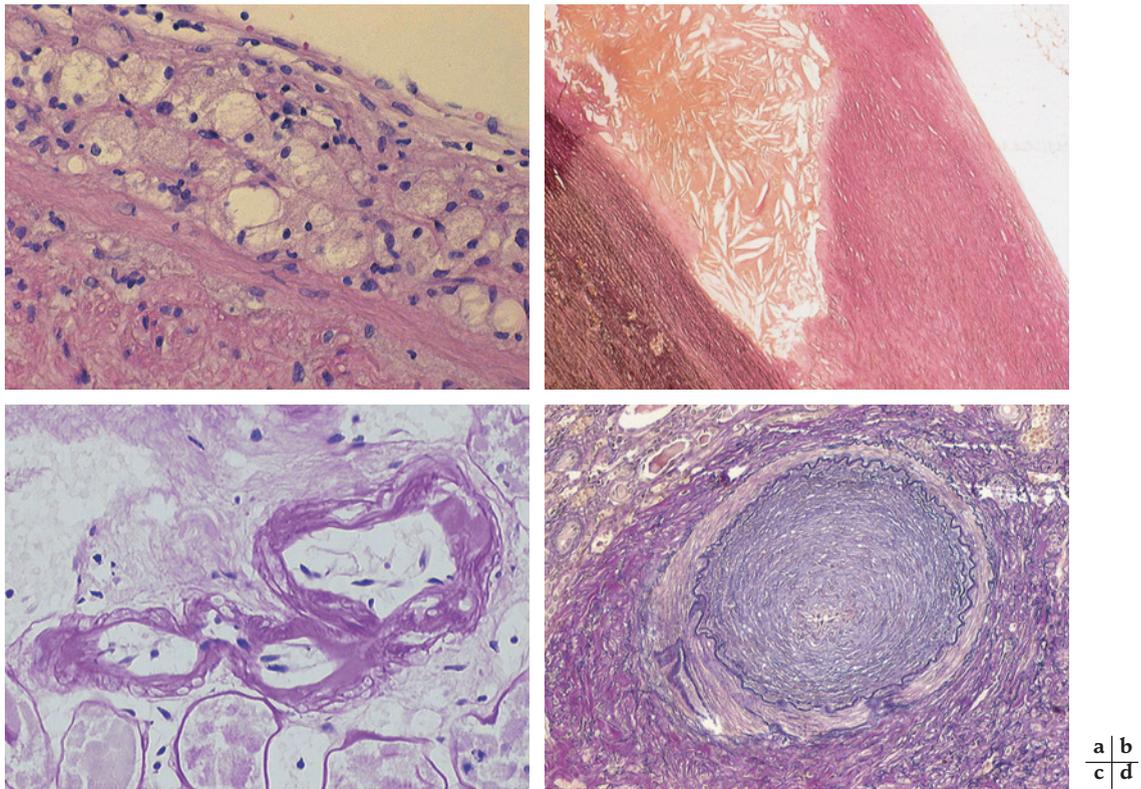


Fig. 6-2 – Aspects histologiques de modifications de la paroi vasculaire survenant dans l’athérosclérose et dans l’artériosclérose.
a. et b. Athérosclérose. c. et d. Artériosclérose. a. Strie lipidique avec cellules spumeuses caractéristiques en dessous de la couche endothéliale très bien conservée (coloration hématoxyline et éosine, $\times 630$). **b.** Plaque fibreuse contenant un noyau central formé de débris cellulaires et des éclats provenant de cristaux de cholestérol recouverts par une ample chape fibreuse (Elastica-van Gieson, $\times 100$). **c.** Hyalinose artériolaire marquée, avec atrophie de la couche musculaire et épaissement de la paroi par insudation plasmatique, dans le cas de néphropathie vasculopathique diabétique (acide périodique-Schiff, $\times 400$). **d.** Type hyperplasique caractérisé par une sclérose artériolaire, avec un épaissement fibrotique concentrique de l’intima et un rétrécissement marqué de la lumière dans le cas de néphrosclérose hypertensive (Elastica-van Gieson, $\times 200$). (Dr J. Kofi Tsodor, Bühl.)

Najarian et al., 2006). Le cholestérol lié aux lipoprotéines de basse densité (LDL-cholestérol) est un facteur de risque important, impliqué dans le transport du cholestérol jusqu’aux tissus périphériques. Outre le LDL, le LDL modifié par oxydation et les lipoprotéines riches en triglycérides — lipoprotéines de très basse densité VLDL — participent à l’initiation et à la progression de cette pathologie (Le et Walter, 2007). À l’opposé, le cholestérol lié aux protéines de haute densité (HDL-cholestérol) favorise le transport de cholestérol vers le rein et a, par conséquent, un effet bénéfique. Le syndrome métabolique se caractérise par un regroupement de facteurs, tels que l’obésité, la résistance à l’insuline, l’intolérance au glucose, l’hypertension et la dyslipidémie — hypertriglycéridémie et bas taux de HDL-cholestérol. Il est prouvé que le syndrome métabolique représente un état de risque plus élevé pour l’athérosclérose que chacune de ses composantes prises individuellement (Moller et Kaufman, 2005 ; Wong, 2007).

ASPECTS PHYSIOPATHOLOGIQUES DE L’ATHÉROSCLÉROSE

L’hypothèse de réponse à l’agression (*response to injury*) a considéré l’athérosclérose comme étant une réponse inflammatoire consécutive à une atteinte endothéliale (Ross et Glomset, 1976a, 1976b). Fondamentalement, ce concept est toujours accepté, mais de nouvelles données, très abondantes, ont permis de le redéfinir largement. Vu le grand nombre de voies impliquées dans l’initiation et l’accélération de l’artériosclérose, ne sont abordés ici que certains facteurs clés pathogénétiques.

Cellules endothéliales

Les cellules endothéliales jouent un rôle de barrière sélectivement perméable, non thrombogénique, entre le sang et le tissu adjacent. Elles exercent des fonctions variables via l’expression de plusieurs molécules, telles que l’oxyde nitrique (NO), le facteur von Willebrandt, des molécules d’adhésion, des chémokines et des facteurs de croissance comme le PDGF (facteur de croissance d’origine plaquettaire) (Hadi et al., 2005 ; Martins e Silva et Saldanha, 2006 ; Rao et al., 2007 ; Volger et al., 2007). L’implication de l’endothélium dans la pathogenèse des lésions athéroscléreuses a été renforcée par cette hypothèse.

Une dysfonction endothéliale survient tôt dans le développement des lésions athéroscléreuses, alors que la cellule endothéliale se trouve encore morphologiquement intacte. Les mécanismes pro-athérosclérotiques incluent une modulation des molécules d’adhésion, augmentant la sécrétion de chémokines, l’adhérence leucocytaire, la perméabilité des cellules endothéliales, l’augmentation de l’oxydation des lipoprotéines de basse densité (LDL), et provoquant l’activation plaquettaire et la production de cytokines. Des taux élevés de lipides plasmatiques, de LDL et VLDL en particulier, font partie des stimuli physiopathologiques qui induisent une dysfonction endothéliale. Un NO endothélial dysfonctionnel tout comme une perturbation de l’équilibre existant entre les substances vasodilatatrices (la prostacycline, en particulier) et les produits vasoconstricteurs (principalement l’endothéline 1 et l’angiotensine II) influencent également le processus athéroscléreux. L’angiotensine II déclenche une inflammation vasculaire par l’induction d’un stress

oxydatif et de la régulation en amont du facteur nucléaire NFκB (Kralisch *et al.*, 2007).

De plus, le stress provoqué par les forces de cisaillement au niveau des cellules endothéliales stimule les voies pro-inflammatoires et le développement de plaques. Le facteur NFκB régule l'expression de gènes liés au stress provoqué par les forces de cisaillement, dont le VCAM-1, la sélectine E et l'IL-8. Un stress bas ou oscillatoire provoqué par des forces de cisaillement pourrait promouvoir la production d'espèces réactives de l'oxygène (ROS) et de LDL oxydées en amont des plaques (Helderman *et al.*, 2007).

Plaquettes

Il est communément accepté que l'atteinte endothéliale tout comme l'exposition de la matrice extracellulaire au courant sanguin, suivie par l'adhérence et l'agrégation plaquettaire, entraînent la formation de thrombi. Cependant, certaines données récentes indiqueraient que les plaquettes sont aussi bien impliquées dans l'initiation que dans l'accélération de l'artériosclérose (Lindemann *et al.*, 2007). Le roulement des plaquettes et leur adhérence à l'endothélium intact pourraient constituer une étape initiale dans le développement des lésions athéroscléroseuses. L'adhésion plaquettaire est favorisée par l'expression de la protéine C réactive (CRP), conséquence d'une activation en amont de molécules d'adhésion, telles que l'ICAM-1 et la sélectine P.

De nombreux médiateurs de l'inflammation, relâchés par l'endothélium et les plaquettes, facilitent l'attachement des leucocytes. Une fois stimulés par les plaquettes, les monocytes sécrètent un éventail de chémokines et de cytokines et se transforment en macrophages (Daub *et al.*, 2007). Les plaquettes contribuent au captage et au transport de LDL par les macrophages/cellules spumeuses, participant ainsi au développement de plaques riches en

lipides (fig. 6-3). De plus, elles sont impliquées dans le recrutement de cellules progénitrices dérivées de la moelle osseuse, via le relâchement du facteur dérivé du stroma SDF-1 (*Stromal-Derived Factor 1*) stocké à l'intérieur de leurs granules (Stellos et Gawaz, 2007). L'interaction qui existe entre SDF-1 et le récepteur 4 de la chémokine CXCR4 joue un rôle clé dans le développement de l'athérosclérose lors de transplantations (Hansson, 2005).

Cellules inflammatoires

L'athérosclérose renferme une puissante composante inflammatoire (Coll *et al.*, 2007 ; Forrester et Libby, 2007). Au niveau de l'intima, le recrutement de cellules inflammatoires joue un rôle pivot dans le développement et la progression de l'athérosclérose (Braunersreuther *et al.*, 2007). Le système d'immunité innée, qui ne nécessite pas au préalable de sensibilisation aux antigènes, est activé par la réponse des cellules endothéliales à des concentrations augmentées ou modifiées de lipoprotéines plasmatiques. Les récepteurs TLR (*Toll-Like Receptors*) du système d'immunité innée pourraient également prendre part à la réaction inflammatoire dans l'artériosclérose (Li et Sun, 2007). La fonction du récepteur TLR4, en particulier, affecte l'initiation et la progression de l'athérosclérose (Sakihama *et al.*, 2004). Les chémokines relâchées par l'endothélium et les plaquettes attirent les monocytes qui se transforment en macrophages (fig. 6-3, a et b). La régulation en amont de récepteurs « scavenger » facilite l'internalisation de lipoprotéines et induit la formation de cellules spumeuses (Hansson *et al.*, 2006). Mis à part son rôle dans l'élimination des débris cellulaires et dans le stockage de lipides, l'infiltration de macrophages contribue à la néovascularisation par la sécrétion du facteur de croissance TGFβ et du facteur de croissance vasculaire endothélial (VEGF) (Van Amerongen *et al.*, 2007).

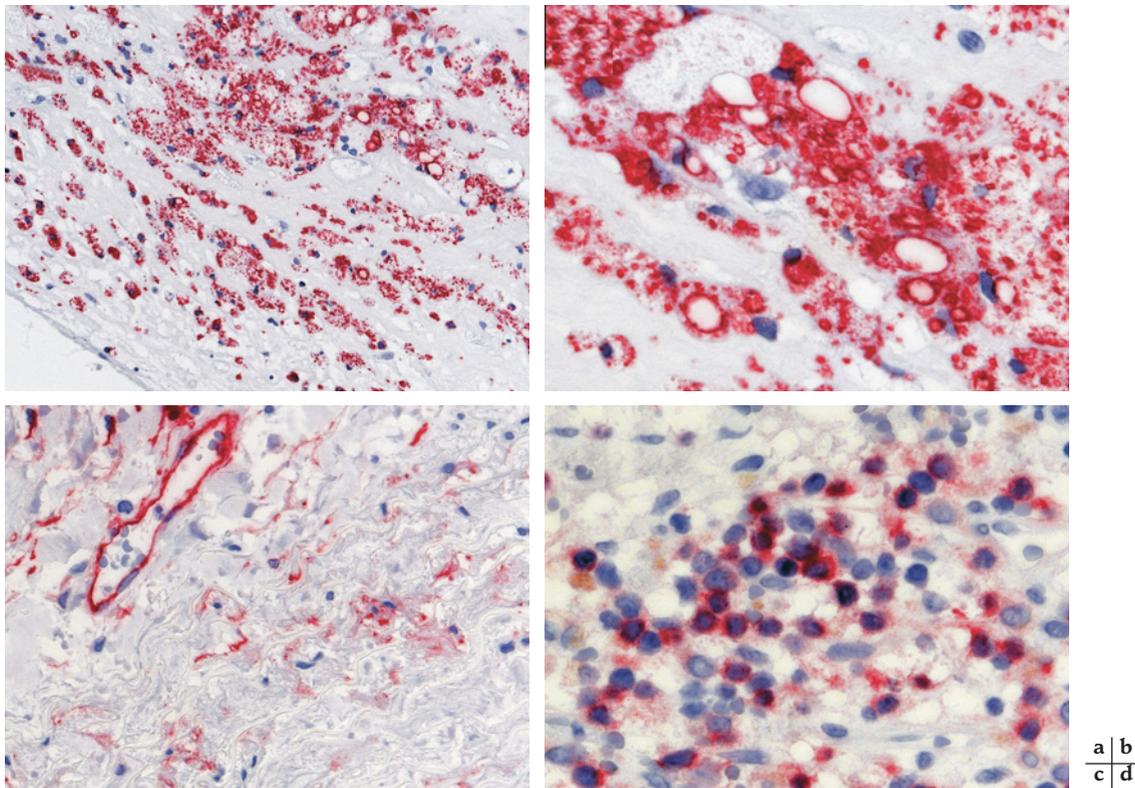


Fig. 6-3 – Immunomarquage par des anticorps anti-CD68, anti-CD34 et anti-CD4. a. Infiltrations marquées de macrophages/cellules spumeuses CD68⁺ dans la chape fibreuse d'une plaque athéromateuse au niveau de l'intima (× 200). b. Infiltrations marquées de macrophages/cellules spumeuses CD68⁺ dans le noyau (× 1 000) d'une plaque athéromateuse au niveau de l'intima. c. La formation de microvaisseaux est illustrée par immunomarquage au CD34 (× 400). d. Accumulation focale de cellules T CD4⁺ (× 630). (Révélations avec le kit LSAB.)

La néoangiogenèse est déclenchée par un déséquilibre entre les facteurs anti- et pro-angiogéniques comme le VEGF. Au fur et à mesure que cette pathologie progresse, les microvaisseaux jouent également un rôle dans la formation d'hémorragies au sein de la plaque, l'expansion du noyau lipidique et la rupture de la plaque. Au sein de la plaque, la formation de néovaisseaux facilite la migration de cellules inflammatoires depuis la circulation systémique jusqu'à la proximité des lipoprotéines de basse densité (LDL) oxydées se trouvant dans la plaque. De plus, les cellules présentatrices d'antigènes migrent vers la paroi des vaisseaux et exposent les antigènes dans le contexte des complexes d'histocompatibilité de classe II, dont des antigènes dérivés des protéines de choc thermique HSP (*Heat Shock Proteins*) et les LDL modifiées par oxydation (Kuiper et al., 2007). Cette réponse immunitaire adaptative implique les lymphocytes T et B non seulement au sein des lésions mais également dans les ganglions lymphatiques vers lesquels migrent les cellules présentatrices d'antigènes. L'athérosclérose est une pathologie inflammatoire de la paroi artérielle, où les réponses, aussi bien innées qu'adaptatives, immuno-inflammatoires dépendantes des cellules T participent au développement de cette maladie. Il est prouvé que les cellules T régulatrices contrôlent le développement et la progression de l'athérosclérose (Gotsman et al., 2007).

Les cellules T CD4⁺ naïves se développent en cellules effectrices Th1. Les cytokines immunorégulatrices Th1, comme l'interleukine 12 ou l'interféron γ , possèdent un effet pro-athérosclérotique. Par ailleurs, les cellules *Natural Killer* (NK) CD56⁺ produisent les cytokines Th1 et Th2 en réponse à l'accumulation de lipides. Les mastocytes, essentiellement présents dans les plaques rupturées, sécrètent l'histamine, l'héparine, des protéases et des cytokines pro-inflammatoires (Kovanen, 2007). Par la suite, elles contribuent à la

perte de microvaisseaux anormaux. Dans l'arthrite rhumatoïde, un dérèglement inflammatoire et immun persistant est associé à une athérosclérose précoce (Szekanecz et al., 2007). Divers facteurs, dont le TNF α (*Tumor Necrosis Factor α*) et l'interleukine 6, participent à l'accélération des pathologies cardiovasculaires.

Il a été proposé que des infections chroniques, comme par l'*Helicobacter pylori*, puissent être impliquées dans l'athérogenèse, en particulier dans celle des artères coronaires et cérébrales. Des anticorps, dirigés à la fois contre les protéines HSP de l'agent infectieux et celles exprimées par les cellules endothéliales, et des lymphocytes T auxiliaires HSP-spécifiques sont apparemment impliqués (Ayada et al., 2007). Un phénomène de mimétisme moléculaire entre peptides antigéniques issus des HSP microbiennes et peptides issus des HSP de l'hôte expliquerait ce processus immuno-inflammatoire.

Myofibroblastes

Les myofibroblastes qui s'accumulent dans la plaque athéromateuse constituent la source principale de protéines de la matrice extracellulaire, en particulier les collagènes I et III fibrillaires, contribuant à la stabilité de la plaque (Virmani et al., 2005). Ils sont impliqués dans le processus athéro-inflammatoire qui suit la perte de cellules endothéliales et une thrombose. Les myofibroblastes de la plaque expriment fortement l'actine α des muscles lisses (α SMA, *Smooth Muscle Actine*) (fig. 6-4), alors qu'ils sont négatifs pour des marqueurs des cellules musculaires lisses comme la smoothéline (Hinz et al., 2007). Pour la plupart, les myofibroblastes proviennent des cellules musculaires lisses de la média ; lors de leur migration vers l'intima, ils subissent un changement phénotypique. De plus, la

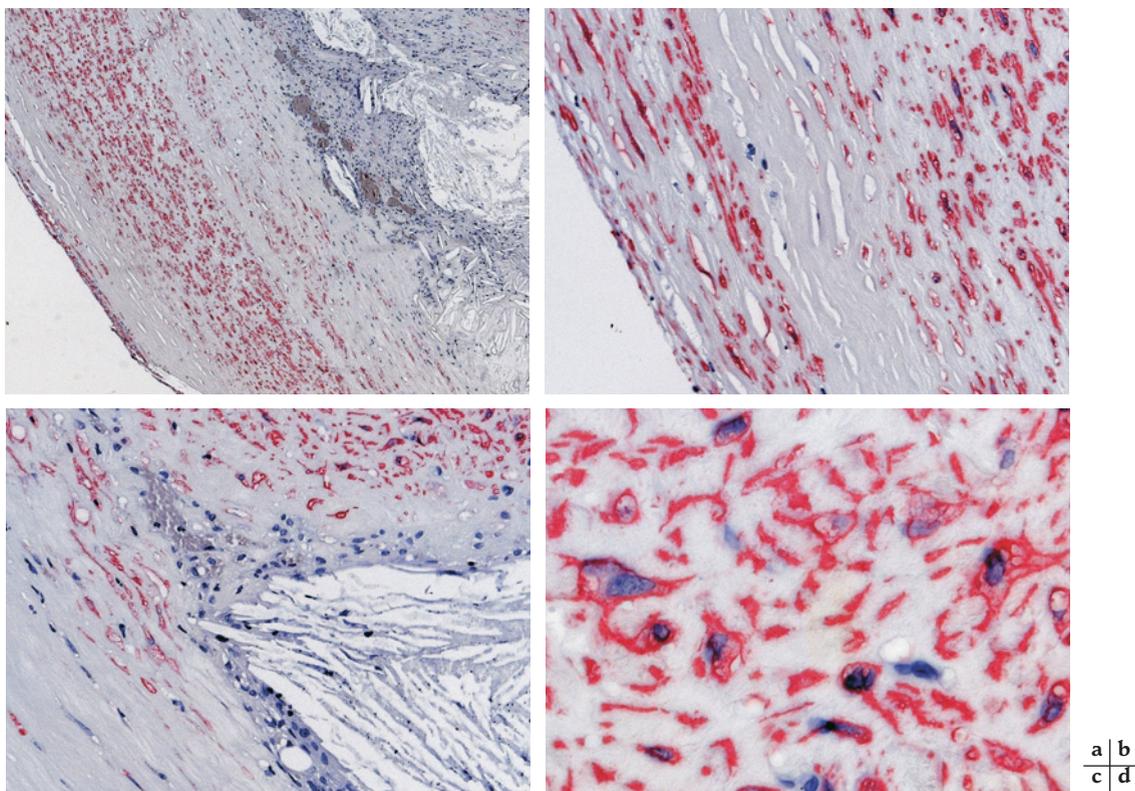


Fig. 6-4 – Localisation immuno-histochimique de myofibroblastes, riches en actine des muscles lisses (α SMA^{*}), s'accumulant dans une plaque athéromateuse de l'aorte abdominale. a. à c. De grandes quantités d' α SMA sont exprimées dans la chape fibreuse superficielle (a, $\times 50$) et dans le centre nécrotique proche des éclats de cholestérol (b, $\times 400$; c, $\times 200$). d. La forte coloration d' α SMA, accentuée dans la surface voisine de myofibroblastes, dévoilerait un système microfilamenteux bien développé renforçant la matrice qui l'entoure ($\times 1\ 000$). (Immunomarquage par un anticorps anti- α SMA, révélation avec le kit LSAB.)

transition de cellule musculaire lisse à myofibroblaste va de paire avec la capacité de produire des tensions de longue durée qui jouent un rôle dans le remodelage, la fissuration et, éventuellement, dans la rupture de la plaque (Hao et al., 2006). En induisant une accumulation de myofibroblastes, les macrophages sont également impliqués dans le remodelage de la paroi vasculaire. À la suite d'une lésion, il a été démontré que le TGFβ détient un rôle crucial dans l'induction de la différenciation du fibroblaste en myofibroblaste (Desmoulière et al., 1993).

Matrice extracellulaire

Le développement de l'artériosclérose s'accompagne d'une accumulation de tissu fibreux qui peut représenter la composante majeure des lésions avancées. La chape fibreuse des lésions stables est caractérisée par le collagène de type I, le versicane et le biglycane, et, en quantité moindre, le collagène de type III. Au niveau des lésions complexes, le collagène de type III, le versicane et l'hyaluronane sont prédominants (Heeneman et al., 2003). La fibrose de la tunique média serait associée à une compliance artérielle réduite et à un risque accru de rupture.

Le TGFβ pourrait contribuer à la stabilité de la chape.

Les anomalies dans la dégradation de la matrice extracellulaire, dues à des altérations des métalloprotéinases matricielles (MMP, *Matrix Metalloproteinase*) et à celles de leurs inhibiteurs (TIMP, *Tissue Inhibitors of Metalloproteinases*), contribuent à la progression des lésions athérosclérotiques d'un stade stable à instable, avec risque de rupture de la plaque (Johnson, 2007). L'augmentation de l'expression des MMP-1, 3 et 9 a été observée au niveau de l'épaulement des lésions. Une accumulation de lipides pourrait entraîner une rupture de collagène et une augmentation de macrophages qui sont riches en MMP. Certains membres de la famille des protéases à cystéines, comme les cathepsines K et S, sont également impliqués dans le remodelage de la plaque athérosclérotique (Liu et al., 2004).

Une dégradation excessive de collagène survient dans les anévrismes de l'aorte abdominale ; en tant que collagénases principales, la MMP-8 neutrophile et les cathepsines K et L en seraient responsables (Abdul-Hussien et al., 2007).

PATHOLOGIES INFLAMMATOIRES

Vascularites

Le terme de « vascularite » se rapporte globalement à un éventail de pathologies des vaisseaux sanguins qui varient selon l'évolution pathogénétique, clinique, les données de laboratoire et morphologiques ainsi que leur pronostic (Guillevin et Dorner, 2007). Les vascularites se développent en tant que complication d'un trouble sous-jacent, soit primaire, soit secondaire. Elles incluent :

- les vascularites nécrosantes systémiques primaires (VNSP) ;
- les vascularites nécrosantes régionales isolées ;
- les vascularites nécrosantes systémiques secondaires, se développant à partir de complications liées à des pathologies du tissu conjonctif (PTC) ;
- les vascularites secondaires, qui se manifestent au niveau de divers troubles sous-jacents, infections et tumeurs malignes incluses.

Le processus inflammatoire peut impliquer les vaisseaux de grand calibre, comme l'aorte et ses branches principales, les artères viscérales de moyen calibre du cœur, du foie et des reins, ou les ramifications vasculaires distales de petite taille, les artérioles, les capillaires et les veinules.

Généralement, une approche diagnostique intégrée s'impose ; elle devrait inclure les observations cliniques, histologiques, de

laboratoire et radiologiques (Jennette et Falk, 2007b). Les différents types de vascularites manifestent des caractéristiques communes ainsi que des ressemblances phénotypiques et génotypiques. Il devient de plus en plus évident que les mêmes critères biologiques s'appliquent aussi bien aux vascularites systémiques primaires (VSP) qu'à celles liées aux PTC. Ces deux groupes sont le résultat de l'effet cumulatif de gènes définis comme héritage polygénique (Nose, 2007). L'amélioration de la compréhension des bases pathogénétiques de ces affections a permis de gérer de manière efficace la thérapie de plusieurs vascularites, auparavant fatales.

Classification des vascularites nécrosantes systémiques

Ces maladies nécrosantes inflammatoires peuvent être subdivisées en un certain nombre de catégories selon la pathogenèse sous-jacente, la taille et le site anatomique des vaisseaux impliqués et les altérations histologiques spécifiques. En 1990, l'*American College of Rheumatology* (ACR) a proposé des critères de classification pour les vascularites (Fries et al., 1990). En 1994, la *Chapel Hill Consensus Conference Classification* (CHCC), la plus largement adoptée, a tenté de classer le spectre des vascularites primaires selon la taille des vaisseaux sanguins affectés (tableau 6.II) (Jennette et al., 1994). Brièvement, les vascularites primaires peuvent être divisées en deux catégories : l'une entraînant une inflammation granulomateuse chronique, essentiellement de l'aorte et de ses branches principales, et l'autre, provoquant une inflammation nécrosante des artères de taille moyenne et des artérioles, des capillaires et des veinules (Jennette et Falk, 2007a).

Récemment, une méthode utilisant aussi bien les critères de l'ACR que les définitions de la CHCC a été développée dans un algorithme à 4 étapes, plus approprié pour les études épidémiologiques (Watts et al., 2007).

Aspects pathogénétiques des vascularites systémiques

La vascularite non infectieuse englobe des pathologies dont le dénominateur commun est l'atteinte immunologique des composantes de la paroi vasculaire entraînant une nécrose, une obstruction vasculaire et une ischémie tissulaire. La pathogenèse des vascularites affectant la plupart des vaisseaux de grand et petit calibre n'est pas encore complètement élucidée. Cependant, des progrès remarquables ont été obtenus concernant les vascularites des petits vaisseaux (Falk et Hoffman, 2007). Les mécanismes immunologiques principaux de l'atteinte de ces vaisseaux sont liés aux anticorps anti-composants cytoplasmiques des polymorphonucléaires neutrophiles, au dépôt de complexes immuns et de cryoglobulines ainsi qu'aux anticorps anti-cellules endothéliales (AECA).

Anticorps anti-cytoplasme des neutrophiles (ANCA)

Les ANCA jouent un rôle important dans la pathogenèse des diverses formes de vascularites qui affectent principalement les vaisseaux de petite taille (Haubitz, 2007). De manière caractéristique, la nécrose fibrinoïde de la paroi vasculaire s'accompagne d'infiltrats de polymorphonucléaires, aboutissant à la formation d'un thrombus pariétal. Les polyangéites microscopiques, la granulomatose de Wegener et les angéites granulomateuses allergiques, également connues sous le nom de syndrome de Churg-Strauss, sont généralement associées aux ANCA et peuvent être aggravées par une insuffisance rénale et des hémorragies intra-alvéolaires, souvent fatales.

Les deux antigènes cible majeurs des ANCA sont la protéinase 3 (PR3-ANCA) et la myéloperoxydase (MPO-ANCA), localisées dans les

Tableau 6-II

Classification des vascularites adoptée par la Conférence de Consensus de Chapel Hill*.

| Catégorie | Aspects histologiques | Sous-types | Remarques |
|-----------------------------------|--|---|--|
| Vascularites des gros vaisseaux | Inflammation granulomateuse | Artérite à cellules géantes Artérite de Takayasu | Prédilection pour l'artère temporale. Prédilection pour l'aorte et ses branches |
| Vascularites des vaisseaux moyens | Artérite necrosante | Polyartérite noueuse Maladie de Kawasaki | Atteinte des moyennes et petites artères, particulièrement de l'artère temporale chez des patients > 50 ans Atteinte des artères coronaires, muqueuses, peau et ganglions lymphatiques chez des patients < 50 ans |
| Vascularites des petits vaisseaux | Polyangéite nécrosante affectant : artérioles, capillaires et veinules | Granulomatose de Wegener Syndrome de Churg-Strauss Polyangéite microscopique Purpura de Hennoch-Schönlein Vascularite cryoglobulinémique Angéite cutanée leucocytoclasique | Inflammation granulomateuse et nécrosante affectant l'appareil respiratoire et les reins; peut atteindre l'orbite, la sclère et, plus rarement, l'uvée Inflammation granulomateuse associée à l'éosinophilie et à l'asthme Vascularite nécrosante associée avec peu ou pas de dépôts immuns. Glomérulonéphrite nécrosante et capillarité pulmonaire fréquentes. Dépôts immuns d'IgA dans les petits vaisseaux de la peau, intestins et reins. Arthrite Dépôts de cryoglobulines. Association avec l'hépatite C. Atteinte de la peau et des glomérules fréquente Angéite cutanée isolée. Purpura. |

* Modifié à partir de Jennette *et al.* 1994 ; Vascularites associées aux ANCA.

granules cytoplasmiques des polymorphonucléaires et dans les lysosomes des monocytes. Les ANCA peuvent être détectés par immunofluorescence indirecte après fixation des neutrophiles à l'éthanol. Trois aspects sont visualisés par cette technique, qui de nos jours est considérée comme le « gold standard » pour dépister les ANCA et la première étape pour arriver au diagnostic (Beauvillain *et al.*, 2008) :

- La PR3-ANCA est visualisée sous forme de granules cytoplasmiques dans les granulocytes polymorphonucléaires et les monocytes (C-ANCA) ; la coloration peut montrer une accentuation au niveau inter-lobulaire.

- La coloration de MPO-ANCA se situe en position péri-nucléaire dans les cellules fixées à l'éthanol (P-ANCA) ; toutefois elle peut être cytoplasmique si les cellules sont fixées à la formaline ou même négative si elles sont fixées au méthanol.

- Une distribution atypique d'ANCA (X-ANCA) se situe au niveau cytoplasmique accompagnée par une localisation plus intensément colorée au niveau péri-nucléaire.

L'utilisation de fixation à la formaline ou au méthanol permet de différencier les P-ANCA des anticorps anti-nucléaires. Les essais en phase solide, comme l'ELISA, les tests d'immunodot ou multiplex sont hautement spécifiques et permettent la quantification du titre d'anticorps (Beauvillain *et al.*, 2008).

Les pathologies liées aux ANCA peuvent être induites par des médicaments et des facteurs environnementaux, tels que les infections ou les toxines, en association avec une prédisposition génétique. Les vascularites associées aux ANCA (AAV) ainsi que d'autres pathologies auto-immunes, comme l'arthrite rhumatoïde, peuvent être liées à des facteurs de risque dépendant de type génétique. Des infections bactériennes, fongiques ou virales peuvent induire une réponse ANCA à PR3 ou MPO. Il est bien connu que les AAV peuvent se développer au cours d'une infection au staphylocoque doré. Les infections, en général, sont capables de briser la tolérance du soi, en dévoilant les épitopes cachés des protéines autologues.

Par ailleurs, il a été démontré que les cellules B endonasales sont impliquées dans la pathogenèse de la granulomatose de Wegener en générant des ANCA à haute affinité au contact de PR3 ou à partir d'un épitope microbien « cross-réactif » au niveau du tissu endonasal inflammé (Voswinkel *et al.*, 2006). On a récemment proposé que les cellules dendritiques peuvent se différencier grâce à la PR3, qui est relâchée par des cellules endommagées via la voie de signalisation du récepteur-2 activé (Csernok *et al.*, 2008). L'activation des lymphocytes T par les cellules dendritiques rendues matures par PR3 pourrait être à la base de la production des quantités importantes d'interféron gamma (IFN- γ) et favoriserait ainsi la différenciation des plasmocytes producteurs d'ANCA. Par ailleurs, dans les AAV, l'apoptose peut être impliquée dans la mise en place de la réponse auto-immune. Il a été démontré que la phagocytose des neutrophiles apoptotiques – opsonisés par ANCA- par les macrophages augmente la production de TNF- α et mène à une augmentation de la production de médiateurs pro-inflammatoires.

Vascularites médiées par le complexe immunitaire

La formation de complexes immuns (CI) et leur dépôt dans la paroi vasculaire jouent un rôle important dans le développement des vascularites, particulièrement dans les différents types de PTC. L'immunofluorescence et la microscopie électronique sont utiles pour démontrer la présence de CI et de dépôts du complément. La formation de CI peut être induite par divers facteurs, incluant un certain nombre de médicaments, des antibiotiques par exemple, et par des agents infectieux.

Dans le lupus érythémateux systémique (LES), divers auto-anticorps, dirigés contre des composantes nucléaires, cytoplasmiques et de surface contribuent à la formation de CI. Ils quittent la circulation et forment des dépôts sous-endothéliaux dans les vaisseaux de petit calibre de différents organes, tels que le rein, les articulations, les surfaces sereuses, la peau ou l'œil (Calamia et Balabanova, 2004). Par la suite, le processus inflammatoire est

déclenché par la cascade du complément et par des facteurs chémoattractifs qui attirent les leucocytes polymorphonucléaires et les monocytes et augmentent la perméabilité vasculaire. La nécrose fibrinoïde et les *microthrombi* peuvent mener à une occlusion vasculaire et, à des stades plus tardifs, à des lésions sclérotiques. De plus, une vasculopathie de type LES peut provenir de facteurs additionnels, tels que les anticorps antiphospholipides et les molécules d'adhésion de cellules endothéliales. Dans la pathogenèse du LES, la dysrégulation des lymphocytes B est cruciale (Isenberg, 2006). Les manifestations des lésions tissulaires associées au LES sont hétérogènes, comme le démontre le large éventail de lésions néphritiques. Le LES peut également impliquer l'œil. Au niveau du segment antérieur, les lésions incluent la kératoconjonctivite sèche, la kératite et la sclérite. Les manifestations rétinienne sont les nodules cotonneux, les hémorragies et les vascularites (Nag et Wadhwa, 2006).

Les cryoglobulines sont des immunoglobulines circulantes qui précipitent au-dessous de la température corporelle et se redissolvent quand elles sont à nouveau chauffées. Certains troubles lymphoprolifératifs sécrétant comme l'immunocytome lymphoplasmocytaire ou le myélome multiple, peuvent produire des cryoglobulines monoclonales de type I. Les types II et III sont caractérisés par la production de cryoglobulines mixtes (CM), formées par des IgM mono- ou polyclonales, agissant comme facteur rhumatoïde, et des immunoglobulines polyclonales, principalement de type IgG. Le syndrome des CM s'accompagne de taux de complément bas, surtout le C4. L'infection chronique par le virus de l'hépatite C (VHC) est le principal facteur déclenchant du syndrome des CM (Tedeschi et al., 2007). La vascularite leucocytoclastique se développe dans plus de 10 % des cas de syndrome des CM associées au VHC (Saadoun et al., 2007). Les manifestations cliniques principales sont le purpura cutané, l'arthralgie, la glomérulonéphrite, ou se localisent au niveau du système nerveux périphérique et de plusieurs autres organes.

Anticorps anti-cellules endothéliales (AECA)

Les AECA sont détectés dans un grand nombre de vascularites primaires et secondaires. Nous pouvons citer la maladie de Behçet, la granulomatose de Wegener, l'artérite de Takayasu ou le LES. Il est vraisemblable que les AECA apparaissent en tant que réaction auto-immune à des composants cytoplasmiques de l'endothélium exposés à la surface endothéliale (Alard et al., 2008). Certains agents infectieux pourraient initier la réponse auto-immune via un mimétisme moléculaire permettant que les lymphocytes sensibilisés à des antigènes étrangers attaquent des composants de l'hôte.

De nos jours, la spécificité antigénique des AECA n'est pas complètement élucidée. Cependant, la protéine de 60 kDa HSP60 (*heat-shock protein*) et l'anti-HSP60 sont, de toute évidence, impliquées dans la pathogenèse des vascularites telles que l'artérite de Takayasu. La forme humaine de l'HSP60 partage des épitopes avec l'HSP d'origine bactérienne. Des facteurs de stress comme les infections et les cytokines promeuvent la translocation de HSP60 à la surface des cellules endothéliales. La forme soluble de HSP60 peut se lier directement aux cellules endothéliales. L'anti-HSP60 provoque une cytotoxicité de type cellulaire et peut causer l'apoptose de l'endothélium via le complément (Hunder, 2006). D'un autre côté, les signaux d'activation sont accompagnés par la libération de facteurs d'inhibition, qui peuvent réduire la réponse immune et jouer ainsi un rôle protecteur.

Types sélectionnés de vascularites systémiques primaires

Ce paragraphe se concentre sur des formes choisies de vascularites primaires. Ne seront pas incluses les lésions inflammatoires qui

apparaissent au cours de pathologies rhumatologiques ou provoquées par une invasion directe de la paroi vasculaire par des agents infectieux.

Artérite à cellules géantes (ACG)

L'ACG, également connue sous le nom d'artérite temporale ou maladie de Horton, est la vascularite la plus fréquente en Europe et en Amérique du Nord. Elle atteint principalement les adultes de plus de 50 ans, et prédomine chez la femme (rapport femme à homme = 1.5 :1). En 1890, Hutchinson en a fait la première description (Hunder, 2006). L'ACG touche les vaisseaux provenant de l'arc aortique, particulièrement les branches extracrâniennes de l'artère carotide. Chez 10 à 15 % des patients, les artères des extrémités supérieures ou l'aorte sont affectées. Légère fièvre, perte pondérale et malaises sont les principaux symptômes, se manifestant dans la région temporale ou occipitale. Chez la majorité des patients, la vitesse de sédimentation érythrocytaire (VSE) et la protéine C réactive sont augmentées. Une pseudopolyarthrite rhizomélisque se développe dans 40 à 60 % des cas (68). Les complications les plus fréquentes de l'ACG sont des symptômes visuels, observés chez 30 % des patients environ. Ils résultent de l'ischémie du nerf optique due à l'inflammation des artères ciliaires postérieures, ophtalmique et temporale superficielle. Par ailleurs, une occlusion de l'artère centrale de la rétine et de l'artère cilio-rétinienne ainsi que une neuropathie optique ischémique postérieure peuvent se développer. La perte de la vision survient dans 15 % des cas approximativement (Paraskevas et al., 2007). Des symptômes oraux, comme la claudication de la mâchoire, l'infarctus cérébral ou du myocarde ainsi qu'un anévrisme disséquant de l'aorte sont des complications fréquentes. La pathogenèse n'est pas totalement élucidée. Une prédisposition génétique (association avec les antigènes HLA-DR4 et HLA-DRB1), des influences climatiques et des réactions immunologiques contre certaines composantes de la paroi vasculaire ont été rapportées. Le profil de l'expression génique associé à l'immunohistochimie a démontré que, dans les lésions, l'expression augmentée d'une protéine chémoattractif monocyttaire va de pair avec la persistance de la maladie (Cid et al., 2006). Les artères affectées montrent, de manière caractéristique, une atteinte segmentaire par le processus inflammatoire, pouvant s'accompagner d'un épaississement nodulaire, d'une perte du pouls.

Histologiquement, l'inflammation granulomateuse chronique est plus prédominante dans la moitié interne de la média, mais elle peut se répandre transmuralement. L'infiltrat est composé de lymphocytes, plasmocytes, macrophages, éosinophiles épars et de cellules géantes multinucléées qui sont, de manière caractéristique, très proches de la membrane élastique interne fragmentée (fig. 6-5). L'épaississement de l'intima et la thrombose peuvent conduire à l'occlusion vasculaire. Les stades avancés de la maladie montrent une cicatrisation segmentaire. Des nouvelles techniques d'imagerie, comme l'ultrasonographie duplex et le « FDG-PET scanning », sont actuellement introduites dans le diagnostic et le « staging » de la maladie (Dasgupta et Hassan, 2007).

Artérite de Takayasu (AT)

L'AT se développe principalement chez les femmes au-dessous de 50 ans (rapport femme à homme = 8 - 9:1) et elle est plus fréquente en Asie. L'AT montre une prédilection pour l'arc aortique et se branches (Johnson et al., 2002), mais elle peut également affecter la partie distale de l'aorte et de nombreuses régions vasculaires, artères coronaires ou rénales incluses. Une classification en plusieurs types a été proposée sur la base d'observations angiographiques. Des rémissions peuvent suivre les phases actives de la maladie.

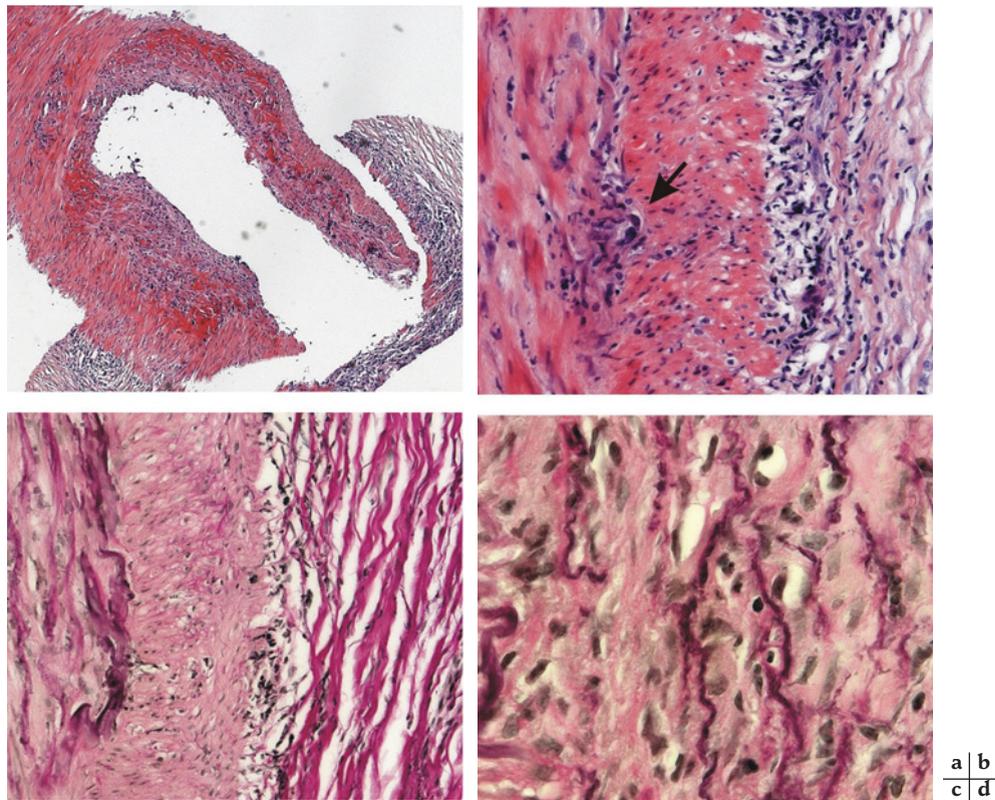


Fig. 6-5 – Artérite à cellules géantes. **a.** Biopsie de l'artère temporale illustrant le rétrécissement de la lumière (H&E, $\times 50$) et une inflammation transmurale s'étendant en direction de l'adventice. **b.** Notez une cellule géante (flèche) localisée de manière caractéristique à l'interface entre la média et l'intima (H&E, $\times 200$). **c.** et **d.** Dégénérescence marquée et fragmentation de la membrane élastique interne (EvG, **c.** $\times 200$, **d.** $\times 630$).

L'aspect morphologique se rapproche de celui de l'ACG, avec destruction de l'élastique interne, accumulation de cellules géantes, fibrose de l'intima et, souvent, thrombose. Les stades avancés révèlent un rétrécissement ou une oblitération de la lumière et une atteinte ischémique de divers tissus. Par ailleurs, des anévrysmes aortiques ou cérébraux peuvent se développer. Dans une série de 78 patients coréens atteints d'AT, plus de 50 % d'entre eux ont développé une hypertension systémique. Une amaurose fugace, due à l'ischémie du nerf optique transitoire au niveau rétinien ou choroïdien, a été observée chez 25,6 % de ces patients. Cependant, la rétinopathie de Takayasu classée en IV stades différents, n'a été documentée que dans 13,5 % des cas (Chun *et al.*, 2001). La sclérokératite, la kérato-uvéïte, la cataracte et l'occlusion des artères rétiniennes peuvent être associées à l'AT. La susceptibilité à l'AT a été liée à certains allèles HLA et à des polymorphismes des promoteurs de gènes codant pour la synthèse de l'oxyde nitrique inductible et pour la protéine analogue de la *I-kappaB* (Lee *et al.*, 2007 ; Seko, 2007). Chez la plupart des patients atteints d'AT, les AECA circulants, principalement dirigés contre HSP60/65, sont probablement induits secondairement (Lee *et al.*, 2007). Les cytokines pourraient par ailleurs jouer un rôle critique dans la pathogénèse de cette maladie (Seko, 2007).

Périartérite noueuse (PAN)

La PAN est une vascularite qui affecte les artères musculaires de moyen calibre. Contrairement à la polyangéïte microscopique, les capillaires, les veinules ou les glomérules rénaux sont épargnés. La PAN se développe principalement, mais pas exclusivement, chez les jeunes adultes (Kirkland *et al.*, 1997). Aux symptômes non spécifiques systémiques, tels que fièvre ou perte pondérale, viennent s'ajouter

une série de manifestations cliniques qui apparaissent à la suite d'une atteinte tissulaire ischémique. Nous pouvons citer douleurs abdominales, hémorragies intestinales, ulcérations cutanées, gangrènes et neuropathies périphériques. Les artères rénales sont fréquemment impliquées, complication pouvant conduire à l'hypertension systémique et à l'insuffisance rénale. Les lésions nodulaires, fortement visibles le long du trajet des artères viscérales, avec une prédilection pour les bifurcations, constituent le signe distinctif de la maladie. Ces nodules sont la conséquence d'une dilatation anévrysmale, de la rupture et de la successive cicatrisation de la paroi vasculaire.

Histologiquement, une inflammation fibrinoïde segmentaire avec destruction de la media et des thromboses sont observés. Dans les phases avancées de la maladie, la lumière peut être occluse par du tissu de granulation et, finalement, par la fibrose. L'étiologie de la PAN est largement méconnue. La plupart des cas sont négatifs pour les ANCA ou pour les CI. Les infections peuvent être responsables de la PAN, la forme liée au virus B de l'hépatite (VHB-PAN) étant la plus fréquente (Guillevin *et al.*, 2005). Chez une minorité de patients, un lien avec le virus de l'hépatite C ou avec des infections à streptocoques ou staphylocoques a été observé. Dans le sous-type de PAN associée aux infections, les CI peuvent être détectés au niveau de la paroi vasculaire.

Maladie de Kawasaki (MK)

La MK, également appelée syndrome adéno-cutanéomuqueux ou lymphocutanéomuqueux, est une vascularite infantile qui touche principalement les enfants en dessous de 5 ans (Jennette et Falk, 2007a). Les symptômes cliniques incluent fièvre, éruptions érythémateuses, œdèmes au niveau des extrémités, desquamation des

muqueuses et de la peau, conjonctivites et adénopathies non suppurantes.

Certains patients peuvent également développer une vascularite nécrosante des vaisseaux de moyen calibre. Un œdème pariétal prononcé et un infiltrat, principalement composé de monocytes et de macrophages, caractérisent cette forme de vascularite. Suite à la destruction de la paroi vasculaire, des anévrysmes peuvent se développer au niveau des artères rénales et coronaires. Chez les enfants, la MK représente la cause principale des atteintes cardiaques acquises. Des complications fatales comme l'infarctus du myocarde ou la mort subite peuvent survenir. L'origine de la MK demeure inconnue. Les CI sont absents. Selon les observations épidémiologiques et cliniques, la MK serait déclenchée par des agents infectieux (Gedalia, 2007).

Granulomatose de Wegener (GW)

Cette forme de vascularite, affectant les vaisseaux de petit calibre et prédominant chez le sexe masculin, touche principalement les voies respiratoires supérieures, les poumons et les reins. Les manifestations cliniques incluent les symptômes nasaux, les inflammations oculaires (conjonctivites, sclérites, uvéites, kératites, pseudotumeur orbitale) et les symptômes affectant la gorge. Les symptômes pulmonaires incluent les expectorations sanguinolantes, la toux et les dyspnées. Les symptômes rénaux comportent l'hématurie, la protéinurie, les défaillances rénales dues aux glomérulonéphrites et l'hypertension systémique (Ozaki, 2007). La GW fait partie d'un groupe de vascularites des petits vaisseaux, dont les facteurs pathogéniques essentiels sont les ANCA (tableau 6-II). Une manifestation courante de cette pathologie est l'atteinte rénale avec développement de glomérulonéphrites.

Chez plus de 90 % des patients, la GW est fortement associée à la PR3-ANCA. Un pourcentage élevé de neutrophiles provenant des patients atteints de GW expriment à leur surface la protéine PR3 de manière constitutive (Kallenberg et al., 2006). Les caractéristiques morphologiques de la GW sont les vascularites granulomateuses associées à des cellules géantes éparses (fig. 6-6) et les glomérulonéphrites crescentiques. Chez de nombreux patients atteints de GW, une atteinte orbitale et oculaire est fréquente et peut être une manifestation très précoce de la maladie. Dans le cadre de la GW, plusieurs manifestations cliniques ophtalmologiques, telles que conjonctivites, épisclérites, kératites, sclérites, uvéites et vascularites rétinienne, ont été décrites. Le système lacrymonasal et les tissus orbitaires peuvent également être affectés (Pakrou et al., 2006).

Syndrome de Churg-Strauss (SCS)

Cette forme rare de vascularite des petits vaisseaux porte le nom des deux pathologistes, J. Churg and L. Strauss, qui la décrivent en premier (Taniguchi et al., 2007). Le SCS survient chez les adultes (la moyenne d'âge lors du diagnostic est de 48 ans) avec un rapport homme à femme de 1:1. Chez la plupart des patients, trois phases de la maladie se développent successivement :

- asthme et troubles allergiques, tels que rhinites et sinusites avec polypes nasaux et éosinophilie sanguine,
- infiltration tissulaire d'éosinophiles, surtout au niveau des poumons, du cœur et du tractus gastro-intestinal,
- vascularite nécrosante systémique, survenant environ 3 à 4 ans après le début des symptômes (Pagnoux et al., 2007).

La vascularite touche principalement la peau, les nerfs périphériques et les reins. L'occlusion de l'artère centrale de la rétine et une implication conjonctivale ont été rarement décrites (Margolis et al.,

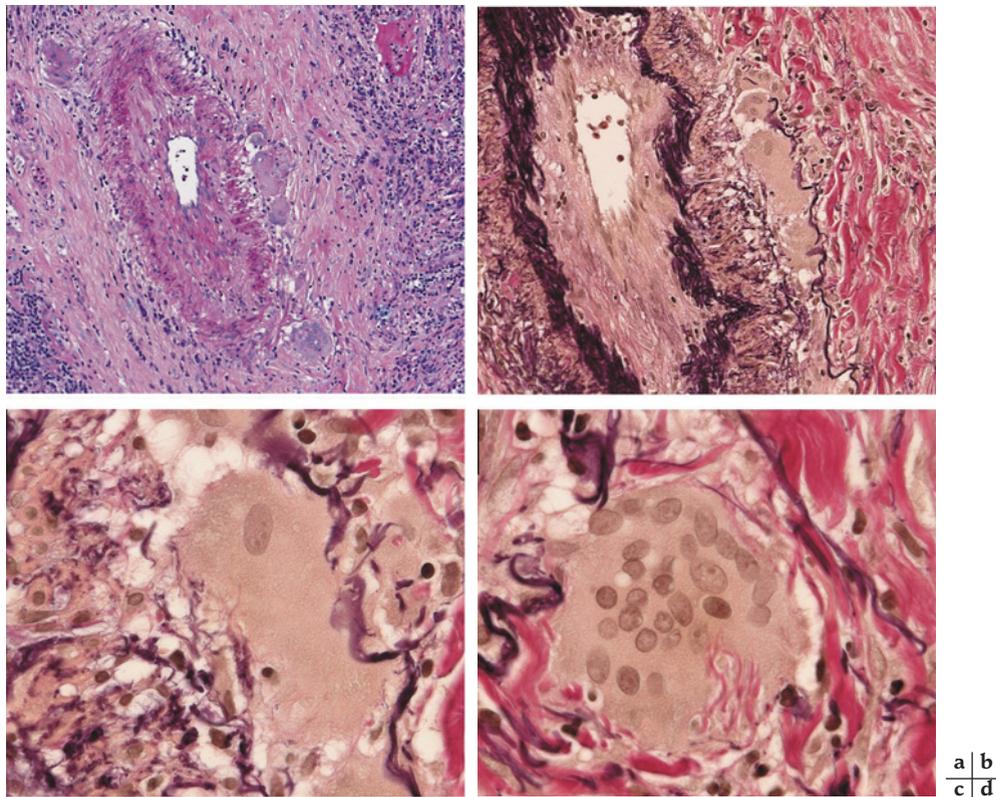


Fig. 6-6 – **Maladie de Wegener.** Vascularite nécrosante avec infiltration inflammatoire périvasculaire, intramurale et modifications sclérotiques de l'intima d'une petite artère pulmonaire (a. H&E, $\times 100$). Cellules géantes éparses, adjacentes à une région de nécrose et de fibrose (EvG, b. $\times 200$; c. $\times 630$; d. $\times 1000$).

2007 ; Turkcuoglu et al., 2007). Histologiquement, les tissus atteints de SCS montrent une angéite nécrosante affectant aussi bien les petites artères que les veines. L'inflammation peut être granulomateuse ou non. Par ailleurs, une infiltration tissulaire par des éosinophiles peut se développer, accompagnée par une nécrose et une composante granulomateuse. L'atteinte cardiaque a souvent une issue fatale. La pathogenèse du SCS n'est pas complètement élucidée. Différents facteurs, comme l'inhalation d'allergènes, des infections ou des médicaments, peuvent stimuler l'apparition de la maladie. Les patients atteints de SCS peuvent être subdivisés en deux groupes : les positifs aux ANCA (30 % environ des patients, possédant des anticorps anti-MPO) et les négatifs, qui diffèrent cliniquement vis-à-vis de l'atteinte cardiaque ou rénale. Les éosinophiles sont également impliqués dans le développement de l'atteinte tissulaire par le relâchement, sous la stimulation de cytokines, d'enzymes toxiques comme la protéine basique majeure ou la peroxydase (Pagnoux et al., 2007).

Polyangéite microscopique (PAM)

La PAM est une inflammation nécrosante des artéioles, des capillaires et des veinules, sans formation apparente de granulomes. Du fait que les dépôts immuns soient exceptionnels, voire inexistant, la

PAM est rattachée aux vascularites sans atteinte immunologique (Kallenberg, 2007). Chez l'adulte, plusieurs organes, comme la peau et le système nerveux périphérique, peuvent être atteints. Au niveau rénal et pulmonaire, les manifestations sont fréquentes et peuvent provoquer un syndrome vasculitique pneumo-rénal (Jennette et Falk, 2007a ; Ozaki, 2007). Les hémorragies pulmonaires sont provoquées par des capillarites présentes dans la partie supérieure du tractus respiratoire. Les glomérulonéphrites nécrosantes et crescentiques sont une complication fréquente et sévère de la PAM. Au niveau de la rétine, les manifestations de la PAM sont rares (Aristodemou et Stanford, 2006).

Histologiquement la PAM se caractérise par une nécrose fibrinoïde segmentaire ou focale accompagnée d'un infiltrat inflammatoire non granulomateux. Il existe une autre forme de lésion caractérisée par une leucocytoclasie, provoquée par la fragmentation de neutrophiles au niveau des veinules post-capillaires. Quand l'angéite leucocytoclastique affecte la peau, elle est associée au purpura. La grande majorité des patients sont positifs pour ANCA avec une prédominance pour MPO-ANCA dans 50-70 % des cas. Cependant, la PR3-ANCA peut aussi être détectée (jusqu'à 40 % des cas). Une minorité de patients sont négatifs aux ANCA. La PAM pourrait être stimulée par des médicaments et des agents infectieux.

À RETENIR

- ✓ Les différentes catégories morphologiques des lésions artérioscléreuses incluent l'athérosclérose, de loin le modèle le plus important présent au niveau des artères de petit, moyen et grand calibre, l'artériolosclérose, confinée aux petites artères et artéioles et la calcification médiale de Munckeberg, restreinte aux artères musculaires.
- ✓ L'athérosclérose, processus athéro-inflammatoire dynamique, se développe de manière échelonnée. Une classification histopathologique révisée définit huit types de lésions différents.
- ✓ L'artériolosclérose est sous-divisée en deux types : hyalin et hyperplasique. Ces deux formes ont été bien décrites, principalement au niveau du rein et de la rétine.
- ✓ Lors de l'artériolosclérose hyaline, la paroi vasculaire révèle un épaissement hyalin homogène, résultant de la diffusion des protéines plasmatiques à travers l'endothélium.
- ✓ L'artériolosclérose hyperplasique se caractérise par un épaissement concentrique de la paroi des artéioles, provenant de la reduplication de membranes basales et de la prolifération des cellules musculaires lisses, puis leur remplacement par du tissu fibreux.
- ✓ Sur le plan physiopathologique, l'athérosclérose est une réponse inflammatoire consécutive à une atteinte endothéliale. Plusieurs types cellulaires y participent, tels que les plaquettes, les myofibroblastes et les cellules inflammatoires, en association avec divers médiateurs inflammatoires et des anomalies de dégradation de la matrice extracellulaire.
- ✓ Les différents types de vascularites, affectant les vaisseaux de grand, moyen et petit calibre, sont principalement liés à la libération d'ANCA, d'AECA et aux dépôts de CI.

PATHOLOGIE DU CONTENU VASCULAIRE

HÉMOSTASE, THROMBOPHILIE ET OCCLUSIONS VASCULAIRES OCULAIRES

P. de Moerloose, B. Delahousse, F. Boehlen

La première partie de cette section détaille les mécanismes de l'hémostase tels qu'ils sont compris actuellement, la seconde partie, plus brève, discute de certaines anomalies de l'hémostase impliquées dans la survenue de thromboses oculaires. Ces dernières années, un nouveau concept de l'hémostase incluant en particulier les cellules a émergé. Ce modèle est utile pour mieux comprendre les mécanismes jouant un rôle dans le processus thrombotique (Monroe et Hoffman, 2006). Les mêmes éléments sont également essentiels pour expliquer le but premier de l'hémostase, à savoir

stopper une hémorragie. Ce concept de l'hémostase permet de mieux expliquer les tests globaux de l'hémostase (Barrowcliffe et al., 2006). La thrombolyse, dont le but est de nettoyer la fibrine et de restaurer le flux sanguin, est d'une certaine manière le miroir de la coagulation ; en effet, elle comprend également des cellules, des activateurs, des facteurs et des inhibiteurs. En ce qui concerne les thromboses oculaires, elles sont le plus souvent en relation avec les facteurs de risque cardiovasculaires classiques ; néanmoins, dans certains cas, une anomalie de l'hémostase peut être recherchée.

Hémostase primaire

L'hémostase primaire inclut la vasoconstriction et l'activation plaquettaire. Elle survient généralement en réponse à des lésions de l'arbre vasculaire, en particulier lorsque le sous-endothélium est exposé au sang. À l'instar de la coagulation sanguine (cf. *infra*), l'hémostase primaire est un processus complexe impliquant des

cellules, des protéines plasmatiques, des récepteurs et des phospholipides. Les plaquettes jouent un rôle essentiel dans l'hémostase primaire. De manière schématique, il est possible de distinguer trois étapes : l'adhésion des plaquettes, la sécrétion du contenu de leurs granules et l'agrégation plaquettaire (Hartwig, 2006).

L'adhésion plaquettaire s'effectue principalement grâce au facteur von Willebrand (vWF) qui fait un pont entre le collagène du sous-endothélium et un récepteur plaquettaire, un complexe glycoprotéique dénommé par simplification glycoprotéine (ou GP) Ib-V/IX. D'autres intervenants, comme le fibrinogène et éventuellement la fibronectine, jouent un rôle dans l'interaction plaquette-paroi vasculaire. Le facteur vWF est sécrété sous la forme d'une très grande protéine (multimères de haut poids moléculaire), puis sera clivé par une métalloprotéase, l'ADAMTS 13, en des multimères de plus petites tailles (Dong et al., 2003). Les multimères de plus grandes tailles sont les plus efficaces pour l'adhésion plaquettaire. La surface plaquettaire a également d'autres récepteurs, comme par exemple la GP-VI, qui se lie au collagène et contribue également à la fixation des plaquettes à l'endroit de la lésion vasculaire (Heemskerk et al., 2005). L'adhésion plaquettaire est suivie par des changements morphologiques (formation de pseudopodes) et l'exposition de phospholipides chargés négativement qui représentent une surface idéale pour la coagulation. La phosphatidylsérine, qui est normalement située à la partie interne de la membrane plaquettaire, est un phospholipide chargé négativement. Après stimulation de la plaquette, ce phospholipide se retrouve sur la partie externe de la membrane des plaquettes, lieu où les facteurs et cofacteurs de la coagulation s'assemblent de manière optimale. Les facteurs II, VII, IX et X portent en aminoterminal un domaine riche en résidus d'acide γ -carboxyglutamique (Gla), qui sont nécessaires à l'interaction avec les phospholipides comme la phosphatidylsérine. Ces acides γ -carboxyglutamiques sont générés à partir des résidus glutamine par une modification post-traductionnelle dépendant de la vitamine K. Les antagonistes de la vitamine K inhibent ce mécanisme : les domaines non fonctionnels Glu des facteurs de coagulation sont alors incapables de lier les phospholipides chargés négativement.

La seconde étape est la sécrétion du contenu des granules plaquettaires¹. La sécrétion de thromboxane A₂ ainsi que la sécrétion d'ADP, de calcium et de sérotonine des granules plaquettaires va conduire également à la contraction des cellules musculaires lisses, phénomène très important pour la vasoconstriction. Le calcium sert de second messager en initiant de nombreuses voies de signalisation. La mobilisation du calcium est requise également pour l'incorporation des plaquettes dans le thrombus qui se forme. L'expression de sélectine P à la surface plaquettaire est aussi un événement essentiel (Furie et Furie, 2005). En effet la sélectine P plaquettaire se lie aux leucocytes et aux microparticules provenant des leucocytes grâce à la PSGL-1, le contre-récepteur de la sélectine P sur les leucocytes. Il y a également un apport de facteur tissulaire (FT) (cf. *infra*) provenant des leucocytes et des microparticules leucocytaires qui favoriseront la formation du thrombus. Les plaquettes activées sécrètent également du PDGF (*Platelet-derived Growth Factor*) qui joue un rôle important de stimulation locale des cellules pour réparer les lésions vasculaires.

L'activation plaquettaire induit un changement de conformation de la GP-IIb/IIIa. L'agrégation plaquettaire, résultant principalement de l'interaction entre la GP-IIb/IIIa activée avec ses ligands (vWF et fibrinogène), permet la formation d'un thrombus riche en plaquettes.

1. Il faut souligner que cette division entre adhésion, changements morphologiques, exposition de la phosphatidylsérine et sécrétion des produits des granules est quelque peu artificielle. Cela se déroule en effet de manière très rapprochée voire concomitante.

Coagulation sanguine

La formation d'un caillot plaquettaire et l'activation de la coagulation sont coordonnées de façon temporelle et spatiale. En effet, la formation du thrombus plaquettaire et celle d'un caillot de fibrine apparaissent presque simultanément. La coagulation sanguine fait intervenir des cellules, des protéines, des lipides et du calcium. De manière schématique, la coagulation peut être divisée en trois étapes : l'initiation, l'amplification et la propagation (Monroe et Hoffman, 2006). Pour que la coagulation se fasse à l'endroit nécessaire et non de manière disséminée, il faut qu'il y ait des inhibiteurs.

Initiation de la coagulation

La coagulation commence à la surface de différentes cellules capables d'exprimer du FT. Dans la paroi vasculaire, le FT est exprimé de manière constitutive dans les cellules sous-endothéliales, telles que les cellules musculaires lisses, ce qui permet une initiation rapide de la coagulation lorsque le vaisseau est lésé (Pathak et al., 2006). Les taux de base de FT trouvés dans les cellules musculaires lisses vasculaires sont faibles mais augmentent après stimulation par différents agonistes (par exemple, le TNF α , la thrombine ou l'histamine). Deux autres types de cellules, monocytes et cellules endothéliales, sont particulièrement impliqués dans l'initiation de la coagulation. Les monocytes et les cellules endothéliales n'expriment pas de FT dans des conditions physiologiques.

Les monocytes expriment du FT une fois qu'ils sont stimulés par divers médiateurs — un des plus puissants activateurs étant l'endotoxine, dans le cadre du sepsis et de la coagulation intravasculaire disséminée (CIVD). Les cytokines venant des lymphocytes T auxiliaire (*helper*) de type 1 (Th1) — comme l'interféron γ — augmentent l'expression du FT par les monocytes, ce qui contraste avec les cytokines venant des cellules T auxiliaire de type 2 (Th2) — comme l'IL-4, l'IL-10 ou l'IL-3 — qui inhibent cet effet (Del Prete et al., 1995). Les macrophages riches en lipides présents au cœur de la plaque d'athérosclérose sont particulièrement riches en FT, ce qui explique la propension à la formation de thrombus en cas de rupture de plaque.

Les cellules endothéliales, qui représentent une barrière naturelle pour le sang circulant, expriment du FT uniquement après stimulation par des cytokines (par exemple, le TNF α ou l'IL-1 β) ou d'autres médiateurs comme la thrombine, les LDL oxydés, l'endotoxine ou encore le facteur de croissance endothélial vasculaire (VEGF). Les cellules endothéliales activées expriment également des molécules d'adhésion qui vont attirer et fixer les leucocytes à leur surface. Les monocytes ainsi fixés exprimeront du FT et favoriseront la coagulation.

Le FT peut également être détecté dans le sang ; il est alors dénommé « FT d'origine sanguine », ou « *blood-born tissue factor* » (Steffel et al., 2006). Cette forme de FT est principalement associée à des microparticules — vésicules à membrane lipidique de moins de 1 μ m d'origine cellulaire — venant des cellules endothéliales, des monocytes, des cellules musculaires lisses vasculaires et des plaquettes (Eilertsen et Osterud, 2005). Les microparticules d'origine plaquettaire riches en FT s'accumulent aux sites de dommage vasculaire. Les mégacaryocytes n'expriment pas de FT : il est vraisemblable que les plaquettes reçoivent leur FT depuis les monocytes. L'importance relative du FT circulant en comparaison avec le FT de la paroi vasculaire comme activateur de la coagulation est un sujet de controverse.

Comme le montre la figure 6-7, quand le FT est exprimé, il agit comme récepteur pour le facteur VII activé (facteur VIIa ou FVIIa). Alternativement, le FT peut lier du FVII inactivé et former un complexe FT-VII, qui peut être converti en FT-VIIa par le facteur VIIIa et également par le FT-VIIa déjà formé. Une fois lié au FT, le

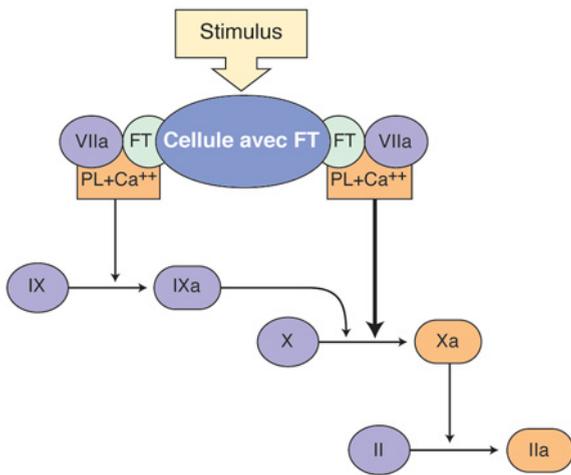


Fig. 6-7 – Phase d'initiation de la coagulation, ou première génération de thrombine. Le facteur tissulaire (FT), qui se trouve principalement à l'intérieur des cellules au repos, est exprimé à la surface des cellules sous l'action de divers stimuli. Le FT agit comme un récepteur pour le facteur VIIa. Le complexe FT-VIIa active le facteur X directement, ou indirectement en activant le facteur IX. Le facteur Xa active ensuite de petites quantités de facteur II (prothrombine) en facteur IIa (thrombine). PL, phospholipides.

facteur VIIa active le facteur X, un zymogène, qui à son tour devient une enzyme active, le facteur Xa. Le facteur VIIa n'a pas d'activité protéolytique importante à moins qu'il ne soit lié au FT sur une membrane. Le FT-VIIa est également capable d'activer le facteur X de manière indirecte en activant d'abord le facteur IX (qui deviendra le facteur IXa), qui ensuite activera le facteur X. L'activation directe du facteur X par le complexe FT-VIIa — nommé aussi tenase extrinsèque — est plus efficace que l'activation indirecte par le facteur IXa — ou tenase intrinsèque. Le facteur Xa active ensuite de petites quantités (picomoles) de facteur II (ou prothrombine) qui deviendra du facteur IIa (ou thrombine). Il faut mentionner que la plupart des facteurs activés (complexe FT-VIIa, facteur IXa, facteur Xa) sont capables de convertir le facteur VII en VIIa de manière rétroactive.

Cette phase d'initiation peut aussi apparaître sans lésion vasculaire — par exemple, secondairement à l'activation des monocytes par de l'endotoxine et expression du FT — et être limitée grâce à des inhibiteurs comme le TFPI et l'antithrombine (cf. *infra*). Ce processus ne conduit pas à la formation d'un caillot proprement dit mais explique la coagulation « basale » observée dans le sang d'individus normaux, comme en témoigne la présence de peptides d'activation provenant des facteurs de coagulation.

Amplification de la coagulation

En cas de blessure ou de forte activation de la coagulation dans le sang — comme par exemple l'activation de monocytes par l'endotoxine —, la première génération de thrombine activera le facteur XI, les cofacteurs V et VIII ainsi que les plaquettes (fig. 6-8). Il y aura alors un changement de surface où se déroule la coagulation. Les réactions de la coagulation qui commencent sur les cellules sous-endothéliales (ou d'autres cellules ayant du FT), continueront principalement sur les plaquettes activées (modèle multicellulaire de la coagulation).

La surface des plaquettes activées sera ainsi le lieu où tous les facteurs peuvent s'assembler de manière optimale pour promouvoir

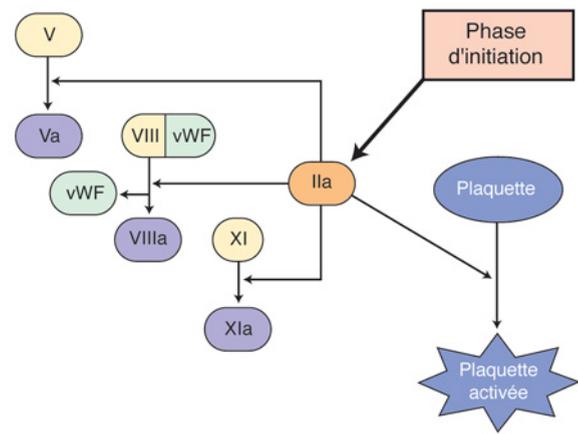


Fig. 6-8 – Phase d'amplification de la coagulation. La première génération de thrombine obtenue lors de la phase d'initiation active les facteurs XI, V et VIII et les plaquettes. Le facteur VIII est alors dissocié du facteur von Willebrand (vWF).

une génération rapide de thrombine. La coagulation sanguine peut survenir aussi sur d'autres surfaces cellulaires, comme les cellules musculaires lisses (Furie et Furie, 2005 ; Pathak et al., 2006). À la fin de la phase d'amplification, la scène est prête pour une génération à large échelle de thrombine dans la phase de propagation.

Propagation de la coagulation

Comme le montre la figure 6-9, la propagation de la coagulation est effectuée principalement par le facteur IXa (activé par le facteur XIa lié aux plaquettes). La tenase intrinsèque (composée des facteurs IXa, VIIIa, de calcium et de phospholipides) est le principal activateur du facteur X (Mann et al., 2006). Cette réaction se déroule à la surface des plaquettes activées où le facteur IXa se lie au facteur VIIIa en présence de calcium.

En cas de déficit sévère en facteur VIII ou IX (hémophilies A ou B), cette phase dite de propagation sera insuffisante et il n'y aura donc pas assez de génération de thrombine. Le facteur VIII circule dans le sang avec le facteur vWF mais, lors de l'activation par la thrombine, il est libéré du facteur vWF et participe au complexe tenase intrinsèque. Une fois activé, le facteur Xa se lie au facteur Va à la surface des plaquettes pour former le complexe prothrombinase. Ce complexe active la prothrombine en thrombine. Les complexes tenase et prothrombinase sont très efficaces et convertissent plusieurs milliers de molécules par minute de IXa et Xa respectivement, tandis que les enzymes IXa et Xa à l'état libre sont presque inefficaces. En effet, le complexe facteur IXa/facteur VIIIa est 10^5 à 10^6 fois plus actif que le facteur IXa seul pour activer efficacement le facteur Xa et la prothrombinase est environ 300 000 fois plus active que le facteur Xa seul pour permettre l'activation de la prothrombine. La génération de thrombine est maintenant maximale. La thrombine ensuite se dissocie de la surface plaquettaire, convertit le fibrinogène en fibrine et active également le facteur XIII pour former un caillot stable.

La figure 6-10 montre un exemple de courbe de génération de thrombine obtenue en thrombinographe, examen global de la coagulation qui mesure le potentiel de génération endogène de thrombine d'un plasma (Hemker et al., 2003). Cette figure illustre la coagulation avec ses étapes successives. La phase d'initiation dure quelques minutes, puis la phase d'amplification commence. La phase de propagation (activité maximale de la thrombine) survient

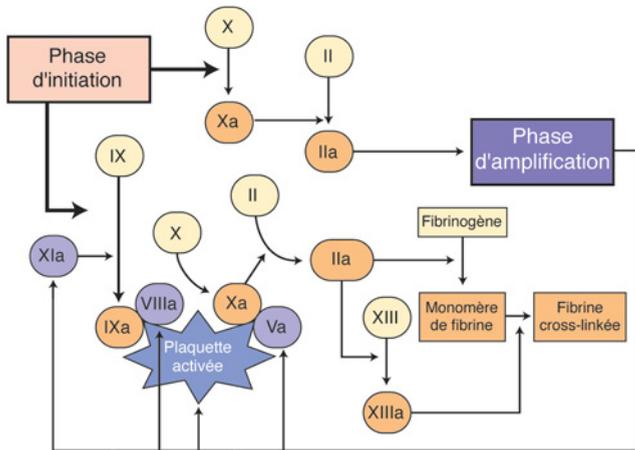


Fig. 6-9 – Phase de propagation de la coagulation. Après les deux premières phases d'initiation et d'amplification (fig. 6-7 et 6-8), la coagulation continue principalement à la surface des plaquettes activées où tous les facteurs s'assemblent de manière optimale pour permettre une génération maximale de thrombine. La propagation de la coagulation est effectuée par le facteur IXa (activé par le XIa). Le facteur IXa se lie au facteur VIIIa en présence de calcium et active le facteur X. Le facteur Xa se lie ensuite au facteur Va et ce complexe (prothrombinase) active la prothrombine en thrombine et permet une génération explosive de thrombine. La thrombine transforme le fibrinogène en fibrine et active le facteur XIII, lequel permettra la formation d'un caillot stable.

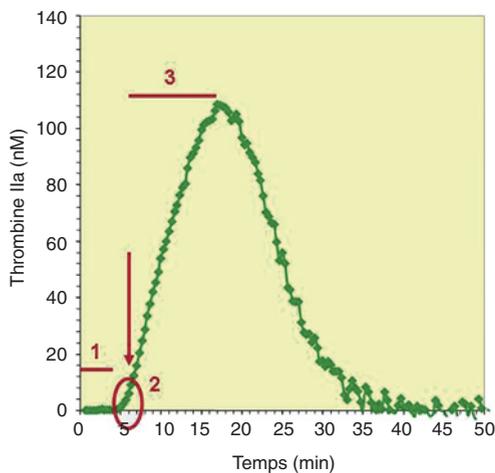


Fig. 6-10 – Thrombinographie. L'aire sous la courbe mesure le potentiel endogène de formation de thrombine d'un plasma. In vitro, la phase d'initiation (« 1 » sur la courbe) dure quelques minutes, suivie par la phase d'amplification (« 2 »). Les tests globaux comme le temps de prothrombine (TP) ou de thromboplastine partielle activée (aPTT) mesurent essentiellement ces deux premières phases de la coagulation (comme indiqué par la flèche). La phase de propagation suit, le sommet de la courbe indiquant l'activité maximale de thrombine (« 3 »).

ensuite, le haut de la courbe indiquant cette activité maximale. L'aire sous la courbe mesure ce qu'on dénomme le potentiel thrombinique endogène d'un plasma. Comme indiqué par la flèche, des tests globaux comme le temps de prothrombine (TP) ou le temps de thromboplastine partielle activée (aPTT) mesurent princi-

palement les deux premières phases de la coagulation. Cela indique que la majorité de la génération de thrombine survient après la formation du caillot de fibrine.

L'excès relatif de thrombine a plusieurs rôles. La thrombine active le TAFI (ou *Thrombin Activatable Fibrin Inhibitor*, cf. infra « Fibrinolyse »), clive le récepteur plaquettaire PAR-4 assurant la pleine dégranulation ainsi que la rétraction de plaquettes activées, et participe également au processus continu de remodelage de la structure du caillot. Ces rôles importants renforcent le caillot qui devient particulièrement solide. Le TP et l'aPTT sont des tests utiles pour identifier le risque hémorragique mais, pour les raisons mentionnées ci-dessus, ils ont montré leurs limites pour évaluer le risque thrombotique.

Régulation de la coagulation : rôle des inhibiteurs

Lorsque la coagulation démarre, celle-ci est régulée, d'une part, par le fait qu'elle se passe à la surface de cellules activées par la lésion vasculaire et, d'autre part, par certains freins (inhibiteurs). Ces deux éléments permettent que le processus de coagulation soit localisé uniquement à l'endroit requis (Mann et al., 2006 ; Monroe et Hoffman, 2006). Trois principaux inhibiteurs sont impliqués : l'inhibiteur de la voie du facteur tissulaire (TFPI, *Tissue Factor Pathway Inhibitor*), le système protéine C-protéine S et l'antithrombine (fig. 6-11).

TFPI

Le TFPI régule la phase initiale de la coagulation impliquant le FT et le facteur VIIa. Le TFPI agit en deux étapes (Mann et al., 2006). Il se fixe d'abord au facteur Xa pour former un complexe TFPI-facteur Xa et, ensuite, le TFPI qui est dans le complexe inactive le facteur VIIa lié au FT. Le TFPI est trouvé dans les plaquettes et les cellules

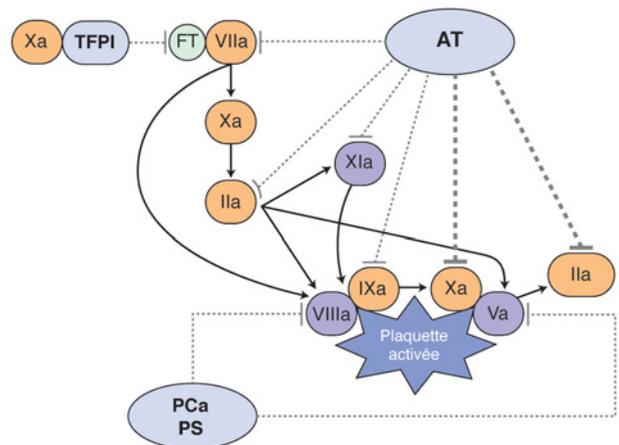


Fig. 6-11 – Régulation de la coagulation par des inhibiteurs. Les inhibiteurs permettent que la coagulation ne se fasse qu'aux endroits nécessaires. Il existe trois inhibiteurs principaux : le Tissue Factor Pathway Inhibitor (TFPI), le système protéine C-protéine S (PCa/PS) et l'antithrombine (AT). Le TFPI se lie au facteur Xa pour former un complexe TFPI-facteur Xa qui inactive le facteur VIIa lié au facteur tissulaire. La protéine C activée (PCa), avec son cofacteur la protéine S, inhibe les facteurs Va et VIIIa. L'antithrombine bloque non seulement la thrombine, mais aussi les facteurs Xa, IXa, XIa et le facteur VIIa lié au FT.

endothéliales. L'héparine aux doses thérapeutiques induit la sécrétion de TFPI mais l'importance clinique de cette sécrétion n'est pas claire. Le TFPI circulant est lié à des lipoprotéines. Les concentrations plasmatiques de TFPI sont faibles. Globalement, le TFPI est considéré comme un inhibiteur « faible » mais une absence totale de TFPI semble incompatible avec la vie, comme le montrent les souris knock-out pour le TFPI (Pedersen et al., 2005).

Protéine C

La protéine C, une protéine vitamine K-dépendante, devient protéine activée (PCa) lorsque la thrombine se fixe à un récepteur présent à la surface des cellules endothéliales, la thrombomoduline. La thrombine ainsi modifiée perd son activité procoagulante et devient indirectement anticoagulante via l'activation de la protéine C. L'effet procoagulant de la thrombine se manifeste aux sites de lésion vasculaire, tandis que les fonctions anticoagulantes s'exercent au niveau du vaisseau non lésé. Ainsi la coagulation est activée où cela est nécessaire — par exemple, au niveau de la brèche vasculaire — et bloquée là où la paroi vasculaire est intacte. La PCa dégrade les facteurs VIIIa et Va, qui sont les cofacteurs des facteurs IXa et Xa, et atténue ainsi la génération de thrombine. Cette réaction, comme la plupart des réactions de la cascade de la coagulation, a lieu sur des phospholipides chargés négativement où la protéine S, une autre protéine vitamine K-dépendante, sert de cofacteur à la PCa.

Dans les grands vaisseaux, qui ont moins de thrombomoduline que les capillaires, il existe une sorte de mécanisme compensateur. En effet, comme indiqué dans la figure 6-12, il y a un récepteur endothélial transmembranaire de la protéine C (EPCR, *Endothelial cell Protein C Receptor*) qui lie la protéine C à proximité du complexe thrombine-thrombomoduline et favorise son activation (Van de Wouwer et al., 2004).

Antithrombine

L'antithrombine est un inhibiteur majeur de la coagulation. Elle bloque les formes libres de la thrombine, mais aussi du facteur Xa ainsi que d'autres facteurs activés. Ces réactions sont peu rapides en l'absence d'héparine non fractionnée, d'héparine de bas poids

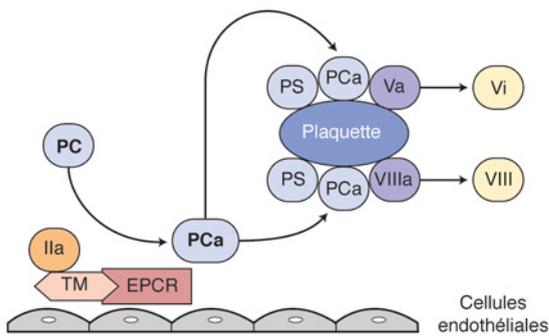


Fig. 6-12 – **Système anticoagulant de la protéine C.** La protéine C est activée (PCa) par la thrombine (facteur IIa) liée à la thrombomoduline (TM) à la surface des cellules endothéliales. L'activation est facilitée par le récepteur endothélial transmembranaire de la protéine C (EPCR) qui recrute la protéine C à la membrane cellulaire endothéliale. La PCa en présence de son cofacteur la protéine S clive et inactive les facteurs VIIIa et Va, ce qui a pour effet de diminuer la génération de thrombine. Cette inhibition a lieu à la surface des plaquettes, sur les phospholipides chargés négativement.

moléculaire ou du pentasaccharide (fondaparinux) qui tous se lient à l'antithrombine pour exercer leur action. Physiologiquement, à la surface de l'endothélium, se trouvent des substances de type héparine comme les héparans sulfate qui contiennent aussi la séquence pentasaccharide capable de se lier à l'antithrombine. Cela concourt à rendre l'endothélium non thrombogène. Il en est de même pour l'ecto-ADPase qui supprime l'amplification de l'activation plaquettaire par l'ADP.

Il faut noter qu'en plus du TFPI et de l'antithrombine qui inhibent de manière différente le facteur Xa, une autre protéine, la protéine Z (vitamine K-dépendante) sert également de cofacteur pour l'inhibition du facteur Xa (Sofi et al., 2004).

Fibrinolyse

La fibrinolyse nettoie la fibrine intravasculaire et restaure le flux sanguin ; elle a également d'autres fonctions comme, par exemple, dans la migration cellulaire ou l'angiogenèse (Castellino et Ploplis, 2005). Après stimulation par la thrombine, les cellules endothéliales libèrent dans la circulation l'activateur tissulaire du plasminogène (*Tissue Plasminogen Activator*, ou tPA). Le tPA est le principal activateur physiologique du plasminogène en plasmine (fig. 6-13). La fibrine sert de cofacteur du tPA et permet une activation efficace du plasminogène en plasmine. Le plasminogène se lie aussi à la fibrine. Ainsi, le substrat fibrine colocalise l'activateur et le zymogène, et la fibrinolyse reste localisée au niveau du caillot (« à l'endroit requis »). La plasmine formée clive *in situ* la fibrine et génère des produits de dégradation solubles tels que les D-dimères.

Un second activateur du plasminogène, l'urokinase (*Urokinase Plasminogen Activator*, ou uPA), est également synthétisé par les cellules endothéliales. Suite à une perturbation des cellules endothéliales, la pro-urokinase (sc-uPA) est exprimée à leur surface et se lie à son récepteur (U-PAR). La plasmine et le système « contact » peuvent activer la conversion de la scu-PA monocaténaire (pro-

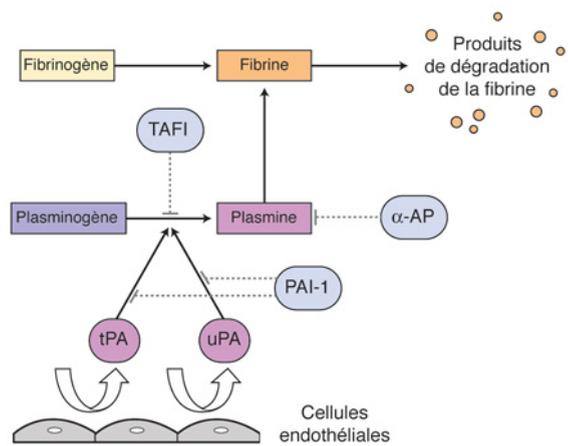


Fig. 6-13 – **Fibrinolyse.** Les cellules endothéliales sont capables de sécréter l'activateur tissulaire du plasminogène (tPA) et l'urokinase (uPA), qui transforment le plasminogène en plasmine. Le plasminogène et le tPA se lient à la fibrine au niveau de résidus lysine. La plasmine scinde la fibrine, ce qui génère des produits de dégradation comme les D-dimères. Les inhibiteurs des activateurs du plasminogène (principalement le PAI-1) bloquent le tPA et l'urokinase ; l' α -antiplasmine (α -AP) bloque la plasmine ; le Thrombin Activatable Fibrin Inhibitor (TAFI), activé par la thrombine, clive les résidus lysine de la fibrine et entraîne une résistance du caillot à la fibrinolyse.

urokinase) en une forme active, l'urokinase bicaténaire (uPA). Une autre protéase, la *Factor VII-Activating Protease* (FSAP) qui, comme son nom l'indique, active le facteur VII, peut aussi convertir la pro-urokinase en uPA. L'uPA est un activateur qui intervient plus dans la fibrinolyse cellulaire que dans la dégradation du caillot de fibrine.

Comme pour la coagulation, des inhibiteurs limitent la fibrinolyse.

Trois inhibiteurs principaux existent. L'inhibiteur de type 1 de l'activateur du plasminogène (ou PAI-1) qui bloque le tPA et l'urokinase, l' α -antiplasmine qui comme le nom l'indique bloque la plasminine et finalement le TAFI (*Thrombin Activatable Fibrin Inhibitor*). Le TAFI est activé par des concentrations élevées de thrombine et diminue la fibrinolyse en clivant des résidus lysine de la fibrine. L'ablation de ces résidus diminue la liaison du plasminogène à la fibrine, ce qui augmente la résistance du caillot à la fibrinolyse (Leurs et Hendriks, 2005). Le TAFI — de même que le FSAP — représente un lien entre la coagulation et la fibrinolyse.

Mécanismes induisant des thromboses

Une thrombose veineuse consiste principalement en fibrine et globules rouges alors que dans les thromboses artérielles, les agrégats plaquettaires prédominent. En plus des facteurs d'environnement (chirurgie, cancer, hormones, immobilisation, etc.), une thrombose veineuse peut être secondaire à un excès de facteurs de coagulation, une diminution d'inhibiteurs ou un problème de fibrinolyse (Dahlback, 2005). Une augmentation de facteurs, comme par exemple celle du taux de facteur VIII, a été en effet associée à des thromboses veineuses. Des déficits en antithrombine, protéine C ou en protéine S ont également été associés à des thromboses veineuses. La résistance à la protéine C activée, principalement secondaire à un polymorphisme du facteur V dénommé facteur V Leiden, ainsi que le polymorphisme G20210A du gène de la prothrombine — qui entraîne une augmentation de prothrombine — sont, dans la population caucasienne, les deux anomalies de la coagulation les plus fréquemment trouvées en cas de maladie thromboembolique veineuse. L'importance réelle des anomalies de la fibrinolyse (déficits en plasminogène ou α -antiplasmine ainsi qu'un excès de PAI) n'a pas été démontrée clairement, c'est pourquoi la recherche de telles anomalies n'est généralement pas recommandée (Alhenc-Gelas *et al.*, 2001).

Une thrombose artérielle est principalement due à la rupture d'une plaque d'athérosclérose qui expose un matériel thrombogène. Les thrombi peuvent être occlusifs ou non occlusifs. Si le thrombus n'est pas occlusif, il peut emboliser. Les anomalies de la coagulation, comme des déficits en antithrombine, en protéine C, en protéine S ou des polymorphismes du gène du facteur V et du gène du facteur II, ne sont généralement pas associées à une augmentation significative du risque de thromboses artérielles, sauf dans la population jeune où on trouve ces anomalies plus fréquemment que dans une population du même âge n'ayant pas thrombosé (Vossen et Rosendaal, 2006 ; De Moerloose et Boehlen, 2007).

Deux causes recherchées dans les bilans de thrombophilie sont fréquemment associées à des thromboses à la fois artérielles et veineuses. Il s'agit des anticorps antiphospholipides et de l'hyperhomocystéinémie.

Syndrome des anticorps antiphospholipides

Le syndrome dit des anticorps antiphospholipides associe au moins une manifestation clinique (complications obstétricales ou thromboses) à au moins une anomalie de laboratoire (présence d'un anticoagulant circulant, d'anticorps anti-cardiolipines ou d'anti-

corps anti- β_2 GP1) (Miyakis *et al.*, 2006). On distingue le syndrome des anticorps antiphospholipides primaire, sans maladie associée, du syndrome des anticorps antiphospholipides secondaire, surtout associé à un lupus érythémateux systémique, mais aussi à d'autres maladies auto-immunes, à des néoplasies ou encore à d'autres affections. Les anticorps sont principalement des IgG ou des IgM, les deux isotypes pouvant coexister chez un(e) même patient(e). Il faut souligner que des anticorps antiphospholipides peuvent être trouvés chez des individus sains. Il y a donc des anticorps qui sont pathogènes et d'autres qui ne le sont pas. Ces anticorps sont dirigés principalement contre une protéine, la β_2 -glycoprotéine 1 (β_2 GP1), soit seule, soit associée à des phospholipides. Ces anticorps peuvent être détectés par deux types de tests : des tests de coagulation permettant de détecter un lupus anticoagulant et des tests immunologiques (anticorps anti-cardiolipines et anticorps anti- β_2 GP1). Comme déjà mentionné, les thromboses peuvent être artérielles et/ou veineuses. Les atteintes artérielles les plus fréquentes sont celles des artères cérébrales (ictus, accident ischémique transitoire, amaurose transitoire). Les thromboses veineuses peuvent toucher tous les territoires (membres inférieurs et supérieurs, veines cave, rénales, veines sus-hépatiques avec Budd-Chiari, sinus cérébraux) et des embolies pulmonaires peuvent en résulter. Il existe de nombreux mécanismes physiopathologiques pour expliquer les complications cliniques (interférence avec la production de prostacycline, baisse de la fibrinolyse, blocage du système de la protéine C-protéine S, interférence avec l'activité de l'antithrombine, inhibition de l'action de la protéine anticoagulante placentaire, de l'annexine V, etc.), mais aucun des différents mécanismes évoqués ne fait l'unanimité.

Hyperhomocystéinémie

L'hyperhomocystéinémie est également considérée comme un facteur de risque pour des complications thrombotiques (Castro *et al.*, 2006). Dans le métabolisme de la méthionine, l'homocystéine est un acide aminé qui se situe au carrefour de deux voies : soit elle est dégradée de manière irréversible par une voie de trans-sulfuration en cystéine, soit elle est reméthylée en méthionine par une voie de reméthylation. Les deux voies sont dépendantes des vitamines B. Les concentrations d'homocystéine sont déterminées par des facteurs d'environnement et des facteurs génétiques. L'enzyme MTHFR (méthylène-tétrahydrofolate réductase), qui participe à la reméthylation, a différents polymorphismes. Le variant dont le génotype est 677CT ou 677TT est associé à des concentrations plus élevées d'homocystéine et donc potentiellement à un risque thrombotique accru.

Thrombophilie et occlusions oculaires

Est-ce que les anomalies de l'hémostase jouent un rôle dans les occlusions oculaires ? Comparativement à l'hypertension, au diabète, aux dyslipidémies, à l'artériosclérose ou encore à d'autres affections comme les artérites, le glaucome ou l'hyperviscosité sanguine, une première analyse de la littérature suggère que les anomalies de l'hémostase ne jouent qu'un rôle mineur dans la survenue d'occlusions oculaires. Il faut toutefois considérer séparément les occlusions artérielles et les occlusions veineuses. D'une manière générale, un thrombus (ou embolie) est trouvé en cas d'occlusions artérielles, ce qui n'est pas le cas dans les occlusions veineuses. La situation est rendue compliquée par le fait que les occlusions veineuses rétiniennes de branche — contrairement à celles de la veine centrale de la rétine — peuvent être secondaires à un problème artériel du fait du rapport anatomique particulier entre les artères et les branches de la veine de la rétine : un épaississe-

ment de l'artère peut comprimer la veine qu'elle croise. La littérature (insuffisante en ce qui concerne les grandes études) ne distingue pas toujours ces différents sites d'occlusion, ce qui peut expliquer les résultats parfois contradictoires rapportés. Les principales études sont revues ci-après afin d'essayer de préciser chez quels individus la recherche d'une anomalie de l'hémostase pourrait se justifier.

Méta-analyse de 2005

En 2005 est parue une méta-analyse (Janssen *et al.*, 2005) analysant le rôle des déficits en antithrombine, protéine C, protéine S, des mutations V Leiden et G20210A de la prothrombine, de la MTHFR, de l'hyperhomocystéinémie ainsi que des anticorps antiphospholipides (anti-cardiolipines et lupus anticoagulant) dans la survenue d'occlusions rétinienne (mots recherchés dans Medline « *retinal occlusion* » et « *retinal vein thrombosis* »). Les occlusions veineuses rétinienne centrales, hémicentrales ou de branche ont été considérées mais une analyse séparée n'a pas été effectuée. Des cent trente-huit études évaluées, vingt-six ont été retenues comme correspondant aux critères d'études cas-contrôles de qualité satisfaisante, aucune étude n'étant cependant prospective. Deux associations significatives ont été trouvées, l'une avec l'hyperhomocystéinémie (odds ratio : 8,9 ; IC 95 % : 5,7-13,7) et l'autre avec les anticorps anti-cardiolipine (odds ratio : 3,9 ; IC 95 % : 2,3-6,7). Il est intéressant de rappeler que tant l'hyperhomocystéinémie que les anticorps antiphospholipides prédisposent à des complications veineuses et artérielles. Des tendances étaient également notées pour la mutation facteur V Leiden, la mutation G20210A du gène de la prothrombine et pour le lupus anticoagulant. Il y avait trop peu de déficits en antithrombine, protéine C et protéine S pour conclure. Meschengieser (2005) conclut dans un éditorial accompagnant cette méta-analyse que, d'une manière générale, la découverte d'une anomalie de l'hémostase n'a que peu d'influence sur le traitement local — l'évolution d'une occlusion rétinienne ne dépendant pas d'un traitement anticoagulant.

Nouvelles études depuis la méta-analyse

Depuis cette méta-analyse, d'autres publications ont paru. Nous ne retiendrons que celles qui ont inclus un nombre suffisant de patients (arbitrairement plus de soixante-dix) et qui amènent un éclairage important à la méta-analyse de Janssen *et al.* (Janssen *et al.*, 2005).

En ce qui concerne les anticorps antiphospholipides, un travail récent a étudié les anticorps anti-cardiolipines et le lupus anticoagulant chez trois cent soixante-huit patients (Palmowski-Wolfe *et al.*, 2007). Cette étude confirme les données de la méta-analyse en retrouvant ces anticorps chez 23,4 % des patients contre 5 % dans la population générale (odds ratio 4,4). Il n'y avait pas de différence significative entre les occlusions artérielles (25,5 % d'anticorps antiphospholipides) et les occlusions veineuses (20,6 % d'anticorps antiphospholipides), ni entre les occlusions de la veine centrale de la rétine (18 % d'anticorps antiphospholipides) ou des branches (24 % d'anticorps antiphospholipides). Cependant, cette étude est critiquable sur plusieurs aspects, en particulier parce qu'il n'y avait pas de groupe contrôle propre à cette étude, surtout tenant compte de l'âge moyen de la population (66,5 ans). Or il est connu que la prévalence de ces anticorps augmente avec l'âge (De Moerloose *et al.*, 1997).

En ce qui concerne l'homocystéine, une étude cas-contrôle incluant cent six patients et quatre-vingt-dix-huit contrôles appariés en âge et en sexe n'a pas retrouvé d'association entre l'hyperhomocystéinémie, la mutation de MTHFR C677T, les folates ou la vitamine B12 avec les occlusions veineuses rétinienne (McGimpsey *et al.*, 2005). Une autre étude comparant soixante-quinze patients

consécutifs (trente-trois avec une occlusion de la veine centrale de la rétine, quarante-deux avec une occlusion d'une branche) et soixante-douze contrôles appariés en sexe et en âge ne retrouve pas non plus d'association avec l'homocystéine, que ce soit pour les occlusions rétinienne centrales ou des branches ; en revanche, la cystéinémie était plus élevée chez les patients avec une occlusion de la veine centrale de la rétine (Pinna *et al.*, 2006).

En ce qui concerne les anomalies constitutionnelles de l'hémostase, deux études récentes méritent attention. La première a étudié deux cent trente-quatre patients avec des occlusions veineuses rétinienne et les a comparés avec un groupe de cent quatre-vingts contrôles de la même région (Arsene *et al.*, 2005). Les paramètres étudiés étaient les mutations facteur V Leiden et G20210A de la prothrombine ainsi que les taux d'antithrombine, de protéine C et de protéine S. La prévalence des anomalies n'était pas statistiquement différente avec le groupe contrôle. En revanche, la prévalence du facteur V Leiden était significativement plus élevée chez les patients de moins de soixante ans comparés aux plus de soixante ans. L'autre étude (Weger *et al.*, 2005) a inclus rétrospectivement deux cent quatre-vingt-quatorze patients avec une occlusion d'une branche de la veine rétinienne et deux cent quatre-vingt-quatorze contrôles. Les auteurs ont étudié de nombreux polymorphismes des facteurs de la coagulation (dont le facteur V Leiden), ainsi que des polymorphismes des glycoprotéines plaquettaires. Aucune différence significative n'a été trouvée, même en séparant les patients de moins et de plus de cinquante ans. Il faut cependant noter que le groupe de patients de moins de cinquante ans était extrêmement restreint (vingt-huit patients).

D'autres associations, comme par exemple avec des taux bas de protéine Z — un cofacteur pour l'inhibition du facteur Xa — (Koren-Michowitz *et al.*, 2005) ou des taux élevés du récepteur endothélial soluble de la protéine C (Gumus *et al.*, 2006), ont été rapportées comme pouvant être des facteurs de risque d'occlusion rétinienne. Une étude portant sur cinq polymorphismes plaquettaires a trouvé une association possible avec un polymorphisme du système plaquettaire HPA-2 (Salomon *et al.*, 2006). Toutes ces études méritent d'être confirmées.

Chez qui faire un bilan de thrombophilie ?

Hormis probablement la recherche d'anticorps antiphospholipides, la recherche d'anomalies de l'hémostase ne doit être considérée que dans de rares cas où la prise en charge risque d'être modifiée (tableau 6-III). Pour l'hyperhomocystéinémie, il n'est actuellement pas démontré qu'un traitement vitaminique modifie le pronostic des patients (Bonaa *et al.*, 2006 ; Lonn *et al.*, 2006 ; den Heijer *et al.*, 2007) et nous ne pensons pas que ce dosage doit être effectué, sous réserve de nouvelles études à paraître.

En ce qui concerne les mutations facteur V Leiden, G20210A de la prothrombine ou les déficits en inhibiteurs, leur recherche

Tableau 6-III
Indications à effectuer un bilan de thrombophilie en cas de thrombose oculaire.

| |
|---|
| Patient jeune sans facteur de risque cardiovasculaire |
| Antécédent personnel de thrombose |
| Antécédents familiaux de thromboses |
| Lupus érythémateux disséminé |
| Association avec des pertes fœtales à répétition |

éventuelle ne doit être discutée qu'en cas de thromboses familiales ou de survenue d'une occlusion oculaire chez un sujet jeune sans facteur de risque associé.

Conclusion

Un nouveau modèle de la coagulation s'est imposé ces dernières années. Il est important de souligner que ce modèle a déjà été partiellement renouvelé, en particulier pour dire qu'il n'y a pas que les plaquettes qui fournissent leur surface pour une génération maximale de thrombine. Néanmoins, ce modèle est très utile pour

expliquer comment la coagulation fonctionne, en particulier comment elle est contrôlée au niveau cellulaire. Cela est également vrai pour la fibrinolyse. Grâce à une fine régulation, la coagulation arrête le saignement au site d'une lésion vasculaire mais ne se propage pas dans tout l'arbre vasculaire. Lorsque le contrôle de la coagulation n'est plus assuré, une thrombose (oculaire, par exemple) peut survenir. La recherche d'anomalies de l'hémostase chez un patient ayant fait une thrombose oculaire doit cependant être limitée. Elle ne sera proposée que si le résultat du bilan de thrombophilie implique une attitude thérapeutique particulière pour le patient ou un membre de sa famille.

À RETENIR

- ✓ Un nouveau modèle de coagulation a été proposé ces dernières années, mettant en évidence l'importance des cellules dans la génération de thrombine.
- ✓ Ce modèle permet de mieux apprécier les mécanismes de la coagulation et de la fibrinolyse.
- ✓ Les anomalies de l'hémostase sont toutefois rarement à l'origine d'une thrombose oculaire, raison pour laquelle la recherche de telles anomalies doit être limitée dans cette situation.
- ✓ Un bilan de thrombophilie ne doit être proposé que si la mise en évidence d'une anomalie entraîne une modification de l'attitude thérapeutique pour le patient ou pour un membre de sa famille.

VISCOSITÉ SANGUINE ET AGRÉGATION ÉRYTHROCYTAIRE

A. Glacet-Bernard

Les mécanismes physiopathogéniques concourant à la constitution des occlusions veineuses rétiniennes (OVR) restent mal élucidés. À la première théorie de Michel, qui suggérait la présence d'un thrombus veineux initial, a succédé l'hypothèse actuelle d'un ralentissement circulatoire, parfois extrême, conduisant à un tableau de stase. En effet, l'angiographie rétinienne à la fluorescéine ne montre pas d'interruption totale de la circulation veineuse rétinienne (Michel, 1878 ; Coscas et Dhermy, 1978).

Les causes de ce ralentissement circulatoire sont complexes et probablement multifactorielles ; elles sont propres à un patient donné et peuvent sans doute évoluer dans le temps. Dans un souci de simplification, elles peuvent être schématisées par la célèbre triade du pathologiste berlinois Rudolph Virchow, qui distingue les anomalies du contenant (la paroi vasculaire), les anomalies hémodynamiques et celles du contenu (le sang circulant). Parmi les deux premières catégories d'anomalies qui jouent de manière évidente un rôle prépondérant dans la survenue des OVR, le rétrécissement de calibre veineux secondaire à l'épaississement de la paroi artériolaire est, dans la plupart des cas, le *primum movens* des OVR, sur lequel s'engrènent les autres facteurs de risque. Les anomalies du contenu sanguin quant à elles, sont plus complexes à cerner et font l'objet de très nombreuses publications. Les anomalies de nombreuses protéines intervenant dans la cascade de la coagulation ont été identifiées. Ces anomalies peuvent être très variées, et leur implication réelle dans la genèse des OVR est souvent discutée (cf. *supra*) ; mais, surtout, leur fréquence reste très faible, rendant cette étiologie marginale dans les causes des OVR (Williamson, 1997). Comparées aux troubles de la coagulation, les anomalies de la viscosité sanguine semblent beaucoup plus fréquentes, mais difficiles à mettre en évidence en pratique clinique.

Depuis les premiers travaux de Mausolf et *al.* en 1973, qui avaient induit une OVR expérimentale chez le singe en élevant artificiellement la viscosité sanguine (Mausolf et Mensher, 1973), de nombreuses publications ont suivi au cours des années quatre-vingts et quatre-vingt-dix. Ces dernières tentent une approche plus précise de ces phénomènes et font intervenir le rôle central de l'agrégation érythrocytaire dans la circulation veineuse rétinienne. Ces bases ont un prolongement dans la justification des traitements médicaux des OVR, comme par exemple la fibrinolyse et, surtout, l'hémodilution (cf. chapitre 22).

Viscosité et occlusions veineuses rétiniennes

Premières données de la littérature

En 1976, Ring et *al.* sont les premiers à mentionner une élévation de la viscosité sanguine et plasmatique aux faibles taux de cisaillement — c'est-à-dire en condition de vitesse circulatoire lente, comme dans le secteur veineux — chez les sujets présentant une OVR récente, comparés à un groupe de témoins sains (Ring et *al.*, 1976). Une élévation de l'hématocrite, celle du fibrinogène et des globulines plasmatiques étaient aussi relevées, pouvant expliquer l'hyperviscosité. Les auteurs suggéraient le rôle de l'hyperviscosité dans la pathogénie des OVR et dans l'apparition de territoires de non-perfusion. Trope et *al.* ont confirmé l'élévation de la viscosité chez les patients présentant une OVR ancienne, par rapport à un groupe témoin comparable sur le plan des facteurs de risque ; cette élévation existait uniquement dans les formes ischémiques et non dans les formes œdémateuses (Trope et *al.*, 1983).

Cette différence entre forme ischémique et forme œdémateuse n'a été retrouvée ni par Mac Grath et *al.*, qui relevaient néanmoins une hyperviscosité chez 53 % des patients, ni par Peduzzi et *al.*, qui mettaient en évidence des troubles de la déformabilité (filtrabilité) érythrocytaire dans les formes ischémiques (McGrath et *al.*, 1978 ; Peduzzi et *al.*, 1983). Pour Wiek et *al.*, lorsque l'on compare les patients présentant une OVR et les patients témoins, il n'existe

aucune différence significative entre la viscosité sanguine et la viscosité plasmatique, pas plus que de troubles de la déformabilité. En revanche, la diminution de la viscosité par hémodilution isovolémique s'accompagne d'une amélioration de l'état des patients présentant une OVR (Wiek *et al.*, 1990).

Syndromes d'hyperviscosité

Ainsi, l'élévation de la viscosité a été incriminée de nombreuses fois dans la pathogénie des OVR, mais ce point de vue a été controversé par d'autres études non concordantes. Cette discordance est principalement liée au fait qu'une mesure de la viscosité par une prise de sang au pli du coude révèle des anomalies systémiques avérées, mais reflète moins bien la viscosité qui existe localement dans les vaisseaux rétinien de petit calibre. Il faut donc distinguer d'une part les zones d'écoulement, où le sang peut être considéré comme homogène, et, d'autre part, la microcirculation, où le sang ne peut plus être considéré comme homogène et où des grandeurs micro-rhéologiques liées aux cellules devront être prises en considération (agrégabilité, déformabilité) (Stoltz, 1990).

Le terme de syndrome d'hyperviscosité a tout d'abord été employé pour définir l'hyperviscosité majeure observée au cours des macroglobulinémies et de certaines leucémies (cf. chapitre 15), et ce n'est que plus récemment qu'il a été étendu aux états dans lesquels la viscosité sanguine est accrue par d'autres mécanismes, l'augmentation de la résistance à l'écoulement devant être considérée comme la résultante du comportement rhéologique du sang pris dans son ensemble (plasma et éléments figurés).

Selon Stoltz, il existe cinq causes du syndrome d'hyperviscosité (Stoltz, 1982) :

- accroissement du nombre d'éléments figurés du sang (polyglobulie, leucémies, lymphomes...);
- augmentation du taux des protéines plasmatiques (macroglobulinémie...);
- augmentation de la viscosité interne des hématies (hémoglobinopathies);
- perte d'élasticité de la membrane érythrocytaire (déficit constitutionnel de la membrane);
- anomalies de l'agrégation érythrocytaire, plus fréquentes, le plus souvent liées aux maladies cardiovasculaires dégénératives et aux facteurs de risque de l'artériosclérose.

Agrégation érythrocytaire

Définitions

L'étude de la microcirculation fait donc intervenir la rhéologie du sang, ou hémorhéologie. La rhéologie est par définition une branche de la physique qui étudie l'écoulement ou la déformation des corps sous l'effet des contraintes qui leur sont appliquées, compte tenu de la vitesse d'application de ces contraintes ou plus généralement de leur variation au cours du temps. Par conséquent, l'hémorhéologie étudie l'écoulement du sang en fonction de contraintes comme la vitesse circulatoire, les modifications des propriétés du plasma et des cellules.

L'agrégation érythrocytaire est le principal déterminant de la viscosité sanguine dans les conditions de faibles taux de cisaillement, comme c'est le cas pour la circulation veineuse (Glacet-Bernard *et al.*, 1990). Lorsque la vitesse du sang circulant diminue, les globules rouges ont physiologiquement tendance à s'agglutiner les uns aux autres, formant des agrégats. Cette tendance est naturellement accentuée par l'augmentation du nombre de globules rouges (élévation du taux d'hématocrite) et par l'élévation de

macromolécules plasmatiques comme le fibrinogène, qui forme des ponts entre les hématies favorisant la formation d'agrégats.

Ce phénomène est réversible à l'état physiologique, avec dispersion des agrégats lorsque le taux de cisaillement s'élève (accélération de la vitesse circulatoire). L'agrégation érythrocytaire représente donc un équilibre entre les forces d'adhésion (pontage par le fibrinogène et autres macromolécules plasmatiques), et des forces de répulsion (contrainte de cisaillement, charge électrique à la surface des hématies).

Variation de l'agrégation érythrocytaire

Élévation de l'agrégation érythrocytaire

L'élévation de l'agrégation érythrocytaire a été mise en évidence dans la plupart des maladies cardiovasculaires dégénératives, et les auteurs évoquent son rôle dans l'évolution vers l'ischémie : insuffisance coronarienne et infarctus myocardique, artériopathie, insuffisance vasculaire cérébrale (Stoltz, 1982 ; Chabanel *et al.*, 1991 ; Baskurt *et al.*, 1995 ; Bolokadze *et al.*, 2006).

Elle est aussi retrouvée dans les facteurs de risques de l'artériosclérose, qui sont également considérés comme des facteurs de risque d'OVR : diabète, hypertension artérielle (HTA), hyperlipoprotéïnémie, tabagisme (fig. 6-14) (Stoltz, 1982 ; Chabanel *et al.*, 1991 ; Konstantinova *et al.*, 2006). Il est intéressant de noter que le glaucome, fréquemment associé aux OVR, s'accompagne également d'une élévation de l'agrégation érythrocytaire (Hamard *et al.*, 1992).

Plus récemment, elle a été impliquée dans les anomalies hémorhéologiques liées à l'infection par le VIH ou au syndrome de choc hémorragique et traumatique, et dans l'hypertension intracrânienne idiopathique (Kesler *et al.*, 2006 ; Kim *et al.*, 2006 ; Tatarishvili *et al.*, 2006). Dans le syndrome métabolique, l'élévation de l'agrégation érythrocytaire semble liée à l'anomalie du profil lipidique et non pas au score clinique, et sa diminution a été observée après exercice physique (Aloulou *et al.*, 2006). L'agrégation érythrocytaire augmente avec l'âge, mais cela semble corrélé aux pathologies associées et non au vieillissement lui-même (Feher *et al.*, 2006).

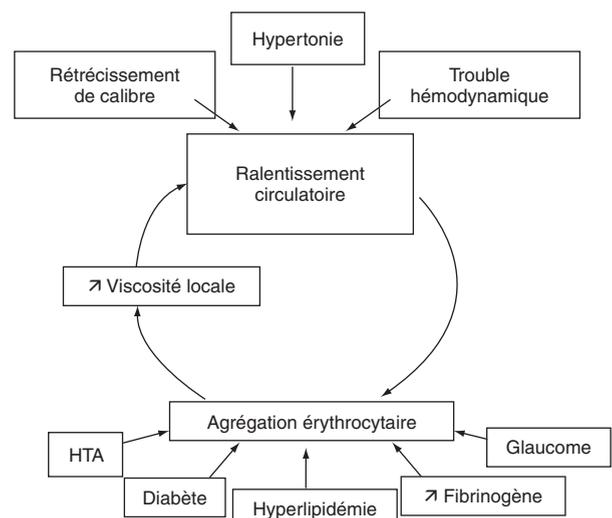


Fig. 6-14 – Influence de certains facteurs de risque communs sur le cercle vicieux de la stase.

Diminution de l'agrégation érythrocytaire

En dehors des conditions physiologiques énoncées plus haut, comme l'activité physique régulière qui s'accompagne d'une diminution de l'agrégation érythrocytaire, seules des thérapeutiques ont démontré une action positive sur l'agrégation érythrocytaire, telles que les correcteurs rhéologiques, l'hémodilution en diminuant le taux de globules rouges, la rhéophérese en soustrayant les macromolécules plasmatiques, les fibrinolytiques et les défibrinants (Glacet-Bernard *et al.*, 1994b, 2001 ; Brunner *et al.*, 2000).

Agrégation érythrocytaire et occlusions veineuses rétinienne

Plusieurs études ont retrouvé une élévation de l'agrégation érythrocytaire chez les patients présentant une OVR. Cette élévation, observée dans 52 % des cas, était en grande partie expliquée par la présence de facteurs de risque de l'artériosclérose. Dans l'étude de Chabanel *et al.*, le groupe de patients ayant une OVR avait une agrégation érythrocytaire statistiquement plus élevée que les témoins appariés selon l'âge et les facteurs de risque vasculaire ; les auteurs suggèrent que l'élévation de l'agrégation érythrocytaire pourrait jouer un rôle dans l'apparition de l'OVR (Chabanel *et al.*, 1990).

De plus, une élévation anormale de l'agrégation érythrocytaire chez 33 % des patients a été démontrée chez les patients jeunes ayant présenté une OVR, sans facteurs de risque vasculaires. Cette élévation était statistiquement significative en comparaison à des témoins appariés pour l'âge et le sexe. Par ailleurs, l'élévation de l'agrégation érythrocytaire était le seul facteur étiologique retrouvé dans ce groupe des patients (Glacet-Bernard *et al.*, 1994a).

Agrégation érythrocytaire et pathogénie des occlusions veineuses rétinienne (double cercle vicieux de Stoltz)

Ainsi, l'élévation de l'agrégation érythrocytaire semble jouer un rôle important dans la survenue des OVR. Dans la circulation veineuse rétinienne, les faibles taux de cisaillement créent un milieu propice à la formation d'agrégats érythrocytaires. Celle-ci peut être anormalement accentuée par des conditions systémiques associées (hypertension artérielle, diabète, etc.) ou encore si le débit sanguin est ralenti par des phénomènes de turbulences provoqués par un rétrécissement de calibre ou un changement brutal de direction (compression de la veine au niveau d'un croisement artérioveineux, passage à travers la lame criblée) ou par une élévation de la résistance à l'écoulement (hypertonie oculaire, fig. 6-14).

Ces conditions peuvent être une voie d'entrée dans le cercle vicieux de la stase : le ralentissement circulatoire induit une hyperpression hydrostatique dans le secteur veineux et capillaire, donnant une extravasation des éléments plasmatiques responsable d'une élévation de la concentration intravasculaire en éléments figurés, élevant elle-même la viscosité locale. Stoltz, en ajoutant à ce tableau l'activation de l'agrégation érythrocytaire par l'élévation du taux d'hématocrite local, qui provoque à son tour une élévation de la viscosité locale, a décrit le double cercle vicieux hémorhéologique (fig. 6-15).

La rétine, qui a des besoins métaboliques élevés, est très sensible aux modifications de l'apport en oxygène, d'où la nécessité de

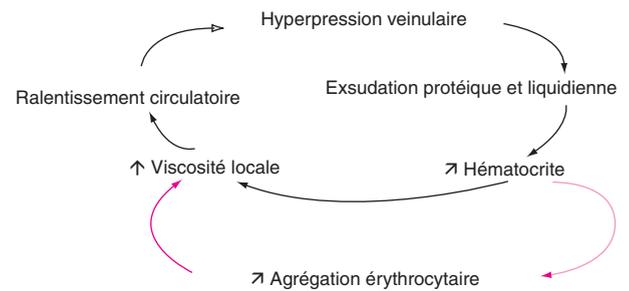


Fig. 6-15 – Double cercle vicieux hémorhéologique de Stoltz.

maintenir une pression élevée dans les artères et les veines rétinienne pour contrebalancer la pression intraoculaire, ce qui peut être à la source d'autres problèmes (Foulds, 1987). Ces conditions circulatoires particulières, nécessaires pour compenser la résistance élevée à l'écoulement, peuvent expliquer pour certains que la circulation rétinienne ait des difficultés spécifiques à s'adapter à l'élévation de la viscosité locale, ce qui explique l'enclenchement rapide du cercle vicieux décrit plus haut (McGrath *et al.*, 1978). Pour ces raisons, l'œil a pu être comparé par certains à un « viscosimètre clinique » (Behrman, 1971).

Mesure de l'agrégation érythrocytaire

La mesure de la viscosité sanguine et celle de l'agrégation érythrocytaire ne font pas partie de la routine (hors nomenclature pour le remboursement de la caisse d'assurance-maladie) et sont réservées aux laboratoires de recherche. Plus simplement, une appréciation globale peut être évaluée à partir des taux d'hématocrite et de fibrinogène.

Il existe plusieurs appareils mesurant l'agrégation érythrocytaire : l'appareil SEFAM (Nancy, France) qui mesure à hématocrite et température constantes l'index d'agrégation ainsi que le seuil de dissociation des agrégats, et l'appareil Myrenne qui ne contrôle pas la température. Ces différentes méthodologies dans la mesure peuvent expliquer certaines variations constatées dans les résultats (Glacet-Bernard *et al.*, 1994a). Un nouvel appareil devrait prochainement être mis sur le marché et permettrait de mesurer très rapidement l'agrégation érythrocytaire ; son utilisation en routine pourrait permettre de mieux évaluer ce facteur de risque en pratique clinique et l'effet des différentes thérapeutiques proposées dans les OVR.

L'élévation de la viscosité sanguine, notamment celle de l'agrégation érythrocytaire, est retrouvée avec une grande fréquence chez les patients présentant une OVR, et semble jouer un rôle important dans la pathogénie de cette affection, au carrefour des différents facteurs de risque connus. Ces constatations sont la base des traitements rhéologiques des OVR visant à diminuer la viscosité sanguine, au premier plan desquels se trouve l'hémodilution. Une liste non exhaustive des anomalies plasmatiques relevées dans le cadre des occlusions vasculaires rétinienne est donnée à titre indicatif au tableau 6-IV, certaines étant très rares, d'autres non mesurables en routine.

Tableau 6-IV

Facteurs plasmatiques influençant la stase et la thrombose pouvant être associés aux occlusions vasculaires rétinienes.

Ce tableau donne à titre indicatif une liste non exhaustive des anomalies plasmatiques relevées dans le cadre des occlusions vasculaires rétinienes. Certaines sont très rares, d'autres ne sont pas mesurables en routine. Cette liste n'est en aucun cas un bilan type à exécuter chez ces patients.

| | Facteur plasmatique | Sens de l'anomalie favorisant la thrombose |
|--|--|--|
| Facteurs affectant l'hémostase primaire | Facteur von Willebrand Fonctions plaquettaires | Élévation Anomalie |
| Facteurs affectant la coagulation | Facteurs de coagulation : Prothrombine (Facteur II) Facteur V (Leiden) Facteurs VIII, IX, XI Facteur XII Inhibiteurs de la coagulation : antithrombine III Protéine C Protéine S | Mutation du gène Mutation du gène Élévation Diminution Diminution Diminution Diminution |
| Fibrinolyse | TFPI (inhibiteur de la voie du facteur tissulaire) Dysfibrinogénémie TPA (activateur tissulaire du plasminogène) Plasminogène Lipoprotéine (a) | Diminution Diminution, fibrinogène anormal (mutation du gène) Diminution Diminution Élévation (inhibition compétitive) |
| Facteurs affectant la viscosité sanguine | Fibrinogène Hématocrite Agrégation érythrocytaire Viscosité sanguine et plasmatique α_2 -Macroglobuline Vitesse de sédimentation | Élévation Élévation Élévation Élévation Élévation Élévation |
| Autre | Anticoagulant circulant Anti-cardiolipine Homocystéinémie | Présence Présence Élévation (mutation du gène de la <i>MTHFR</i>) |

À RETENIR

- ✓ Les causes du ralentissement circulatoire peuvent être schématisées par la triade de Virchow.
- ✓ Le rétrécissement de calibre veineux secondaire à l'épaississement de la paroi artériolaire est, dans la plupart des cas, le primum movens des occlusions veineuses.
- ✓ L'élévation de la viscosité a été incriminée dans la pathogénie des occlusions vasculaires rétinienes mais reste controversée.
- ✓ Les anomalies de l'agrégation érythrocytaire sont une cause d'hyperviscosité et semblent jouer un rôle important dans la survenue des occlusions vasculaires rétinienes.
- ✓ L'agrégation érythrocytaire représente un équilibre entre forces d'adhésion et forces de répulsion. Dans la circulation veineuse rétinienne, les faibles taux de cisaillement favorisent la formation d'agrégats érythrocytaires qui peut être accentuée par des conditions systémiques associées.
- ✓ C'est sur ces constatations que reposent les traitements rhéologiques des OVR visant à diminuer la viscosité sanguine, au premier plan desquels se trouve l'hémodilution.

DÉFINITIONS ET GÉNÉRALITÉS

Microcirculation

D'une manière générale, la microcirculation comprend la circulation sanguine dans les artérioles (moins de 300 µm de diamètre), les capillaires (8 µm de diamètre), les veinules, les vaisseaux lymphatiques et le milieu interstitiel (Ryan, 1983). Elle ne contient qu'environ 5 % du volume sanguin total mais elle remplit des fonctions vitales : échanges métaboliques, homéostasie du milieu interstitiel, régulation de la pression artérielle et thermorégulation pour la microcirculation cutanée. Chaque organe dispose d'un lit microcirculatoire dont l'architecture est spécifique et la plus adaptée à sa fonction. La microcirculation cutanée, par exemple, se singularise par deux compartiments distincts, la circulation thermorégulatoire et la circulation capillaire, qui sont régulées par des anastomoses artérioveineuses, spécialement nombreuses aux extrémités (Fagrell, 1984). La régulation du débit microcirculatoire s'effectue par des mécanismes centraux et locaux, impliquant le système nerveux autonome et l'activité métabolique locale, qui modulent le tonus de la musculature lisse des artérioles jusqu'au sphincter précapillaire. Ainsi, localement, les petites artères et artérioles présentent des phases de contractions et dilatations périodiques intrinsèques, dont la fréquence et l'amplitude sont croissantes avec la diminution du calibre vasculaire. Ce phénomène, dénommé « vasomotion », joue un rôle fondamental en répartissant le débit sanguin dans les capillaires et en l'adaptant aux besoins métaboliques des tissus, et en régulant les résistances périphériques et l'homéostasie du milieu interstitiel (Intaglietta, 1988). Le phénomène de vasomotion a été également décrit au niveau du réseau capillaire de la papille (Riva et al., 1990).

Vasospasme

Le vasospasme correspond à une constriction, segmentaire ou plus étendue, d'une artère ou d'un territoire vasculaire. Les causes des vasospasmes sont le plus souvent multifactorielles : labilité neurovégétative, fréquente chez le sujet jeune souvent hypotendu et particulièrement féminin, facteurs environnementaux ou médicamenteux, certaines maladies ou activités professionnelles (Herrick, 2005). Un vasospasme régional ou unilatéral peut également accompagner ou révéler une pathologie locorégionale, comme une artériopathie occlusive ou une affection neurologique (Chung et al., 2000).

Les vasospasmes sont le plus souvent classifiés par la région où ils se produisent et la symptomatologie qu'ils provoquent. Les maladies vasospastiques périphériques sont cliniquement les plus manifestes et, par conséquent, les mieux connues ; parmi celles-ci, le chef de file est le phénomène de Raynaud, déjà décrit en 1862. Depuis, de nombreux phénomènes vasospastiques ont également été décrits et documentés dans de multiples organes et nombre d'autres pathologies. Il est ainsi devenu de plus en plus manifeste qu'il existait des associations indiscutables entre des manifestations vasospastiques, parfois très différentes, suggérant le concept de « terrain vasospastique » (Gasser et al., 1990 ; Saner et al., 1989 ; Gasser et al., 1987).

MANIFESTATIONS VASOSPASTIQUES

Vasospasmes périphériques

Phénomène de Raynaud

Le phénomène de Raynaud est la manifestation vasospastique la plus anciennement décrite et la plus répandue avec une prévalence atteignant 5 % à 15 % de la population. Le vasospasme est provoqué par le froid et/ou l'émotion et s'observe surtout chez les sujets jeunes avec une nette prédominance féminine (Bongard et Bounameaux, 1992). Le diagnostic est clinique et principalement fondé sur l'anamnèse, les accès survenant exceptionnellement en présence du médecin. L'accès typique consiste en la succession de phases syncopale, cyanique et hyperhémique touchant symétriquement les doigts, parfois les orteils, plus rarement les oreilles ou le nez. Selon l'absence ou non d'une affection sous-jacente, il s'agit d'un phénomène de Raynaud primaire ou secondaire (fig. 6-16) (Bongard et Bounameaux, 1992).

L'examen capillaroscopique du lit unguéal doit être normal dans le phénomène de Raynaud primaire (fig. 6-17).

La présence d'anomalies capillaires suggère, dans la règle, une pathologie sous-jacente, retrouvée dans 40 % à 82 % des cas, correspondant le plus souvent à une sclérodermie (fig. 6-18) ou d'autres collagénoses comme la dermatomyosite (fig. 6-19) jusqu'à 50 % des cas (Lefford et Edwards, 1986).



Fig. 6-16 – Crise de phénomène de Raynaud : phase syncopale. (D'après Grassi W. et Del Medico P. Atlas of capillaroscopy. Milano, EDRA Medical publishing, 2004. Avec l'autorisation de l'éditeur.)



Fig. 6-17 – Capillaroscopie normale. Les capillaires sont fins et bien alignés, sans aucune dystrophie. (D'après Grassi W. et Del Medico P. Atlas of capillaroscopy. Milano, EDRA Medical publishing, 2004. Avec l'autorisation de l'éditeur.)



Fig. 6-18 – Désorganisation de l'architecture capillaire caractéristique d'une sclérodémie. Zones avasculaires, dilatations capillaires et hémorragie. (D'après Grassi W. et Del Medico P. Atlas of capillaroscopy. Milano, EDRA Medical publishing, 2004. Avec l'autorisation de l'éditeur.)



Fig. 6-19 – Capillaroscopie anormale. Les dernières rangées capillaires sont désorganisées, avec des plages avasculaires. Les capillaires présents sont dysmorphiques, ramifiés, témoignant d'une néovascularisation (dermatomyosite). (D'après Grassi W. et Del Medico P. Atlas of capillaroscopy. Milano, EDRA Medical publishing, 2004. Avec l'autorisation de l'éditeur.)

Les autres collagénoses représentent des causes beaucoup plus rares. Les étiologies restantes comprennent principalement les macroangiopathies (artériosclérose, maladie de Buerger), les microtraumatismes locaux (maladie des vibrations), certaines affections neurologiques (tunnel carpien), hématologiques et les causes iatrogènes (Bongard et Bounameaux, 1992).

Acrocyanose et acrorhigose

L'acrocyanose est une coloration cyanique durable et indolore des extrémités, souvent accompagnée de moiteur, qui traduit un vasospasme plus ou moins permanent, aggravé par le froid. Fréquente et bénigne, il s'agit d'une affection de la femme jeune dont le handicap est essentiellement esthétique. La capillaroscopie montre une stase capillaire sans aucune autre anomalie (fig. 6-20).

L'acrocyanose peut s'associer au phénomène de Raynaud. Elle est, en règle, idiopathique. L'âge et le contexte clinique permettent de distinguer aisément une acrocyanose symptomatique d'une affection sous-jacente, systémique (insuffisance respiratoire ou cardiaque) ou locorégionale (insuffisance artérielle sévère des membres inférieurs, thrombose veineuse profonde) (Bongard et Bounameaux, 1992).

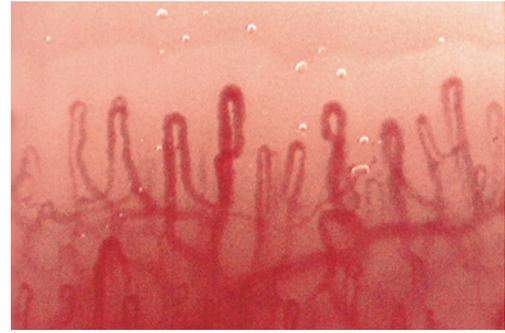


Fig. 6-20 – Acrocyanose. Dilatation des anses capillaires sans dystrophie, traduisant une stase dans le cadre d'une acrocyanose. (D'après Grassi W. et Del Medico P. Atlas of capillaroscopy. Milano, EDRA Medical publishing, 2004. Avec l'autorisation de l'éditeur.)

L'acrorhigose, selon la littérature française, désigne une sensation subjective de froid des extrémités, le plus souvent sans substrat clinique (Bongard et Bounameaux, 1992).

Vasospasmes oculaires

Certains troubles visuels transitoires (Gasser et Flammer, 1987) ou permanents (Lefford et Edwards, 1986) peuvent être provoqués par un vasospasme. La perte de vision dans le glaucome est causée par une hypovascularisation du nerf optique, le plus souvent secondaire à une élévation de la tension intraoculaire. Dans les autres glaucomes, dits à basse tension, l'hypoperfusion du nerf optique a été attribuée à des vasospasmes de la microcirculation oculaire (Lefford et Edwards, 1986). Plusieurs études ont confirmé cette hypothèse, mettant en évidence une association significative avec d'autres manifestations vasospastiques, symptomatiques ou non, particulièrement digitales (Gasser et Flammer, 1987 ; Saner et al., 1989 ; Gasser et al., 1990).

Vasospasme coronaire

Une proportion significative de patients, jusqu'à 30 %, souffrant d'angine de poitrine n'ont aucune macroangiopathie coronarienne significative lors de la coronarographie (Sun et al., 2002). Cette angine de poitrine particulière — qualifiée de « variante » ou « angor de Prinzmetal » — est provoquée par un vasospasme coronaire macro- ou microcirculatoire et est surtout observée chez le sujet jeune et féminin (Keller et Lemberg, 2004). Le vasospasme peut être provoqué par l'administration intracoronaire d'un agent vasoconstricteur comme l'ergonovine. À l'instar du glaucome à basse tension, il existe une association avec d'autres manifestations vasospastiques, comme le phénomène de Raynaud ou la migraine (Saner et al., 1989).

Vasospasmes cérébraux

Primitif (migraine)

La migraine est une céphalée fréquente, touchant environ 10 % de la population adulte. Elle est attribuée à une vasodilatation réactionnelle, consécutive à un vasospasme cérébral (De Salles, 1987). Il existe une association significative entre la migraine et les autres manifestations vasospastiques, notamment avec le phénomène de

Raynaud, l'angor de Prinzmetal ainsi que le glaucome à basse tension (Saner *et al.*, 1989).

Réactionnel

Un vasospasme secondaire survient fréquemment dans les jours qui suivent une hémorragie sous-arachnoïdienne en dehors de toute autre maladie vasculaire, aggravant alors fortement le tableau neurologique (Liu-Deryke et Rhoney, 2006).

Vasospasmes digestifs

Une tendance vasospastique a également été démontrée dans les maladies inflammatoires des artères digestives, comme la maladie de Crohn, soit comme facteur causal soit comme marqueur possible d'activité de la maladie (Gasser *et al.*, 1991 ; Levine et Lukawski-Trubish, 1995).

Vasospasmes médicamenteux ou toxiques

Dérivés de l'ergot de seigle

Pierre angulaire pendant longtemps du traitement de la migraine, leur consommation excessive peut provoquer un vasospasme périphérique, pouvant être redoutable par sa sévérité et sa durée et conduire à des amputations. À noter qu'un état vasospastique latent a été démontré chez quasiment tous les patients traités, réversible après l'arrêt du traitement (Bongard et Bounameaux, 1991).

Bêtabloquants

Les bêtabloquants peuvent provoquer un vasospasme périphérique chez les patients qui présentent une artériopathie occlusive périphérique et dont la circulation est déjà diminuée (Priollet, 1998).

Cytotoxiques

Certains antimétabolites, comme la bléomycine, peuvent provoquer des vasospasmes (Priollet, 1998).

Toxicomanie

La cocaïne, les amphétamines comme l'ecstasy (3,4-méthylènedioxyamphétamine) et le cannabis peuvent provoquer des vasospasmes coronaires et cérébraux sévères, responsables d'infarctus et de morts subites (Benzaquen *et al.*, 2001 ; Kalant, 2001).

Vasospasmes occupationnels

Des microtraumatismes répétés provoqués par l'utilisation prolongée d'engins vibrants, des chocs répétés sur l'éminence hypothénar ou l'exposition à des toxiques comme le chlorure de polyvinyle peuvent provoquer des vasospasmes invalidants, reconnus comme maladies professionnelles (Aleksic *et al.*, 2006). Il n'y a pas d'association significative avec les autres maladies vasospastiques.

AUTRES MÉCANISMES HÉMODYNAMIQUES SUSCEPTIBLES DE PROVOQUER UNE ISCHÉMIE OCULAIRE

Les maladies cardiovasculaires représentent une cause fréquente d'ischémie rétinienne chez les personnes âgées et diabétiques, par des thromboses ou des embolies cardiaques ou artério-artérielles, depuis l'aorte ou les artères carotides (Amick et Caplan, 2007). Plus rarement, en dehors d'un vasospasme, une baisse du débit sanguin

rétinien peut encore provenir d'une compression vasculaire, par exemple tumorale, d'une hypertension veineuse provoquée par une fistule artérioveineuse (Giovagnorio *et al.*, 1994), d'une thrombose artérielle ou veineuse locale (Zaninetti *et al.*, 2005), d'embolies (aortique, carotidienne ou cardiaque), ou d'une vascularite (artérite temporale, par exemple) ou d'une hypotension systémique (état de choc).

INVESTIGATIONS ET EXAMENS PARACLINIQUES

Mesures de la tension artérielle systolique digitale

La tension artérielle systolique digitale est aisément mesurable à l'aide d'une mini-manchette placée à la base du doigt. Après gonflage au-dessus de la tension artérielle systolique, la manchette est graduellement dégonflée jusqu'à la réapparition d'un flux digital, correspondant à la tension artérielle systolique (Krahenbuhl *et al.*, 1977). Le flux digital peut être détecté par différentes méthodes, comme la gauge à mercure (Krahenbuhl *et al.*, 1977) et le laser Doppler (Nilsson *et al.*, 1980 ; Bongard et Bounameaux, 1993 ; Hahn *et al.*, 1995). La tension artérielle digitale est, en règle, normale dans le phénomène de Raynaud primaire en dehors des accès. Elle s'abaisse en revanche pendant le vasospasme, qui peut être provoqué par un test au froid (Krahenbuhl *et al.*, 1977 ; Bongard et Bounameaux, 1993 ; Hahn *et al.*, 1995).

Capillaroscopie

La capillaroscopie permet l'observation directe et non invasive des vaisseaux capillaires cutanés à l'aide d'un microscope, la peau étant rendue translucide par l'application locale d'une goutte d'huile. La capillaroscopie conventionnelle est simple et rapide. Elle nécessite un microscope grossissant d'environ quarante fois (Bongard et Bounameaux, 1993) (fig. 6-21).

Elle peut être pratiquée sur toutes les parties du corps, également sur la conjonctive de l'œil. Elle est néanmoins principalement pratiquée dans la gouttière de l'ongle pour des raisons pratiques. Au niveau péri-unguéal, la capillaroscopie conventionnelle revêt un intérêt majeur dans l'orientation diagnostique du phénomène de Raynaud (Lefford et Edwards, 1986 ; Bongard et Bounameaux,



Fig. 6-21 – **Capillaroscopie.** Microscope binoculaire grossissant 16 à 40 fois couplé à une caméra vidéo et à un ordinateur permettant un traitement et un archivage des photographies d'examen.

1992, 1993). La morphologie du lit capillaire est normale dans le phénomène de Raynaud primaire. En revanche, la découverte d'anses capillaires géantes, ou mégacapillaires, et de zones avasculaires prédit avec une forte probabilité une sclérodémie ou une collagénose voisine. D'autres anomalies capillaroscopiques, mais non spécifiques, ont également été rapportées dans de nombreuses autres maladies (Bongard et Bounameaux, 1993). La capillaroscopie dynamique est un perfectionnement de la capillaroscopie conventionnelle qui permet une mesure directe, quantitative et non invasive de la circulation capillaire (Bongard et Bounameaux, 1993 ; Nilsson *et al.*, 1980). Le microscope est couplé à un dispositif vidéo plus grossissant que dans la capillaroscopie conventionnelle (au-delà de 250 fois) permettant de visualiser directement les cellules sanguines dans les capillaires et de mesurer leur vitesse. L'hémodynamique capillaire peut ainsi être évaluée lors de différents tests de provocation comme le test au froid (Creutzig *et al.*, 1997), et lors de l'occlusion artérielle.

Le test au froid permet de provoquer et de quantifier précisément un vasospasme directement dans la zone d'observation (Mahler *et al.*, 1986 ; Carter *et al.*, 1988) et d'évaluer ainsi précisément le tonus vasculaire. Une tendance vasospastique a été démontrée chez les patients souffrant de phénomène de Raynaud mais aussi chez un nombre de patients asymptomatiques souffrant d'autres maladies à caractère vasospastique, comme le glaucome à basse tension. L'utilisation d'un traceur fluorescent, la fluorescéine sodique, permet d'étudier, par diffusion à travers la paroi capillaire, la perméabilité capillaire et l'espace péricapillaire (Bongard et Bounameaux, 1993).

Température cutanée

La température cutanée a été largement utilisée comme index de la circulation cutanée. Cependant, elle dépend également d'autres facteurs comme l'évaporation de la sueur ou l'activité métabolique musculaire sous-jacente. Elle ne donne qu'une estimation grossière du débit sanguin cutané total. Elle ne permet pas d'estimer la circulation nutritionnelle (Bongard et Bounameaux, 1993).

Fluxmétrie à laser Doppler

La fluxmétrie à laser Doppler (FLD) est une technique permettant une estimation simple et non invasive de la microcirculation. D'emploi facile, elle permet d'explorer, moyennant une sonde appropriée, la microcirculation dans tous les organes. L'un de ses avantages réside dans le fait que la mesure peut être effectuée à distance et sans contact direct avec le point de mesure. Son principe repose sur le décalage de la fréquence (effet Doppler) que subit un faisceau laser incident de faible énergie lorsqu'il est réfléchi par des cellules sanguines en mouvement (Nilsson *et al.*, 1980 ; Bongard et Bounameaux, 1993). Le signal obtenu est proportionnel à la vitesse et au nombre des cellules sanguines dans le volume de mesure, mais sa composition exacte reste inconnue (Bongard et Bounameaux, 1993). Le volume de mesure n'étant pas connu avec précision, le signal obtenu ne peut donc pas être converti en débit et, par conséquent, il correspond uniquement à un flux, exprimé en unités arbitraires (Nilsson *et al.*, 1980 ; Bongard et Bounameaux, 1993). La FLD souffre d'une mauvaise reproductibilité inter- mais aussi intra-individuelle, la rendant inapte au diagnostic ou à l'évaluation thérapeutique (Creutzig *et al.*, 1997). Malgré ces limitations, la FLD connaît une grande popularité et se révèle très utile pour étudier les variations rapides de l'hémodynamique microcirculatoire spontanées ou lors de manœuvres de provocation physiques ou pharmacologiques (Bongard et Bounameaux, 1993).

Test au froid

Le test au froid est utilisé pour prouver et quantifier un vasospasme digital. Un refroidissement standardisé peut être effectué directement sur le doigt examiné ou sur la main controlatérale. Le spasme artériel peut être évalué par la mesure de la tension artérielle digitale à différentes températures (30 °C, 15 °C et 10 °C). Une chute significative (30 % et plus) de la tension digitale sur le doigt refroidi par rapport au doigt témoin indique un vasospasme (Gasser et Flammer, 1991).

Le spasme artériel digital peut également être objectivé élégamment par un ralentissement ou un arrêt circulatoire (« *stand still* ») de la circulation capillaire observé directement par capillaroscopie au lit de l'ongle du doigt refroidi par un jet contrôlé de CO₂ (Mahler *et al.*, 1986). Ce dernier test s'est révélé très utile dans l'étude des acrosyndromes liés au froid et a permis de démontrer une tendance vasospastique augmentée chez les patients souffrant de glaucome à basse tension (Gasser et Flammer, 1991), de troubles visuels transitoires, d'angor spastique ou de migraine (Gasser et Flammer, 1987 ; Gasser *et al.*, 1990 ; Gasser et Meienberg, 1991 ; Keller et Lemberg, 2004 ; Grieshaber et Flammer, 2005).

PARAMÈTRES BIOLOGIQUES

L'endothélium vasculaire joue un rôle de premier plan dans la régulation de la macro- et de la microcirculation en synthétisant des médiateurs vasoconstricteurs et vasodilatateurs. L'endothéline 1 (ET-1) est un puissant peptide vasoconstricteur, tandis que la prostacycline et l'oxyde nitrique (NO) sont les principaux médiateurs vasodilatateurs. Ils exercent leurs actions respectives sur le sous-endothélium et la musculature vasculaire lisse et régulent localement la vasomotricité (Zamora *et al.*, 1990). La balance ET-1/NO est notamment perturbée par l'hypoxie et l'inflammation et son déséquilibre a été incriminé dans de nombreux états pathologiques. Le taux plasmatique d'ET-1 peut être facilement mesuré, contrairement à celui du NO, molécule instable dont la demi-vie est très courte. Des taux plasmatiques augmentés d'ET-1 ont été rapportés, de manière plus ou moins convaincante, dans l'hypertension artérielle, l'artériosclérose, les affections vasospastiques périphériques et oculaires et le glaucome à basse tension (Zamora *et al.*, 1990 ; Gass *et al.*, 1997 ; Emre *et al.*, 2005). Des taux augmentés d'ET-1 ont été observés chez tous les patients de moins de cinquante-cinq ans ayant présenté des occlusions rétinienues artérielles ou veineuses, ce qui suggère fortement une relation directe entre une dysrégulation du tonus vasculaire et la maladie vasculaire occlusive (Haufschild *et al.*, 2004).

APPROCHE THÉRAPEUTIQUE

Mesures physiques et facteurs environnementaux

L'éviction des facteurs causaux ou potentiellement aggravants constitue la première mesure thérapeutique. La protection contre le froid est donc la mesure thérapeutique de base à enseigner dans toutes les maladies vasospastiques (Priollet, 1998). L'arrêt du tabac, possédant des effets vasoconstricteurs dus à la nicotine (Haufschild *et al.*, 2004), est primordial. Un reclassement professionnel est à considérer lorsqu'il s'agit de maladies professionnelles, comme la maladie des vibrations (Aleksic *et al.*, 2006). Il convient d'abord de renoncer à ou de remplacer, dans la mesure du possible, les médicaments ayant des effets vasoconstricteurs susceptibles

d'induire ou de favoriser le vasospasme. En pratique, il s'agit essentiellement de certains antimigraineux (surtout les dérivés de l'ergot de seigle, certains triptans) et de bêtabloquants, beaucoup plus rarement des cytotolytiques, comme la bléomycine par exemple (Emre et al., 2005).

Traitements pharmacologiques

Le large éventail thérapeutique disponible reflète l'absence de médicaments réellement efficaces et bien tolérés (Priollet, 1998 ; Herrick, 2005).

Vasodilatateurs

Les anticalciques, parmi lesquels la nifédipine est le chef de file, dominant largement la scène dans le traitement des acrosyndromes vasospastiques (Thompson et Pope, 2005). Les essais cliniques concernent essentiellement le phénomène de Raynaud. Il existe également des études rapportant l'efficacité des anticalciques dans les troubles visuels vasospastiques provoqués par un test au froid (Gasser et Flammer, 1990). La nifédipine est l'anticalcique dont l'efficacité est la mieux documentée. Son usage est malheureusement limité par des effets secondaires, relativement fréquents chez le sujet jeune, comme l'hypotension et les céphalées.

Du fait de la nature vasospastique du glaucome à basse tension, la nifédipine représente également pour certains une approche thérapeutique prometteuse dans cette maladie (Emre et al., 2005). Il faut toutefois être attentif au fait que leur effet hypotenseur pourrait avoir une action négative sur la perfusion du nerf optique.

Prostaglandines

L'iloprost, un analogue de la prostaglandine I₂, est une puissante prostaglandine vasodilatatrice de synthèse dont l'efficacité en courtes cures a été démontrée dans les phénomènes de Raynaud sévères compliqués de lésions trophiques, notamment dans la sclérodermie (Wigley et al., 1994). Ses inconvénients sont une administration intraveineuse et une faible marge thérapeutique, nécessitant un monitoring hospitalier. Les prostaglandines orales sont inefficaces (Wigley et al., 1998). L'efficacité d'autres vasodilatateurs comme le naftidrofuryl, le buflomédil ou la pentoxyphilline est controversée.

Inhibiteurs de la phosphodiesterase

Efficaces dans d'autres maladies vasculaires, comme les troubles érectiles et l'hypertension artérielle pulmonaire, ils présentent un intérêt potentiel et sont à l'essai (Gore et Silver, 2005 ; Caglayan et al., 2006).

Inhibiteurs de l'enzyme de conversion

Une amélioration, controversée, a été rapportée avec certains inhibiteurs de l'enzyme de conversion qui pourraient améliorer la perfusion périphérique par le jeu des kinines (Janini et al., 1988). Les antagonistes de l'angiotensine II pourraient également s'avérer efficaces (Dziadzio et al., 1999).

Antiplaquettaires

Les médicaments antiplaquettaires, comme la ticlopidine, n'ont pas pu démontrer d'efficacité clinique (Destors et al., 1986).

Antagonistes de l'endothéline

La mise en évidence de taux augmentés d'endothéline dans plusieurs affections vasospastiques (Zamora et al., 1990 ; Gass et al., 1997 ; Emre et al., 2005) ouvre, avec des inhibiteurs de l'endothéline comme le bosentan, de nouvelles perspectives thérapeutiques intéressantes (Boin et Wigley, 2005).

Oestrogènes

Les maladies vasospastiques sont prédominantes chez la femme. La fonction endothéliale étant, entre autres, influencée par les taux d'oestrogènes, il a été suggéré qu'un traitement oestrogénique puisse avoir un effet vasodilatateur par la voie du NO (Generini et al., 2005).

Autres

L'indication pour un traitement chirurgical reste exceptionnelle. La sympathectomie thoracique est en général peu efficace (Boin et Wigley, 2005) et ne devrait être envisagée que dans certains acrosyndromes sévères et réfractaires au traitement médical (Priollet, 1998).

Une prise en charge psychologique, comme le *biofeedback*, a été proposée avec un certain succès dans le traitement du phénomène de Raynaud ; elle peut représenter un complément thérapeutique utile dans certains cas (Coffman, 1991 ; Kranitz et Lehrer, 2004).

L'association entre certaines maladies à caractère vasospastique très différentes est indéniable, ce qui soutient fortement le concept d'un syndrome vasospastique. Cliniquement, ce dernier peut se manifester sous des formes très variées et dans certains territoires préférentiels. Par conséquent, il existe une certaine logique à ce que leur traitement converge vers une même classe thérapeutique, en l'occurrence, les anticalciques actuellement.

À RETENIR

- ✓ Le phénomène de Raynaud est le vasospasme périphérique le plus répandu et le plus anciennement décrit, provoquant une ischémie transitoire des extrémités induite par le froid ou le stress.
- ✓ D'autres manifestations vasospastiques peuvent également se produire dans d'autres territoires, comme la migraine et l'angor de Prinzmetal.
- ✓ Une origine vasospastique a également été incriminée dans certaines affections oculaires comme le glaucome à basse pression.
- ✓ La capillaroscopie péri-unguéal permet de dépister avec une bonne performance les phénomènes de Raynaud secondaires à une maladie sous-jacente, principalement à une collagénose de type CREST (Calcinosis cutis, Raynaud phenomenon, Esophageal dysmotility, Sclerodactyly, and Telangiectasia) ou sclérodermie.
- ✓ En dehors d'une protection optimale contre le froid, le traitement demeure fondé sur les anticalciques. Les inhibiteurs de l'angiotensine II semblent également efficaces. Les inhibiteurs de la phosphodiesterase et de l'endothéline ne sont encore réservés qu'aux phénomènes de Raynaud secondaires, réfractaires aux autres traitements.

BIBLIOGRAPHIE

- Abdul-Hussien H., Soekhoe R.G., Weber E. *et al.* (2007). Collagen degradation in the abdominal aneurysm: a conspiracy of matrix metalloproteinase and cysteine collagenases. *Am J Pathol*, 170 : 809-817.
- Alard J.E., Dueymes M., Youinou P. *et al.* (2008). HSP60 and Anti-HSP60 Antibodies in Vasculitis : They are Two of a Kind. *Clin Rev Allergy Immunol*.
- Aleksic M., Heckenkamp J., Gawenda M. *et al.* (2006). Occupation-related vascular disorders of the upper extremity--two case reports. *Angiology*, 57 : 107-114.
- Alhenc-Gelas M., Aiach M. et de Moerloose P. (2001). Venous thromboembolic disease : risk factors and laboratory investigation. *Semin Vasc Med*, 1 : 81-88.
- Aloulou I., Varlet-Marie E., Mercier J. *et al.* (2006). The hemorheological aspects of the metabolic syndrome are a combination of separate effects of insulin resistance, hyperinsulinemia and adiposity. *Clin Hemorheol Microcirc*, 35 : 113-119.
- Amick A. et Caplan L.R. (2007). Transient monocular visual loss. *Compr Ophthalmol Update*, 8 : 91-98 ; discussion 99-100.
- Aristodemou P. et Stanford M. (2006). Therapy insight : The recognition and treatment of retinal manifestations of systemic vasculitis. *Nat Clin Pract Rheumatol*, 2 : 443-451.
- Arsene S., Delahousse B., Regina S. *et al.* (2005). Increased prevalence of factor V Leiden in patients with retinal vein occlusion and under 60 years of age. *Thromb Haemost*, 94 : 101-106.
- Atherosclerosis (2006). Atherosclerosis : its cause and its prevention. *Am J Cardiol*, 98 : 1550-1555.
- Ayada K., Yokota K., Kobayashi K. *et al.* (2007). Chronic infections and atherosclerosis. *Ann N Y Acad Sci*, 1108 : 594-602.
- Barrowcliffe T.W., Cattaneo M., Podda G.M. *et al.* (2006). New approaches for measuring coagulation. *Haemophilia*, 12 Suppl 3 : 76-81.
- Baskurt O.K., Edremittioğlu M. et Temiz A. (1995). Effect of erythrocyte deformability on myocardial hematocrit gradient. *Am J Physiol*, 268 : H260-264.
- Beauvillain C., Delneste Y., Renier G. *et al.* (2008). Antineutrophil Cytoplasmic Autoantibodies : How Should the Biologist Manage Them ? *Clin Rev Allergy Immunol*.
- Behrman S. (1971). Ophthalmoscope as viscosimeter. *Br Med J*, 2 : 399.
- Benzaquen B.S., Cohen V. et Eisenberg M.J. (2001). Effects of cocaine on the coronary arteries. *Am Heart J*, 142 : 402-410.
- Boin F. et Wigley F.M. (2005). Understanding, assessing and treating Raynaud's phenomenon. *Curr Opin Rheumatol*, 17 : 752-760.
- Bolokadze N., Lobjanidze I., Momtselidze N. *et al.* (2006). Comparison of erythrocyte aggregability changes during ischemic and hemorrhagic stroke. *Clin Hemorheol Microcirc*, 35 : 265-267.
- Bonaa K.H., Njolstad I., Ueland P.M. *et al.* (2006). Homocysteine lowering and cardiovascular events after acute myocardial infarction. *N Engl J Med*, 354 : 1578-1588.
- Bongard O. et Bounameaux H. (1991). Severe iatrogenic ergotism : incidence and clinical importance. *Vasa*, 20 : 153-156.
- Bongard O. et Bounameaux H. (1992). [Definition and classification of vascular acro-syndromes]. *Rev Med Suisse Romande*, 112 : 397-399.
- Bongard O. et Bounameaux H. (1993). Clinical investigation of skin microcirculation. *Dermatology*, 186 : 6-11.
- Braunersreuther V., Mach F. et Steffens S. (2007). The specific role of chemokines in atherosclerosis. *Thromb Haemost*, 97 : 714-721.
- Brunner R., Widder R.A., Walter P. *et al.* (2000). Influence of membrane differential filtration on the natural course of age-related macular degeneration : a randomized trial. *Retina*, 20 : 483-491.
- Caglayan E., Huntgeburth M., Karasch T. *et al.* (2006). Phosphodiesterase type 5 inhibition is a novel therapeutic option in Raynaud disease. *Arch Intern Med*, 166 : 231-233.
- Calamia K.T. et Balabanova M. (2004). Vasculitis in systemic lupus erythematosus. *Clin Dermatol*, 22 : 148-156.
- Carter S.A., Dean E. et Kroeger E.A. (1988). Apparent finger systolic pressures during cooling in patients with Raynaud's syndrome. *Circulation*, 77 : 988-996.
- Castellino F.J. et Ploplis V.A. (2005). Structure and function of the plasminogen/plasmin system. *Thromb Haemost*, 93 : 647-654.
- Castro R., Rivera I., Blom H.J. *et al.* (2006). Homocysteine metabolism, hyperhomocysteinemia and vascular disease : an overview. *J Inher Metab Dis*, 29 : 3-20.
- Chabanel A., Glacet-Bernard A., Lelong F. *et al.* (1990). Increased red blood cell aggregation in retinal vein occlusion. *Br J Haematol*, 75 : 127-131.
- Chabanel A., Slama G. et Samama M. (1991). Agrégation érythrocytaire en pathologie vasculaire : influence de l'hypertension. *J Mal Vas*, 16 : 271-274.
- Chun Y.S., Park S.J., Park I.K. *et al.* (2001). The clinical and ocular manifestations of Takayasu arteritis. *Retina*, 21 : 132-140.
- Chung M.S., Gong H.S. et Baek G.H. (2000). Raynaud's phenomenon in idiopathic carpal tunnel syndrome : postoperative alteration in its prevalence. *J Bone Joint Surg Br*, 82 : 818-819.
- Cid M.C., Hoffman M.P., Hernandez-Rodriguez J. *et al.* (2006). Association between increased CCL2 (MCP-1) expression in lesions and persistence of disease activity in giant-cell arteritis. *Rheumatology (Oxford)*, 45 : 1356-1363.
- Coffman J.D. (1991). Raynaud's phenomenon. An update. *Hypertension*, 17 : 593-602.
- Coll B., Parra S., Alonso-Villaverde C. *et al.* (2007). The role of immunity and inflammation in the progression of atherosclerosis in patients with HIV infection. *Stroke*, 38 : 2477-2484.
- Cooper M.E., Bonnet F., Oldfield M. *et al.* (2001). Mechanisms of diabetic vasculopathy : an overview. *Am J Hypertens*, 14 : 475-486.
- Coscas G. et Dhemy P. (1978). Occlusions veineuses rétiniennees. *Rapport de la Société française d'ophtalmologie, Masson éd., Paris*.
- Creutzig A., Hiller S., Appiah R. *et al.* (1997). Nailfold capillaroscopy and laser Doppler fluxmetry for evaluation of Raynaud's phenomenon : how valid is the local cooling test ? *Vasa*, 26 : 205-209.
- Csemek E., Moosig F. et Gross W.L. (2008). Pathways to ANCA Production : From Differentiation of Dendritic Cells by Proteinase 3 to B Lymphocyte Maturation in Wegener's Granuloma. *Clin Rev Allergy Immunol*.
- Dahlback B. (2005). Blood coagulation and its regulation by anticoagulant pathways : genetic pathogenesis of bleeding and thrombotic diseases. *J Intern Med*, 257 : 209-223.
- Dasgupta B. et Hassan N. (2007). Giant cell arteritis : recent advances and guidelines for management. *Clin Exp Rheumatol*, 25 : S62-65.
- Daub K., Lindemann S., Langer H. *et al.* (2007). The evil in atherosclerosis : adherent platelets induce foam cell formation. *Semin Thromb Hemost*, 33 : 173-178.
- de Moerloose P., Boehlen F., Reber G. *et al.* (1997). Prevalence of anticardiolipin and antinuclear antibodies in an elderly hospitalized population and mortality after a 6-year follow-up. *Age Ageing*, 26 : 319-320.
- de Moerloose P. et Boehlen F. (2007). Inherited thrombophilia in arterial diseases : a selective review. *Semin Haematol* : In press.
- De Salles A.A. (1987). Cerebral vasospasm. *Arq Neuropsiquiatr*, 45 : 329-338.
- Del Prete G., De Carli M., Lammell R.M. *et al.* (1995). Th1 and Th2 T-helper cells exert opposite regulatory effects on procoagulant activity and tissue factor production by human monocytes. *Blood*, 86 : 250-257.
- den Heijer M., Willems H.P., Blom H.J. *et al.* (2007). Homocysteine lowering by B vitamins and the secondary prevention of deep vein thrombosis and pulmonary embolism : A randomized, placebo-controlled, double-blind trial. *Blood*, 109 : 139-144.
- Desmouliere A., Geinoz A., Gabbiani F. *et al.* (1993). Transforming growth factor-beta 1 induces alpha-smooth muscle actin expression in granulation tissue myofibroblasts and in quiescent and growing cultured fibroblasts. *J Cell Biol*, 122 : 103-111.
- Destors J.M., Gauthier E., Lelong S. *et al.* (1986). Failure of a pure anti-platelet drug to decrease the number of attacks more than placebo in patients with Raynaud's phenomenon. *Angiology*, 37 : 565-569.
- Dong J.F., Moake J.L., Bernardo A. *et al.* (2003). ADAMTS-13 metalloprotease interacts with the endothelial cell-derived ultra-large von Willebrand factor. *J Biol Chem*, 278 : 29633-29639.
- Dzadzio M., Denton C.P., Smith R. *et al.* (1999). Losartan therapy for Raynaud's phenomenon and scleroderma : clinical and biochemical findings in a fifteen-week, randomized, parallel-group, controlled trial. *Arthritis Rheum*, 42 : 2646-2655.
- Edwards M.S., Wilson D.B., Craven T.E. *et al.* (2005). Associations between retinal microvascular abnormalities and declining renal function in the elderly population : the Cardiovascular Health Study. *Am J Kidney Dis*, 46 : 214-224.
- Eilertsen K.E. et Osterud B. (2005). The role of blood cells and their microparticles in blood coagulation. *Biochem Soc Trans*, 33 : 418-422.
- Emre M., Orgul S., Haufschild T. *et al.* (2005). Increased plasma endothelin-1 levels in patients with progressive open angle glaucoma. *Br J Ophthalmol*, 89 : 60-63.
- Fagrell B. (1984). Microcirculation of the skin. In : Mortillaro A.N. (ed) : *The physiology and pharmacology of the microcirculation* Academic Press, New York, Florida : 133.
- Falk R.J. et Hoffman G.S. (2007). Controversies in small vessel vasculitis-comparing the rheumatology and nephrology views. *Curr Opin Rheumatol*, 19 : 1-9.
- Feher G., Koltai K., Kesmarky G. *et al.* (2006). Hemorheological parameters and aging. *Clin Hemorheol Microcirc*, 35 : 89-98.
- Forrester J.S. et Libby P. (2007). The inflammation hypothesis and its potential relevance to statin therapy. *Am J Cardiol*, 99 : 732-738.
- Foulds W.S. (1987). 50th Bowman lecture. "Blood is thicker than water". Some haemorheological aspects of ocular disease. *Eye*, 1 (Pt 3) : 343-363.
- Fries J.F., Hunder G.G., Bloch D.A. *et al.* (1990). The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of vasculitis. Summary. *Arthritis Rheum*, 33 : 1135-1136.
- Furie B. et Furie B.C. (2005). Thrombus formation in vivo. *J Clin Invest*, 115 : 3355-3362.
- Gass A., Flammer J., Linder L. *et al.* (1997). Inverse correlation between endothelin-1-induced peripheral microvascular vasoconstriction and blood pressure in glaucoma patients. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 235 : 634-638.
- Gasser P. et Flammer J. (1987). Influence of vasospasm on visual function. *Doc Ophthalmol*, 66 : 3-18.
- Gasser P. et Flammer J. (1990). Short- and long-term effect of nifedipine on the visual field in patients with presumed vasospasm. *J Int Med Res*, 18 : 334-339.
- Gasser P., Flammer J., Guthauser U. *et al.* (1990). Do vasospasms provoke ocular diseases ? *Angiology*, 41 : 213-220.
- Gasser P., Affolter H. et Schuppisser J.P. (1991). The role of nailbed vasospasm in Crohn's disease. *Int J Colorectal Dis*, 6 : 147-151.
- Gasser P. et Flammer J. (1991). Blood-cell velocity in the nailfold capillaries of patients with normal-tension and high-tension glaucoma. *Am J Ophthalmol*, 111 : 585-588.

- Gasser P. et Meienberg O. (1991). Finger microcirculation in classical migraine. A video-microscopic study of nailfold capillaries. *Eur Neurol*, 31 : 168-171.
- Gedalia A. (2007). Kawasaki disease : 40 years after the original report. *Curr Rheumatol Rep*, 9 : 336-341.
- Generini S., Seibold J.R. et Matucci-Cerinic M. (2005). Estrogens and neuropeptides in Raynaud's phenomenon. *Rheum Dis Clin North Am*, 31 : 177-186, x-xi.
- Giovagnorio F., Quaranta L., Fazio V. et al. (1994). [Color Doppler echography of the orbit. Its normal aspects and pathological conditions with vascular involvement]. *Radiol Med (Torino)*, 88 : 588-593.
- Glacet-Bernard A., Chabanel A., Coscas G. et al. (1990). Élévation de l'agrégation érythrocytaire au cours des occlusions veineuses rétinienne. *J Fr Ophthalmol*, 13 : 500-505.
- Glacet-Bernard A., Chabanel A., Lelong F. et al. (1994a). Elevated erythrocyte aggregation in patients with central retinal vein occlusion and without conventional risk factors. *Ophthalmology*, 101 : 1483-1487.
- Glacet-Bernard A., Coscas G., Chabanel A. et al. (1994b). A randomized, double-masked study on the treatment of retinal vein occlusion with troxerutin. *Am J Ophthalmol*, 118 : 421-429.
- Glacet-Bernard A., Zourani A., Milhoub M. et al. (2001). Effect of isovolemic hemodilution in central retinal vein occlusion. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 239 : 909-914.
- Gore J. et Silver R. (2005). Oral sildenafil for the treatment of Raynaud's phenomenon and digital ulcers secondary to systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*, 64 : 1387.
- Gotsman I., Gupta R. et Lichtman A.H. (2007). The influence of the regulatory T lymphocytes on atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 27 : 2493-2495.
- Grieshaber M.C. et Flammer J. (2005). Blood flow in glaucoma. *Curr Opin Ophthalmol*, 16 : 79-83.
- Guillevin L., Mahr A., Callard P. et al. (2005). Hepatitis B virus-associated polyarteritis nodosa : clinical characteristics, outcome, and impact of treatment in 115 patients. *Medicine (Baltimore)*, 84 : 313-322.
- Guillevin L. et Dornier T. (2007). Vasculitis : mechanisms involved and clinical manifestations. *Arthritis Res Ther*, 9 Suppl 2 : S9.
- Gumus K., Kadayifcilar S., Eldem B. et al. (2006). Is elevated level of soluble endothelial protein C receptor a new risk factor for retinal vein occlusion ? *Clin Experiment Ophthalmol*, 34 : 305-311.
- Hadi H.A., Carr C.S. et al Suwaidi J. (2005). Endothelial dysfunction : cardiovascular risk factors, therapy, and outcome. *Vasc Health Risk Manag*, 1 : 183-198.
- Hahn M., Klyszcz T., Junger M. et al. (1995). Local cold exposure test as therapy control in patients with Raynaud's phenomenon : comparison between laser Doppler fluxmetry and simultaneous red blood cell velocity measurements in nailfold capillaries. *Br J Dermatol*, 133 : 704-709.
- Hamard P., Hamard H. et Dufaux J. (1992). Hémorhéologie dans la neuropathie glaucomeuse. *Bull Soc Belge Ophthalmol*, 244 : 17-25.
- Hansson G.K. (2005). Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med*, 352 : 1685-1695.
- Hansson G.K., Robertson A.K. et Soderberg-Naucler C. (2006). Inflammation and atherosclerosis. *Annu Rev Pathol*, 1 : 297-329.
- Hao H., Gabbiani G., Camenzind E. et al. (2006). Phenotypic modulation of intima and media smooth muscle cells in fatal cases of coronary artery lesion. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 26 : 326-332.
- Hartwig J.H. (2006). The platelet : form and function. *Semin Hematol*, 43 : S94-100.
- Haubitz M. (2007). ANCA-associated vasculitis : diagnosis, clinical characteristics and treatment. *Vasa*, 36 : 81-89.
- Haufschild T., Prunte C., Messerli J. et al. (2004). Increased endothelin-1 plasma level in young adults with retinal vascular occlusive diseases. *Klin Monatsbl Augenheilkd*, 221 : 357-359.
- Heemskerk J.W., Kuijpers M.J., Munnix I.C. et al. (2005). Platelet collagen receptors and coagulation. A characteristic platelet response as possible target for antithrombotic treatment. *Trends Cardiovasc Med*, 15 : 86-92.
- Heeneman S., Cleutjens J.P., Faber B.C. et al. (2003). The dynamic extracellular matrix : intervention strategies during heart failure and atherosclerosis. *J Pathol*, 200 : 516-525.
- Helderman F., Segers D., de Crom R. et al. (2007). Effect of shear stress on vascular inflammation and plaque development. *Curr Opin Lipidol*, 18 : 527-533.
- Hemker H.C., Giesen P., Al Dieri R. et al. (2003). Calibrated automated thrombin generation measurement in clotting plasma. *Pathophysiol Haemost Thromb*, 33 : 4-15.
- Herrick A.L. (2005). Pathogenesis of Raynaud's phenomenon. *Rheumatology (Oxford)*, 44 : 587-596.
- Hinz B., Phan S.H., Thannickal V.J. et al. (2007). The myofibroblast : one function, multiple origins. *Am J Pathol*, 170 : 1807-1816.
- Hunder G.G. (2006). The early history of giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica : first descriptions to 1970. *Mayo Clin Proc*, 81 : 1071-1083.
- Ibanez B., Vilahur G. et Badimon J.J. (2007). Plaque progression and regression in atherothrombosis. *J Thromb Haemost*, 5 Suppl 1 : 292-299.
- Intaglietta M. (1988). Arteriolar vasomotion : normal physiological activity or defense mechanism ? *Diabète et métabolisme* : 489-494.
- Isenberg D.A. (2006). B cell targeted therapies in autoimmune diseases. *J Rheumatol Suppl*, 77 : 24-28.
- Janini S.D., Scott D.G., Coppock J.S. et al. (1988). Enalapril in Raynaud's phenomenon. *J Clin Pharm Ther*, 13 : 145-150.
- Janssen M.C., den Heijer M., Cruysberg J.R. et al. (2005). Retinal vein occlusion : a form of venous thrombosis or a complication of atherosclerosis ? A meta-analysis of thrombophilic factors. *Thromb Haemost*, 93 : 1021-1026.
- Jennette J.C., Falk R.J., Andrassy K. et al. (1994). Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an international consensus conference. *Arthritis Rheum*, 37 : 187-192.
- Jennette J.C. et Falk R.J. (2007a). Nosology of primary vasculitis. *Curr Opin Rheumatol*, 19 : 10-16.
- Jennette J.C. et Falk R.J. (2007b). The role of pathology in the diagnosis of systemic vasculitis. *Clin Exp Rheumatol*, 25 : S52-56.
- Johnson J.L. (2007). Matrix metalloproteinases : influence on smooth muscle cells and atherosclerotic plaque stability. *Expert Rev Cardiovasc Ther*, 5 : 265-282.
- Johnson R.J., Rodriguez-Iturbe B., Schreiner G.F. et al. (2002). Hypertension : a microvascular and tubulointerstitial disease. *J Hypertens Suppl*, 20 : S1-7.
- Kalant H. (2001). The pharmacology and toxicology of "ecstasy" (MDMA) and related drugs. *Cmaj*, 165 : 917-928.
- Kallenberg C.G., Heeringa P. et Stegeman C.A. (2006). Mechanisms of Disease : pathogenesis and treatment of ANCA-associated vasculitides. *Nat Clin Pract Rheumatol*, 2 : 661-670.
- Kallenberg C.G. (2007). Antineutrophil cytoplasmic autoantibody-associated small-vessel vasculitis. *Curr Opin Rheumatol*, 19 : 17-24.
- Kannel W.B. (2000). The Framingham Study : ITS 50-year legacy and future promise. *J Atheroscler Thromb*, 6 : 60-66.
- Keller K.B. et Lemberg L. (2004). Prinzmetal's angina. *Am J Crit Care*, 13 : 350-354.
- Kesler A., Yatziv Y., Shapira I. et al. (2006). Increased red blood cell aggregation in patients with idiopathic intracranial hypertension. A hitherto unexplored pathophysiological pathway. *Thromb Haemost*, 96 : 483-487.
- Kim A., Dadgostar H., Holland G.N. et al. (2006). Hemorheologic abnormalities associated with HIV infection : altered erythrocyte aggregation and deformability. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 47 : 3927-3932.
- Kirkland G.S., Savige J., Wilson D. et al. (1997). Classical polyarteritis nodosa and microscopic polyarteritis with medium vessel involvement—a comparison of the clinical and laboratory features. *Clin Nephrol*, 47 : 176-180.
- Konstantinova E., Ivanova L., Tolstaya T. et al. (2006). Rheological properties of blood and parameters of platelets aggregation in arterial hypertension. *Clin Hemorheol Microcirc*, 35 : 135-138.
- Koren-Michowitz M., Eting E., Rahimi-Levene N. et al. (2005). Protein Z levels and central retinal vein or artery occlusion. *Eur J Haematol*, 75 : 401-405.
- Kovanen P.T. (2007). Mast cells and degradation of pericellular and extracellular matrices : potential contributions to erosion, rupture and intraplaque haemorrhage of atherosclerotic plaques. *Biochem Soc Trans*, 35 : 857-861.
- Krahenbuhl B., Nielsen S.L. et Lassen N.A. (1977). Closure of digital arteries in high vascular tone states as demonstrated by measurement of systolic blood pressure in the fingers. *Scand J Clin Lab Invest*, 37 : 71-76.
- Kralisch S., Sommer G., Stangl V. et al. (2007). Secretory products from human adipocytes impair endothelial function via nuclear factor kappaB. *Atherosclerosis*.
- Kranitz L. et Lehrer P. (2004). Biofeedback applications in the treatment of cardiovascular diseases. *Cardiol Rev*, 12 : 177-181.
- Kuiper J., van Puijvelde G.H., van Wanrooij E.J. et al. (2007). Immunomodulation of the inflammatory response in atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol*, 18 : 521-526.
- Le N.A. et Walter M.F. (2007). The role of hypertriglyceridemia in atherosclerosis. *Curr Atheroscler Rep*, 9 : 110-115.
- Lee S.W., Kwon O.J., Park M.C. et al. (2007). HLA alleles in Korean patients with Takayasu arteritis. *Clin Exp Rheumatol*, 25 : S18-22.
- Lefford F. et Edwards J.C. (1986). Nailfold capillary microscopy in connective tissue disease : a quantitative morphological analysis. *Ann Rheum Dis*, 45 : 741-749.
- Leurs J. et Hendriks D. (2005). Carboxypeptidase U (TAFII) : a metalloproteinase with a distinct role in haemostasis and a possible risk factor for thrombotic disease. *Thromb Haemost*, 94 : 471-487.
- Levine J.B. et Lukawski-Trubish D. (1995). Extraintestinal considerations in inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin North Am*, 24 : 633-646.
- Li H. et Sun B. (2007). Toll-like receptor 4 in atherosclerosis. *J Cell Mol Med*, 11 : 88-95.
- Lindemann S., Kramer B., Daub K. et al. (2007). Molecular pathways used by platelets to initiate and accelerate atherogenesis. *Curr Opin Lipidol*, 18 : 566-573.
- Liu-Deryke X. et Rhoney D.H. (2006). Cerebral vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage : an overview of pharmacologic management. *Pharmacotherapy*, 26 : 182-203.
- Liu J., Sukhova G.K., Sun J.S. et al. (2004). Lysosomal cysteine proteases in atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 24 : 1359-1366.
- Lonn E., Yusuf S., Arnold M.J. et al. (2006). Homocysteine lowering with folic acid and B vitamins in vascular disease. *N Engl J Med*, 354 : 1567-1577.
- Mahler F., Saner H.E., Annaheim M. et al. (1986). Examination of erythrocyte flow velocity in patients with Raynaud's syndrome by mean of local cold exposure test. In : Mahler F., Messmer K. et Hammersen F. (eds). *Progress in Applied Microcirculation*. Karger, Basel, vol 11 : 47.
- Mann K.G., Brummel-Ziedins K., Orfeo T. et al. (2006). Models of blood coagulation. *Blood Cells Mol Dis*, 36 : 108-117.
- Margolis R., Kosmorsky G.S., Lowder C.Y. et al. (2007). Conjunctival involvement in Churg-Strauss syndrome. *Ocul Immunol Inflamm*, 15 : 113-115.
- Martins e Silva J. et Saldanha C. (2006). Arterial endothelium and atherothrombogenesis. I – Intact endothelium in vascular and blood homeostasis. *Rev Port Cardiol*, 25 : 1061-1083.
- Mausolf F.A. et Mensher J.H. (1973). Experimental hyperviscosity retinopathy : preliminary report. *Ann Ophthalmol*, 5 : 205-209.

- McGimpsey S.J., Woodside J.V., Bamford L. *et al.* (2005). Retinal vein occlusion, homocysteine, and methylene tetrahydrofolate reductase genotype. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 46 : 4712-4716.
- McGrath M.A., Wechsler F., Hunyor A.B. *et al.* (1978). Systemic factors contributory to retinal vein occlusion. *Arch Intern Med*, 138 : 216-220.
- Meschengieser S.S. (2005). Retinal vein occlusion : a venous complication in an "arterial" patient ζ *Thromb Haemost*, 93 : 1013.
- Michel J. (1878). Ueber die anatomischen Ursachen von Veraenderungen des Augenhintergrundes bei einigen Allgemeinerkrankungen. *Dtsch Arch Klin Med*, 22 : 339-345.
- Miller D.T., Ridker P.M., Libby P. *et al.* (2007). Atherosclerosis : the path from genomics to therapeutics. *J Am Coll Cardiol*, 49 : 1589-1599.
- Miyakis S., Lockshin M.D., Atsumi T. *et al.* (2006). International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost*, 4 : 295-306.
- Moller D.E. et Kaufman K.D. (2005). Metabolic syndrome : a clinical and molecular perspective. *Annu Rev Med*, 56 : 45-62.
- Monroe D.M. et Hoffman M. (2006). What does it take to make the perfect clot ζ *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 26 : 41-48.
- Nag T.C. et Wadhwa S. (2006). Vascular changes of the retina and choroid in systemic lupus erythematosus : pathology and pathogenesis. *Curr Neurovasc Res*, 3 : 159-168.
- Najarian R.M., Sullivan L.M., Kannel W.B. *et al.* (2006). Metabolic syndrome compared with type 2 diabetes mellitus as a risk factor for stroke : the Framingham Offspring Study. *Arch Intern Med*, 166 : 106-111.
- Nilsson G.E., Tenland T. et Oberg P.A. (1980). Evaluation of a laser Doppler flowmeter for measurement of tissue blood flow. *IEEE Trans Biomed Eng*, 27 : 597-604.
- Nose M. (2007). A proposal concept of a polygene network in systemic vasculitis : lessons from MRL mouse models. *Allergol Int*, 56 : 79-86.
- Olson J.L. (2003). Hyaline arteriosclerosis : new meaning for an old lesion. *Kidney Int*, 63 : 1162-1163.
- Ozaki S. (2007). ANCA-associated vasculitis : diagnostic and therapeutic strategy. *Allergol Int*, 56 : 87-96.
- Pagnoux C., Guilpain P. et Guillevin L. (2007). Churg-Strauss syndrome. *Curr Opin Rheumatol*, 19 : 25-32.
- Pakrou N., Selva D. et Leibovitch I. (2006). Wegener's granulomatosis : ophthalmic manifestations and management. *Semin Arthritis Rheum*, 35 : 284-292.
- Palmowski-Wolfe A.M., Denninger E., Geisel J. *et al.* (2007). Antiphospholipid antibodies in ocular arterial and venous occlusive disease. *Ophthalmologica*, 221 : 41-46.
- Paraskevas K.I., Boumpas D.T., Vrentzos G.E. *et al.* (2007). Oral and ocular/orbital manifestations of temporal arteritis : a disease with deceptive clinical symptoms and devastating consequences. *Clin Rheumatol*, 26 : 1044-1048.
- Pathak A., Zhao R., Monroe D.M. *et al.* (2006). Thrombin generation in vascular tissue. *J Thromb Haemost*, 4 : 60-67.
- Pedersen B., Holscher T., Sato Y. *et al.* (2005). A balance between tissue factor and tissue factor pathway inhibitor is required for embryonic development and hemostasis in adult mice. *Blood*, 105 : 2777-2782.
- Peduzzi M., Codeluppi L., Poggi M. *et al.* (1983). Abnormal blood viscosity and erythrocyte deformability in retinal vein occlusion [letter]. *Am J Ophthalmol*, 96 : 399-400.
- Pinna A., Carru C., Zinellu A. *et al.* (2006). Plasma homocysteine and cysteine levels in retinal vein occlusion. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 47 : 4067-4071.
- Priollet P. (1998). [Raynaud's phenomena : diagnostic and treatment study]. *Rev Prat*, 48 : 1659-1664.
- Rao R.M., Yang L., Garcia-Cardena G. *et al.* (2007). Endothelial-dependent mechanisms of leukocyte recruitment to the vascular wall. *Circ Res*, 101 : 234-247.
- Ring C.P., Pearson T.C., Sanders M.D. *et al.* (1976). Viscosity and retinal vein thrombosis. *Br J Ophthalmol*, 60 : 397-410.
- Riva C.E., Pourmaras C.J., Poitry-Yamate C.L. *et al.* (1990). Rhythmic changes in velocity, volume, and flow of blood in the optic nerve head tissue. *Microvasc Res*, 40 : 36-45.
- Ross R. et Glomset J.A. (1976a). The pathogenesis of atherosclerosis (second of two parts). *N Engl J Med*, 295 : 420-425.
- Ross R. et Glomset J.A. (1976b). The pathogenesis of atherosclerosis (first of two parts). *N Engl J Med*, 295 : 369-377.
- Ryan T.J. (1983). Cutaneous circulation. In : Goldsmith L.A. (ed) : *Biochemistry and physiology of the skin*. Oxford University Press, Oxford : 817.
- Saadoun D., Landau D.A., Calabrese L.H. *et al.* (2007). Hepatitis C-associated mixed cryoglobulinaemia : a crossroad between autoimmunity and lymphoproliferation. *Rheumatology (Oxford)*, 46 : 1234-1242.
- Sakihama H., Masunaga T., Yamashita K. *et al.* (2004). Stromal cell-derived factor-1 and CXCR4 interaction is critical for development of transplant arteriosclerosis. *Circulation*, 110 : 2924-2930.
- Salomon O., Moisseiev J., Vilganski T. *et al.* (2006). Role of five platelet membrane glycoprotein polymorphisms in branch retinal vein occlusion. *Blood Coagul Fibrinolysis*, 17 : 485-488.
- Saner H.E., Wurbel H., Gurtner H.P. *et al.* (1989). Increased peripheral vasoconstrictor reaction upon local cold in patients with coronary heart disease. *Int J Microcirc Clin Exp*, 8 : 127-134.
- Seko Y. (2007). Giant cell and Takayasu arteritis. *Curr Opin Rheumatol*, 19 : 39-43.
- Sofi F., Cesari F., Fedi S. *et al.* (2004). Protein Z : "light and shade" of a new thrombotic factor. *Clin Lab*, 50 : 647-652.
- Stary H.C., Chandler A.B., Glagov S. *et al.* (1994). A definition of initial, fatty streak, and intermediate lesions of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation*, 89 : 2462-2478.
- Stary H.C., Chandler A.B., Dinsmore R.E. *et al.* (1995). A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation*, 92 : 1355-1374.
- Stary H.C. (2000). Natural history and histological classification of atherosclerotic lesions : an update. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 20 : 1177-1178.
- Steffel J., Luscher T.F. et Tanner F.C. (2006). Tissue factor in cardiovascular diseases : molecular mechanisms and clinical implications. *Circulation*, 113 : 722-731.
- Stellos K. et Gawaz M. (2007). Platelets and stromal cell-derived factor-1 in progenitor cell recruitment. *Semin Thromb Hemost*, 33 : 159-164.
- Stoltz J. (1982). Les grands déterminants de la viscosité sanguine : étiologie des syndromes d'hyperviscosité. *Conv. Méd.*, 1 : 225-231.
- Stoltz J. (1990). Hémorhéologie et hémomécanique : les caractéristiques rhéologiques du sang. *Angéiologie*, 42 : 37-43.
- Sun H., Mohri M., Shimokawa H. *et al.* (2002). Coronary microvascular spasm causes myocardial ischemia in patients with vasospastic angina. *J Am Coll Cardiol*, 39 : 847-851.
- Szekanecz Z., Kerekes G., Der H. *et al.* (2007). Accelerated atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *Ann N Y Acad Sci*, 1108 : 349-358.
- Taniguchi M., Tsurikisawa N., Higashi N. *et al.* (2007). Treatment for Churg-Strauss syndrome : induction of remission and efficacy of intravenous immunoglobulin therapy. *Allergol Int*, 56 : 97-103.
- Tatarishvili J., Sordia T. et McHedlishvili G. (2006). Comparison of blood rheological changes in the microcirculation during experimental hemorrhagic and traumatic shock. *Clin Hemorheol Microcirc*, 35 : 217-221.
- Tedeschi A., Barate C., Minola E. *et al.* (2007). Cryoglobulinemia. *Blood Rev*, 21 : 183-200.
- Thompson A.E. et Pope J.E. (2005). Calcium channel blockers for primary Raynaud's phenomenon : a meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)*, 44 : 145-150.
- Trope G.E., Lowe G.D., McArdle B.M. *et al.* (1983). Abnormal blood viscosity and haemostasis in long-standing retinal vein occlusion. *Br J Ophthalmol*, 67 : 137-142.
- Turkcuoglu P., Isik A., Deniz N. *et al.* (2007). Central retinal artery occlusion in an ANCA negative Churg-Strauss syndrome patient. *Int Ophthalmol*, 27 : 369-371.
- van Amerongen M.J., Harmsen M.C., van Rooijen N. *et al.* (2007). Macrophage depletion impairs wound healing and increases left ventricular remodeling after myocardial injury in mice. *Am J Pathol*, 170 : 818-829.
- Van de Wouwer M., Collen D. et Conway E.M. (2004). Thrombomodulin-protein C-EPCR system : integrated to regulate coagulation and inflammation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 24 : 1374-1383.
- Virmani R., Koldogge F.D., Burke A.P. *et al.* (2005). Atherosclerotic plaque progression and vulnerability to rupture : angiogenesis as a source of intraplaque hemorrhage. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 25 : 2054-2061.
- Volger O.L., Fledderus J.O., Kisters N. *et al.* (2007). Distinctive expression of chemokines and transforming growth factor-beta signaling in human arterial endothelium during atherosclerosis. *Am J Pathol*, 171 : 326-337.
- Vossen C.Y. et Rosendaal F.R. (2006). Risk of arterial thrombosis in carriers of familial thrombophilia. *J Thromb Haemost*, 4 : 916-918.
- Voswinkel J., Mueller A., Kraemer J.A. *et al.* (2006). B lymphocyte maturation in Wegener's granulomatosis : a comparative analysis of VH genes from endonasal lesions. *Ann Rheum Dis*, 65 : 859-864.
- Watts R., Lane S., Hanslik T. *et al.* (2007). Development and validation of a consensus methodology for the classification of the ANCA-associated vasculitides and polyarteritis nodosa for epidemiological studies. *Ann Rheum Dis*, 66 : 222-227.
- Weger M., Renner W., Steinbrugger I. *et al.* (2005). Role of thrombophilic gene polymorphisms in branch retinal vein occlusion. *Ophthalmology*, 112 : 1910-1915.
- Wiek J., Schade M., Wiederholt M. *et al.* (1990). Haemorheological changes in patients with retinal vein occlusion after isovolaemic haemodilution. *Br J Ophthalmol*, 74 : 665-669.
- Wigley F.M., Wise R.A., Seibold J.R. *et al.* (1994). Intravenous iloprost infusion in patients with Raynaud phenomenon secondary to systemic sclerosis. A multicenter, placebo-controlled, double-blind study. *Ann Intern Med*, 120 : 199-206.
- Wigley F.M., Korn J.H., Csuka M.E. *et al.* (1998). Oral iloprost treatment in patients with Raynaud's phenomenon secondary to systemic sclerosis : a multicenter, placebo-controlled, double-blind study. *Arthritis Rheum*, 41 : 670-677.
- Williamson T.H. (1997). Central retinal vein occlusion : what's the story ζ *Br J Ophthalmol*, 81 : 698-704.
- Wong N.D. (2007). Metabolic syndrome : cardiovascular risk assessment and management. *Am J Cardiovasc Drugs*, 7 : 259-272.
- Zamora M.R., O'Brien R.F., Rutherford R.B. *et al.* (1990). Serum endothelin-1 concentrations and cold provocation in primary Raynaud's phenomenon. *Lancet*, 336 : 1144-1147.
- Zaninetti M., Stangos A.N., Abdo G. *et al.* (2005). Cavemous sinus thrombosis elicited by a central retinal vein venous stasis retinopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 243 : 834-836.

Page blanche

ISCHÉMIE ET ATTEINTE NEURONALE

I – NEUROTOXICITÉ

M.-N. Delyfer, J.-A. Sahel

On désigne par « neurotoxicité » la capacité de certaines molécules à provoquer des dommages durables sur le système nerveux ou sur son fonctionnement. Le glutamate, l'oxyde nitrique (NO) et les radicaux libres sont des molécules présentes de manière endogène dans le système nerveux et qui participent à son bon fonctionnement. En conditions pathologiques, l'augmentation de leur production peut néanmoins s'avérer délétère et être à l'origine de phénomènes de mort neuronale.

GLUTAMATE

Le glutamate est le principal neurotransmetteur exciteur du système nerveux central (SNC) et de la rétine (Hayashi, 1954 ; Fonnum, 1984). Il joue un rôle essentiel dans le développement et la synaptogenèse (McDonald et Johnston, 1990), la plasticité synaptique (Bliss et Collingridge, 1993) et dans la survenue de nombreuses affections neurodégénératives (Choi, 1987 ; Meldrum et Garthwaite, 1990).

Biosynthèse et métabolisme

La synthèse du glutamate se fait au niveau des terminaisons nerveuses à partir du glucose, via le cycle de Krebs et la transamination de l'alphacétoglutarate. Il peut également être synthétisé à partir de la glutamine produite par les cellules gliales puis transportée dans les neurones où elle est convertie en glutamate via l'activité de la glutaminase (fig. 7-1). Au niveau des terminaisons « glutamatergiques », le glutamate est stocké dans des vésicules présynaptiques, sa libération dans l'espace extracellulaire se fait par un processus d'exocytose calcium-dépendant. Enfin, le glutamate est soumis à un système d'inactivation par recapture neuronale et/ou gliale.

Libération

Le glutamate est le principal neurotransmetteur libéré par les photorécepteurs (Massey et Miller, 1987) et le long de la voie de transmission « verticale » de l'information dans la rétine (entre photorécepteurs, cellules bipolaires et ganglionnaires) (Ehinger et al., 1988 ; Marc et al., 1990 ; Van Haesendonck et Missotten, 1990 ; Kalloniatis et Fletcher, 1993 ; Yang et Yazulla, 1994 ; Jojich et Pourcho, 1996). Sa libération répond à un fonctionnement unique dans le SNC.

Au repos. — En conditions scotopiques, les segments externes des photorécepteurs présentent comme particularité d'avoir un potentiel membranaire de -30 mV (contrairement aux autres neurones du SNC ayant un potentiel membranaire de repos autour de -65 mV). Cette dépolarisation est secondaire à l'entrée constante de sodium par les canaux GMPc-dépendants, le GMPc étant produit en continu par la guanylate cyclase en condition d'obscurité : c'est le « courant d'obscurité » (fig. 7-2). Ce courant est associé à une libération continue de glutamate.

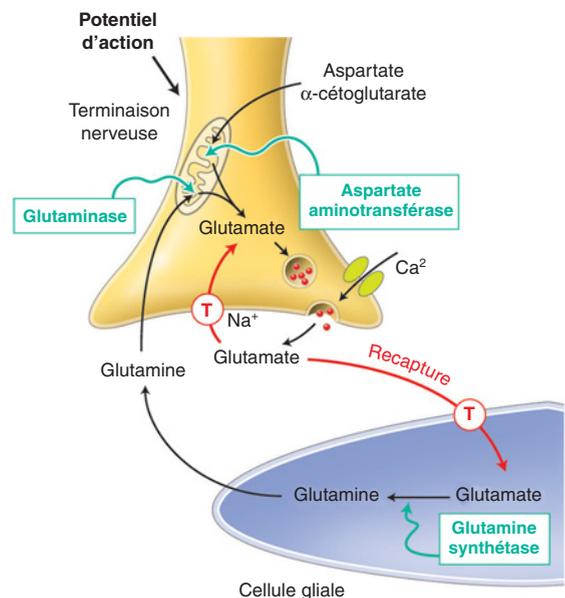


Fig. 7-1 – Métabolisme du glutamate. La synthèse du glutamate se fait au niveau des terminaisons nerveuses : soit via l'aspartate aminotransférase qui catalyse le transfert de la fonction amine de l'aspartate vers l'alphacétoglutarate qu'elle transforme en glutamate, soit via la glutaminase qui transforme la glutamine produite par les cellules gliales (sous l'action de la glutamine synthétase) en glutamate. Au niveau des terminaisons glutamatergiques, le glutamate est stocké dans des vésicules présynaptiques ; sa libération dans l'espace extracellulaire se fait par un processus d'exocytose calcium-dépendant. Enfin, le glutamate est soumis à un système d'inactivation par recapture neuronale et/ou gliale grâce à des transporteurs (T).

Inversement, en conditions photopiques. — L'activation du pigment photosensible des bâtonnets (ou des cônes) induit un changement de conformation de ce pigment (rhodopsine ou opsine) qui active la transducine (une protéine G), entraînant :

- une diminution du taux de GMPc par activation de la phosphodiesterase ;
- la fermeture des canaux GMPc-dépendants ;
- l'hyperpolarisation de la cellule photoréceptrice ;
- la diminution de la libération du glutamate dans la fente synaptique.

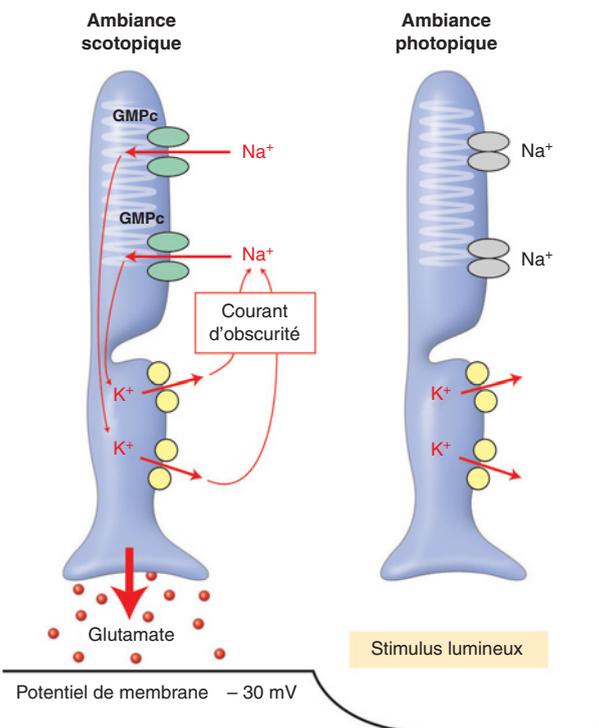


Fig. 7-2 – Potentiel de membrane du bâtonnet en condition de repos (obscurité) et de stimulation (lumière). À l'obscurité, il existe une entrée constante de sodium par les canaux GMPc-dépendants : c'est le courant d'obscurité ; le bâtonnet est dépolarisé et il existe une libération de glutamate. Lors du stimulus lumineux, il existe un changement de conformation de la rhodopsine qui active la transducine (protéine G), entraînant une diminution du taux de GMPc par activation de la phosphodiesterase, la fermeture des canaux GMPc-dépendants, l'hyperpolarisation de la cellule photoréceptrice et l'arrêt de la libération du glutamate.

Récepteurs

L'action du glutamate est consécutive à sa liaison avec un de ses nombreux récepteurs (fig. 7-3), classés en différentes catégories selon des bases pharmacologiques, biochimiques et électrophysiologiques (Monaghan et al., 1989 ; Nakanishi, 1992).

On distingue :

- les récepteurs ionotropiques classés, selon l'action préférentielle de différents agonistes, en :
 - type NMDA (fixant le glutamate ou le N-méthyl-D-aspartate, NMDA) ;
 - type non-NMDA ou AMPA/kainate (fixant le glutamate, l'acide alpha-amino-3-hydroxy-5-méthyl-4-isoxazole-propionique, ou AMPA, le kainate ou le quisqualate et pas le NMDA) ;
- les récepteurs métabotropiques (couplés à des protéines G).

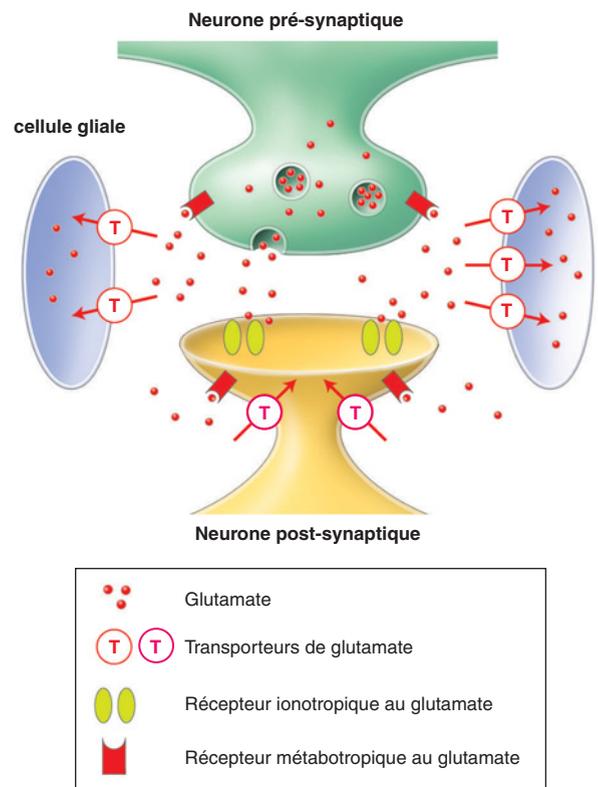


Fig. 7-3 – Récepteurs et transporteurs du glutamate. Le glutamate libéré dans la fente synaptique par le neurone présynaptique peut aller se fixer sur des récepteurs ionotropiques postsynaptiques (AMPA/kainate ou NMDA) ou encore des récepteurs métabotropiques (pré- ou postsynaptiques). La concentration en glutamate dans la fente synaptique est régulée par les transporteurs du glutamate neuronaux et surtout gliaux.

L'activation des récepteurs ionotropiques de type AMPA/kainate ouvre des canaux cationiques perméables au sodium (Na⁺) et au potassium (K⁺) mais non au calcium (Ca²⁺) (Mayer et Westbrook, 1987 ; Yang, 2004). Ainsi, la fixation du glutamate induit un courant entrant très rapide entraînant une dépolarisation postsynaptique. Ces récepteurs sont exprimés dans la rétine par les cellules bipolaires, ganglionnaires, horizontales et amacriennes (Yang, 2004).

L'activation des récepteurs ionotropiques de type NMDA ouvre également des canaux cationiques perméables au sodium (Na⁺) et au potassium (K⁺) mais également au calcium (Ca²⁺) aboutissant à un changement de conductance des cellules postsynaptiques mais, de part la perméabilité au calcium (Ca²⁺), selon une cinétique beaucoup plus progressive et prolongée. Ces récepteurs sont exprimés dans la rétine par les cellules ganglionnaires, horizontales et amacriennes (Yang, 2004).

Les récepteurs métabotropiques au glutamate sont des récepteurs à sept passages transmembranaires présentant comme particularité d'avoir le site de fixation du ligand (glutamate) au niveau du domaine aminoterminal (Conn et Pin, 1997). La fixation du glutamate à ces types de récepteurs induit une cascade enzymatique intracellulaire (Nestler et Duman, 1994). Ce type de récepteurs est très répandu dans le SNC : au niveau présynaptique, ils agissent comme des autorécepteurs permettant ainsi de moduler la libération de glutamate ; au niveau postsynaptique, ils ont des fonctions variées et peuvent, en particulier, influencer les courants générés par l'activation des récepteurs ionotropiques (Yang, 2004). Dans la rétine, ils sont présents sur tous les types de cellules neuronales (Yang, 2004).

Transporteurs

Si le glutamate est le principal neurotransmetteur excitateur dans le SNC, son action prolongée au niveau des récepteurs est à même de provoquer des lésions cellulaires par excito-toxicité (cf. *infra*). Après sa libération à partir des vésicules présynaptiques et l'activation des différents types de récepteurs glutamatergiques (ionotropiques et/ou métabotropiques), le glutamate doit donc être recapté (fig. 7-3). Les processus de recapture du glutamate mettent en jeu des transporteurs dépendant de la concentration en sodium extracellulaire. Ces transporteurs sont localisés au niveau présynaptique, au niveau postsynaptique et/ou sur la membrane des cellules gliales avoisinantes.

À ce jour, cinq sous-types de transporteurs ont été clonés chez l'homme (Arriza et al., 1994 ; Fairman et al., 1995) :

- GLAST (ou *Excito-Amino-Acid Transporter 1*, ou EAAT1) ;
- GLT-1 (ou EAAT2) ;
- EAAT3 (ou EAAC1) ;
- EAAT4 ;
- EAAT5.

Les mécanismes du transport ne sont pas parfaitement identifiés (Takahashi et al., 1997), l'entrée de glutamate dans la cellule s'accompagnant d'un cotransport de sodium et peut-être d'une sortie de potassium (Kanai et al., 1993). Dès lors, il apparaît que le transport est électrogénique, générant une charge positive à l'intérieur de la cellule. Les apports d'énergie nécessaires sont fournis par les gradients de sodium et potassium maintenus par les pompes Na^+/K^+ -ATPase. Un déficit énergétique membranaire, tel qu'on peut en rencontrer dans certains états pathologiques, aurait pour effet d'inverser le fonctionnement des transporteurs du glutamate (Madl et Burgesser, 1993). Ainsi, lors d'une ischémie cérébrale par exemple, l'excès de glutamate extracellulaire au niveau synaptique — responsable de la neurodégénérescence (Budd, 1998) — a été attribué à un fonctionnement inversé des transporteurs de glutamate consécutif à une inhibition de la Na^+/K^+ -ATPase (Rossi et al., 2000). Depuis quelques années, ces transporteurs constituent une cible d'intérêt majeur pour toutes les recherches de neuroprotection dans le cadre de processus de cytotoxicité aiguë ou associée au développement des maladies neurodégénératives du SNC.

Au niveau rétinien, GLAST est exprimé exclusivement par les cellules gliales de Müller (Rauen et al., 1996 ; Pow et Barnett, 1999), GLT-1 par les cônes et certaines cellules bipolaires (Rauen et Kanner, 1994), EAAC1 par des neurones dont les ramifications atteignent la couche plexiforme interne — principalement les cellules amacrines (Schultz et Stell, 1996) —, EAAT4 n'est pas exprimé — il n'est présent qu'au niveau des cellules de Purkinje du cervelet (Dehnes et al., 1998) — et, enfin, EAAT5 est un transporteur exclusivement rétinien. La localisation d'EAAT5 est actuellement sujette à débat, il a été localisé au niveau des photorécepteurs et des cellules bipolaires (Pow et Barnett, 2000).

Parmi les quatre transporteurs exprimés dans la rétine, GLAST joue un rôle essentiel dans la clairance du glutamate. Il permet la recapture du glutamate excédentaire par les cellules gliales qui le « détoxifient » en le transformant en glutamine grâce à la glutamine synthase. Ainsi, les cellules gliales préviennent les phénomènes d'excito-toxicité glutamatergique et permettent une bonne transmission du signal entre les photorécepteurs et les cellules bipolaires (Derouiche et Rauen, 1995 ; Harada et al., 1998 ; Rauen et al., 1998 ; Izumi et al., 2002).

L'EXCITO-TOXICITÉ ET SES MÉCANISMES

Les premières observations de neurotoxicité liée au glutamate remontent à plus de trente ans. Afin d'étudier un éventuel effet

protecteur du glutamate au cours des dégénérescences rétinienne héréditaires (Lucas et Newhouse, 1957), du glutamate de sodium avait été administré à des souris nouveau-nées par voie générale. Lucas et Newhouse avaient observé, à l'inverse, une dégénérescence rapide des cellules rétinienne. Le développement de ces travaux, notamment par le groupe d'Olney (Olney, 1969), a montré que, chez ces animaux, les lésions n'étaient pas restreintes à la rétine mais concernaient de nombreuses structures centrales dont certaines régions hypothalamiques ainsi que les organes circumventriculaires. Ces lésions étaient caractérisées par une atteinte cellulaire isolée, les fibres nerveuses semblant intactes. Les travaux ayant précédemment démontré les mécanismes cellulaires de la dépolarisation induite par le glutamate et ses analogues structuraux (augmentation de la conductance sodique) (Hayashi, 1954 ; Curtis et al., 1959), il a alors été proposé une corrélation entre effets neuro-exciteurs et effets cytotoxiques du glutamate (Olney et al., 1971). Le concept d'excito-toxicité était né.

Par la suite, le concept a été largement développé (Rothman, 1984 ; Choi, 1988) et l'excito-toxicité s'est révélée être un processus pathologique majeur impliqué dans de nombreuses affections neurologiques dégénératives du SNC, aussi bien aiguës (accidents vasculaires cérébraux, hypoglycémies) que chroniques (chorée de Huntington, sclérose latérale amyotrophique, maladie de Parkinson, maladie d'Alzheimer et certaines formes d'épilepsie), ainsi que dans de nombreuses affections dégénératives rétinienne comme l'ischémie, le glaucome ou la rétinopathie diabétique.

La « surlibération » de glutamate dans l'espace extracellulaire — que ce soit par relargage neuronal ou par réduction de la recapture — induit une activation prolongée des récepteurs. Les phénomènes d'excito-toxicité alors observés relèvent de deux composantes :

- une composante rapide, indépendante du calcium (Ca^{2+}) mais dépendante du sodium (Na^+) et peut-être du chlore (Cl^-), qui résulte en une entrée d'eau dans la cellule alors détruite par « *swelling* » (gonflement) ;

- une autre composante, plus lente, qui ferait intervenir les ions calcium (Ca^{2+}) (Choi, 1987). Dans ce cas, l'excito-toxicité serait liée à de trop fortes augmentations de la concentration de calcium ionisé intracellulaire qui activerait une cascade de réactions enzymatiques impliquant des caspases et une production accrue de radicaux libres détruisant, *in fine*, le neurone.

Compte tenu du caractère voltage-dépendant de l'activation des récepteurs NMDA, l'action cytotoxique du glutamate implique très probablement :

- une stimulation initiale des récepteurs ionotropiques AMPA/kainate à l'origine de la dépolarisation ;

- une activation secondaire des récepteurs NMDA entraînant une entrée massive de calcium (Ca^{2+}). Dans ces conditions, la capacité de la cellule à réguler son taux de calcium intracellulaire serait un élément critique déterminant la mort cellulaire.

La vitesse d'élimination synaptique du glutamate constitue objectivement, de ce fait, un des éléments essentiels de lutte contre l'excito-toxicité. Toute altération du transport du glutamate — que ce soit par déficit énergétique dans des conditions aiguës, par défaut de transcription ou de traduction, ou encore par atteinte des processus de régulation post-traductionnels — peut aboutir à une accumulation de glutamate et induire un processus excito-toxique.

Ainsi, de nombreux travaux ont démontré l'implication d'un déficit du transport du glutamate dans le développement de certaines affections neurodégénératives, comme au cours de la SLA (Rothstein et al., 1992) ou encore de la chorée de Huntington (Arzberger et al., 1997).

NEUROTOXICITÉ RÉTINIENNE DU GLUTAMATE AU COURS DE L'ISCHÉMIE

L'ischémie rétinienne induit une neurodégénérescence dont la répercussion sur la fonction visuelle est directement liée à la durée et à l'étendue du processus. Les lésions constatées sont la conséquence de la carence en énergie (ATP), elle-même secondaire à la chute des apports en glucose et en oxygène. Parmi les mécanismes cellulaires et moléculaires responsables des modifications morphologiques et fonctionnelles observées, la dérégulation du métabolisme du glutamate est considérée comme une des pistes les plus intéressantes (Osborne *et al.*, 2004). En effet, les taux de glutamate extracellulaire augmentent considérablement au cours de l'ischémie, que ce soit au niveau cérébral (Drejer *et al.*, 1985 ; Hagberg *et al.*, 1985) ou rétinien (Louzada-Junior *et al.*, 1992). L'origine de l'augmentation du glutamate extracellulaire n'est pas totalement élucidée, de nombreux arguments sont en faveur d'un dysfonctionnement glial à l'origine d'une inversion de fonctionnement des transporteurs glutamatergiques (Napper *et al.*, 1999 ; Rossi *et al.*, 2000 ; Barnett *et al.*, 2001).

L'aspect de l'onde b à l'ERG observé au cours de l'ischémie est, en effet, très proche de celui constaté après blocage des transporteurs glutamatergiques (Ikeda *et al.*, 1992) et, *in vitro*, le fonctionnement des transporteurs du glutamate peut être inversé lors de l'augmentation du taux intracellulaire de glutamate ou du taux extracellulaire de potassium (Barbour *et al.*, 1991 ; Attwell *et al.*, 1993). Dans la rétine normale, l'homéostasie glutamatergique est par ailleurs assurée par la glutamine synthase ; or, au cours des phénomènes ischémiques, son fonctionnement est altéré, ce qui participe à l'augmentation du glutamate extracellulaire (Oliver *et al.*, 1990).

Les cibles thérapeutiques potentielles sont donc la restauration de la fonction gliale (transporteur et/ou activité de la glutamine synthase), le blocage de la sur-stimulation des récepteurs glutamatergiques ou celui de la réaction excito-toxique.

In vitro

L'administration d'antagonistes des récepteurs glutamatergiques de type NMDA permet de limiter les lésions observées (Osborne *et al.*, 2004). En fait l'activation des récepteurs NMDA est surtout impliquée lors de la phase initiale de l'ischémie et les antagonistes de ces récepteurs n'ont une efficacité que relative lors des ischémies sévères et prolongées (Zeevalk et Nicklas, 1991). L'administration combinée d'antagonistes des récepteurs NMDA et non-NMDA (récepteurs de type AMPA/kainate) permet d'augmenter considérablement la survie neuronale et démontre ainsi que les mécanismes de neurotoxicité observés sont liés à l'activation de différents types de récepteurs du glutamate (Lees et Leong, 1993 ; Osborne et Herrera, 1994 ; Weber *et al.*, 1995 ; Osborne *et al.*, 2004).

In vivo

Des études testant l'administration de multiples antagonistes des récepteurs NMDA ont démontré l'efficacité de ce type de traitement et confirmé l'intérêt de cette stratégie thérapeutique (Cao *et al.*, 1994 ; Lam *et al.*, 1997 ; Osborne *et al.*, 2004).

Néanmoins, l'effet de ces antagonistes NMDA semble surtout présent au cours de la phase initiale de l'ischémie, ainsi que cela avait été observé *in vitro*. Mosinger *et al.* (1991) ont comparé chez le rat l'effet neuroprotecteur d'un antagoniste des récepteurs NMDA, le MK-801, administré seul, à celui du MK-801 associé à un antagoniste des récepteurs non NMDA, le CNQX. Ils ont ainsi démontré que le MK-801 permettait de réduire les lésions d'environ

50 % alors que l'administration conjointe MK-801 + CNQX diminuait l'importance des lésions d'environ 80 %. Un blocage à large spectre de l'ensemble des récepteurs ionotropiques du glutamate est donc nécessaire afin de limiter l'étendue des lésions. Néanmoins, aucune association d'antagonistes ne s'est avérée capable d'éviter 100 % des lésions. La responsabilité des phénomènes d'excito-toxicité glutamatergiques au cours de l'ischémie est de fait certaine mais non exclusive. D'autres phénomènes neurotoxiques participent probablement au processus lésionnel (Osborne *et al.*, 2004).

Le principal problème concernant l'utilisation des antagonistes des récepteurs glutamatergiques en pathologie humaine est de n'avoir qu'une action ciblée au niveau rétinien afin de ne pas bloquer l'ensemble des transmissions nerveuses. Une autre stratégie thérapeutique a donc été développée dans notre laboratoire visant à bloquer la composante excito-toxique dépendante du calcium en administrant un inhibiteur calcique, le diltiazem. Celui-ci a déjà été largement utilisé en cardiologie et sa tolérance ainsi que ses effets secondaires sont bien documentés. Nous avons ainsi démontré qu'*in vitro* et *in vivo* le diltiazem permet une neuroprotection efficace au cours des phénomènes ischémiques et excito-toxiques (Vallazza-Deschamps *et al.*, 2005). Le diltiazem représente une alternative thérapeutique intéressante au blocage non sélectif des récepteurs du glutamate.

NEUROTOXICITÉ RÉTINIENNE DU GLUTAMATE AU COURS DU GLAUCOME

In vivo, des niveaux élevés de glutamate ont été observés dans le vitré de modèles animaux de glaucome (chien et caille) et chez des patients glaucomateux (Brooks *et al.*, 1997 ; Dreyer, 1998 ; Dkhissi *et al.*, 1999). Ces résultats n'ont cependant pas été retrouvés par d'autres équipes ni chez l'animal, ni chez l'homme (Carter-Dawson *et al.*, 2002 ; Levkovitch-Verbin *et al.*, 2002 ; Honkanen *et al.*, 2003 ; Wamsley *et al.*, 2005). La corrélation entre la concentration de glutamate dans le vitré et celle au niveau des récepteurs glutamatergiques des cellules ganglionnaires est difficile — et hasardeuse — à établir. Aucune technique ne permet actuellement de mesurer *in situ* le taux de glutamate dans l'espace extracellulaire direct des cellules ganglionnaires. Le rôle exact des mécanismes excito-toxiques au cours de la dégénérescence des cellules ganglionnaires reste, de ce fait, incertain. Néanmoins, il est établi que l'augmentation de la pression oculaire induit une forte réactivité des cellules gliales de Müller avec, notamment, une augmentation de l'expression du transporteur GLAST (Woldemussie *et al.*, 2004).

Par ailleurs, chez le rat glaucomateux, une augmentation de l'expression de la glutamine synthase par les cellules de Müller associée à des niveaux élevés de glutamine a été observée, démontrant ainsi une forte augmentation du métabolisme glutamatergique (Shen *et al.*, 2004 ; Moreno *et al.*, 2005). Enfin, chez le singe glaucomateux, l'immunoréactivité du glutathion est fortement augmentée, et ce de manière proportionnelle à la durée de l'hypertonie oculaire (Carter-Dawson *et al.*, 2004). Or la synthèse du glutathion est directement fonction de la concentration en glutamate. L'ensemble de ces résultats semble donc en faveur d'une augmentation du niveau de glutamate extracellulaire au cours du glaucome ainsi que d'une augmentation globale du métabolisme glutamatergique. Sachant que, *in vitro*, les cellules ganglionnaires sont très vulnérables au glutamate (Kitano *et al.*, 1996 ; Sucher *et al.*, 1997 ; Otori *et al.*, 1998), il est hautement probable que des phénomènes excito-toxiques participent à l'évolution de la neuropathie glaucomateuse.

Très récemment, Harada *et al.* ont émis l'hypothèse que l'augmentation du taux de glutamate au cours du glaucome serait secondaire à une dérégulation du fonctionnement des transporteurs du glutamate à proximité des cellules ganglionnaires, indépendamment de la pression intraoculaire. Ils ont ainsi analysé la survie des cellules ganglionnaires chez les souris *knock-out* pour les transporteurs du glutamate GLAST ou EAAC1. Leurs résultats démontrent que l'absence de ces transporteurs aboutit à des dommages cellulaires au niveau des cellules ganglionnaires et de la tête du nerf optique, similaires à ceux observés au cours de l'évolution d'un glaucome à pression normale (Harada *et al.*, 2007). Ces lésions sont prévenues par l'administration d'un antagoniste des récepteurs glutamatergiques.

Ces résultats prouvent donc qu'il existe une part de neurodégénérescence non liée aux chiffres de pression intraoculaire, pouvant expliquer les lésions observées au cours du glaucome à pression normale et l'aggravation clinique de certains patients malgré des chiffres de tension oculaire contrôlés. Ils soulignent enfin l'intérêt d'un blocage sélectif des récepteurs glutamatergiques dans ces pathologies.

NEUROTOXICITÉ RÉTINIENNE DU GLUTAMATE AU COURS DU DIABÈTE

Longtemps la rétinopathie diabétique n'a été considérée que comme une pathologie purement vasculaire, associant une augmentation de la perméabilité vasculaire, un œdème rétinien, un dysfonctionnement endothélial et, tardivement, une prolifération vitréorétinienne. À côté de ces anomalies vasculaires, de nombreux travaux ont permis, depuis quelques années, de mettre en évidence des phénomènes neurodégénératifs associant prolifération gliale, activation microgliale, altération du métabolisme du glutamate et mise en jeu de mécanismes apoptotiques (Barber, 2003).

Ces troubles neurodégénératifs se manifestent de manière précoce chez les diabétiques par une altération de la vision des couleurs et de la sensibilité au contraste (Sokol *et al.*, 1985 ; Roy *et al.*, 1986 ; Daley *et al.*, 1987), ainsi que par des modifications du tracé électrorétinographique (Bresnick et Palta, 1987 ; Juen et Kieselbach, 1990). Au niveau cellulaire, on note une diminution de la densité des neurones rétiniens ainsi qu'une augmentation de l'expression des marqueurs d'apoptose (Barber *et al.*, 1998 ; Abu-El-Asrar *et al.*, 2004 ; Martin *et al.*, 2004).

De nombreux arguments plaident pour une neurotoxicité médiée par le glutamate au cours du diabète. En effet, les concentrations en glutamate sont élevées dans les rétines de rats diabétiques (Lieth *et al.*, 1998 ; Kowluru *et al.*, 2001) et dans le vitré des patients présentant une rétinopathie diabétique (Ambati *et al.*, 1997). Il existe une prolifération gliale précoce associée à un dysfonctionnement du métabolisme cellulaire, notamment glutamatergique (Lieth *et al.*, 1998 ; Barber, 2003). Une altération significative du fonctionnement du transporteur glial du glutamate GLAST par des mécanismes oxydatifs a été démontrée *in vitro* (Li et Puro, 2002). Chez le rat, une diminution de la capacité des cellules gliales à « détoxifier » le glutamate en le transformant en glutamine via la glutamine synthase a été démontrée (Lieth *et al.*, 1998).

D'un point de vue thérapeutique, la limitation de la neurotoxicité médiée par le glutamate pourrait passer soit par une restauration des fonctions gliales (afin de permettre un fonctionnement efficace de GLAST et de la glutamine synthase), soit par un blocage sélectif des récepteurs rétiniens du glutamate (afin de limiter la stimulation des récepteurs postsynaptiques).

GLAST est un transporteur de première importance dans le maintien de l'homéostasie glutamatergique. Une normalisation de

son fonctionnement pourrait permettre un retour à une concentration de glutamate en dessous du seuil excito-toxique. *In vitro*, la restauration fonctionnelle du transporteur GLAST oxydé inactif, par application d'un agent réducteur, a été obtenue (Li et Puro, 2002). Ce résultat et son influence au niveau de la fonction rétinienne restent à valider *in vivo*.

NEUROTOXICITÉ RÉTINIENNE DU GLUTAMATE DANS UN MODÈLE DE RÉTINOPATHIE PIGMENTAIRE

Les rétinopathies pigmentaires (RP) regroupent un ensemble hétérogène d'affections rétiniennes dégénératives héréditaires caractérisées par la mort progressive des photorécepteurs, conduisant à une perte irréversible de la fonction visuelle. Les mécanismes cellulaires et moléculaires aboutissant à la perte des photorécepteurs sont peu connus chez l'homme en raison de la rareté des spécimens oculaires humains analysés. Les études conduites sur différents modèles animaux ont permis de mettre en évidence l'implication des mécanismes apoptotiques, quel(s) que soit le (ou les) gène(s) en cause (Chang *et al.*, 1993 ; Portera-Cailliau *et al.*, 1994). À ce jour, les mécanismes cellulaires et moléculaires conduisant à l'activation de la cascade apoptotique restent cependant incertains.

La souris *rd₁* est un des modèles les plus anciens et les mieux connus de RP. Elle présente une mutation sur le gène *Pde6b* codant pour la sous-unité β de la phosphodiesterase GMPc-dépendante des bâtonnets, comme chez certains patients (Bowes *et al.*, 1990 ; McLaughlin *et al.*, 1993). Cette mutation induit une accumulation de GMPc intracellulaire dans les bâtonnets (Farber *et al.*, 1994). Il est raisonnable de penser que l'augmentation du GMPc est associée à une dépolarisation continue des bâtonnets via l'ouverture des canaux cationiques GMPc-dépendants. L'activation secondaire des canaux calciques voltage-dépendants pourrait alors induire une libération prolongée de glutamate. Notre laboratoire s'est donc intéressé à déterminer si, au cours de la dégénérescence des photorécepteurs dans ce modèle, il existait des phénomènes de neurotoxicité liés au glutamate.

Des modifications du métabolisme du glutamate ont déjà été observées dans de nombreux modèles de dégénérescences rétiniennes héréditaires (Ulshafer *et al.*, 1990 ; Nakazawa, 1993 ; Fletcher et Kalloniatis, 1996 ; Fletcher, 2000).

Une augmentation de glutamate autour des photorécepteurs en dégénérescence chez le poulet *GUCY1** a été mise en évidence (Ulshafer *et al.*, 1990). Chez le rat RCS, il a été démontré une augmentation de la concentration en aspartate et en glutamine, tous deux étant des métabolites et/ou des précurseurs du glutamate, associée à des altérations du métabolisme glutamatergique, probablement secondaire à un dysfonctionnement des cellules gliales de Müller (Fletcher et Kalloniatis, 1996 ; Kalloniatis et Tomisich, 1999 ; Fletcher, 2000). Chez la souris *rd₅/rd₅*, une accumulation de glutamate a été observée dans les segments internes des photorécepteurs (Nakazawa, 1993). Dans un premier temps, nous avons donc cherché à déterminer le statut glutamatergique de nos souris *rd₁*, au cours de la dégénérescence des bâtonnets. Nos résultats démontrent une augmentation progressive des taux de glutamate et de glutamine au cours de la neurodégénérescence, ainsi qu'une altération globale du métabolisme du glutamate avec une dérégulation de l'expression de transporteur GLAST et de la glutamine synthase (Delyfer *et al.*, 2005).

Afin de déterminer l'incidence de l'augmentation de la concentration rétinienne en glutamate au cours de la dégénérescence des photorécepteurs, nous avons administré par voie générale à nos souris *rd₁* un antagoniste des récepteurs du glutamate. Nos résultats

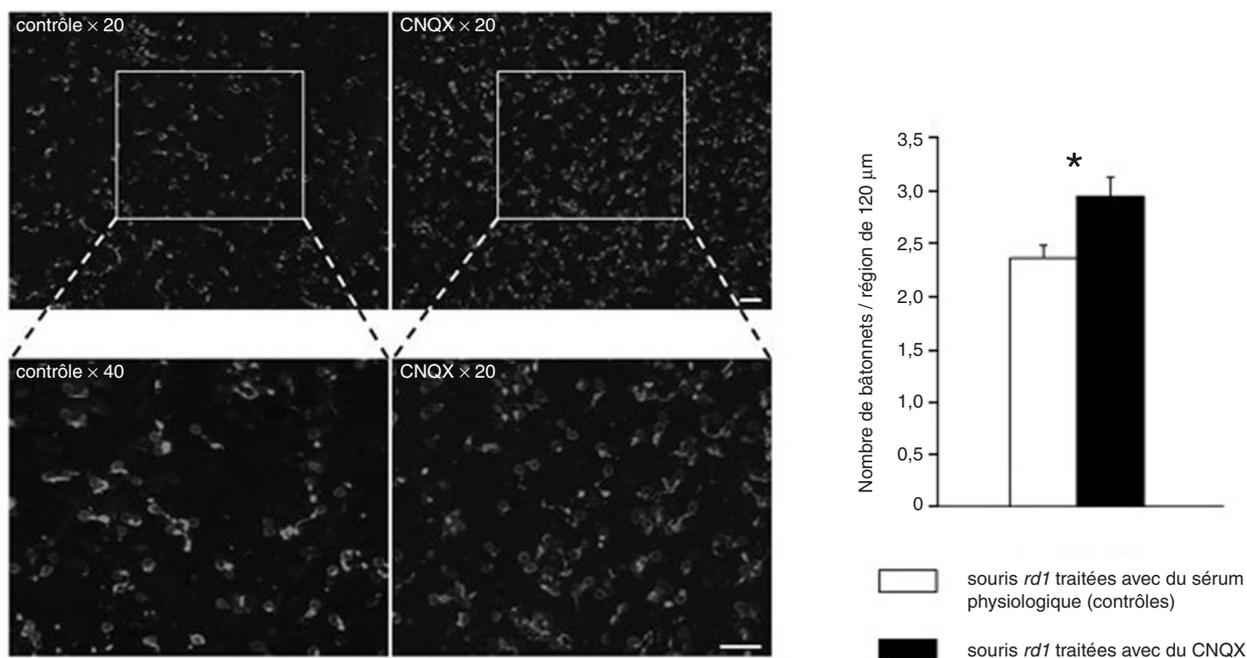


Fig. 7-4 – Effet d'un antagoniste des récepteurs glutamatergiques AMPA-kainate (CNQX) sur la survie des bâtonnets de souris *rd1*. Du CNQX ou du sérum physiologique ont été injectés quotidiennement par voie intrapéritonéale à des souris *rd1*, de J3 à J21. À la fin du traitement, les rétines ont été disséquées, fixées, hybridées avec l'anticorps Rho-4D2 (un anticorps dirigé contre la rhodopsine) puis montées à plat. **a.** Photographies de rétines de souris *rd1*, traitées avec le CNQX ou le sérum physiologique et marquées avec Rho-4D2 dans une région proche de la tête du nerf optique (même distance, mêmes paramètres). Un plus grand nombre de bâtonnets est observé chez les souris traitées avec le CNQX. Barre d'échelle, 25 µm. **b.** Résultats de la quantification des bâtonnets marqués sur rétines entières ($n = 7$ dans chaque groupe, $* p < 0,05$).

montrent une augmentation très significative de la survie des bâtonnets, supérieure à 25 % (fig. 7-4) (Delyfer et al., 2005). Nos travaux démontrent ainsi l'existence d'une neurotoxicité directe du glutamate au cours de la dégénérescence des photorécepteurs. Le blocage des récepteurs du glutamate représente une stratégie thérapeutique très intéressante pour prolonger la survie des photorécepteurs au cours des RP.

OXYDE NITRIQUE

Depuis la découverte de l'*Endothelial-derived Relaxing Factor* (EDRF) (Furchgott et Zawadzki, 1980), caractérisé ultérieurement comme étant l'oxyde nitrique (NO) (Ignarro et al., 1987 ; Palmer et al., 1987), l'intérêt suscité par cette molécule capable de réguler de multiples fonctions physiologiques n'a cessé de grandir.

Le NO est synthétisé de manière endogène grâce à l'action de NO synthases (NOS). Ces NO synthases permettent la transformation, en présence d'oxygène, d'une molécule de L-arginine en NO et L-citrulline (fig. 7-5) (Palmer et al., 1988 ; Palmer et Moncada, 1989). Il existe trois isoformes de NOS, codées par trois gènes distincts : d'une part la NOS neuronale (NOS-I ou nNOS) (Bredt et Snyder, 1990) et la NOS endothéliale (NOS-III ou eNOS) (Forstermann et al., 1991), dites « isoformes constitutives », et, d'autre part, l'isoforme macrophagique ou immunologique communément dénommée « NOS inductible » (NOS-II ou iNOS) (Hevel et al., 1991 ; Stuehr et al., 1991). Les formes constitutives sont Ca^{2+} /calmoduline-dépendantes, continuellement exprimées, et produisent du NO en faible quantité. À l'opposé, la NOS inductible (iNOS) est Ca^{2+} -indépendante et stimulée par certains médiateurs inflammatoires — des cytokines parmi lesquelles l'IL-1, le TNF α , l'INF γ et certaines endotoxines (Schroeder et Kuo, 1995). Une fois induite, la

iNOS demeure active durant quatre à vingt-quatre heures, produisant près de cent fois plus de NO que les NOS constitutives.

Le NO est un gaz liposoluble capable de diffuser rapidement et librement à l'intérieur comme à l'extérieur des cellules. Il interagit essentiellement avec la guanylate cyclase soluble dont l'activation est responsable de la conversion du guanosine triphosphate (GTP) en guanosine monophosphate cyclique (GMPc). L'augmentation intracellulaire du GMPc conduit à de nombreux effets spécifiques de chaque tissu (fig. 7-5). Le NO est extrêmement labile, puisque sa demi-vie est estimée entre une et cinq secondes (Gabbai et al., 1995 ; Schroeder et Kuo, 1995). Il est rapidement inactivé en interagissant avec le fer des noyaux hèmes, les dérivés de l'oxygène et les groupements thiols.

La production de NO peut être inhibée par différents analogues de la L-arginine tels que le N (G)-monométhyl-L-arginine (L-NMMA) (Palmer et al., 1988), le N (G)-nitro-L-arginine-méthyl-ester (L-NAME) (Rees et al., 1990), le N (G)-nitro-L-arginine (L-NA) (Toda et Okamura, 1990), le 7-nitro-indazole (7-NI) (Moore et al., 1993) et/ou l'aminoguanidine (Griffiths et al., 1993). La majorité des connaissances sur le rôle physiologique et physiopathologique du NO sont issues d'études utilisant ces inhibiteurs.

Ainsi, il a été établi que :

- le NO induit une vasodilatation par son action sur les cellules endothéliales, diminue les résistances vasculaires et la pression artérielle, inhibe l'agrégation plaquettaire, l'adhésion leucocytaire, la diapédèse et la prolifération des cellules musculaires lisses vasculaires (Vallance et al., 1989 ; Haynes et al., 1993 ; Stamler et al., 1994 ; Schmetterer et Polak, 2001). Il participe à la prévention de l'athérosclérose (Boger et Bode-Boger, 2000 ; Toda et Nakanishi-Toda, 2007) ;

- le NO est un neurotransmetteur et un neuromodulateur important du système nerveux central et périphérique (terminaisons axonales non adrénergiques et non cholinergiques du système

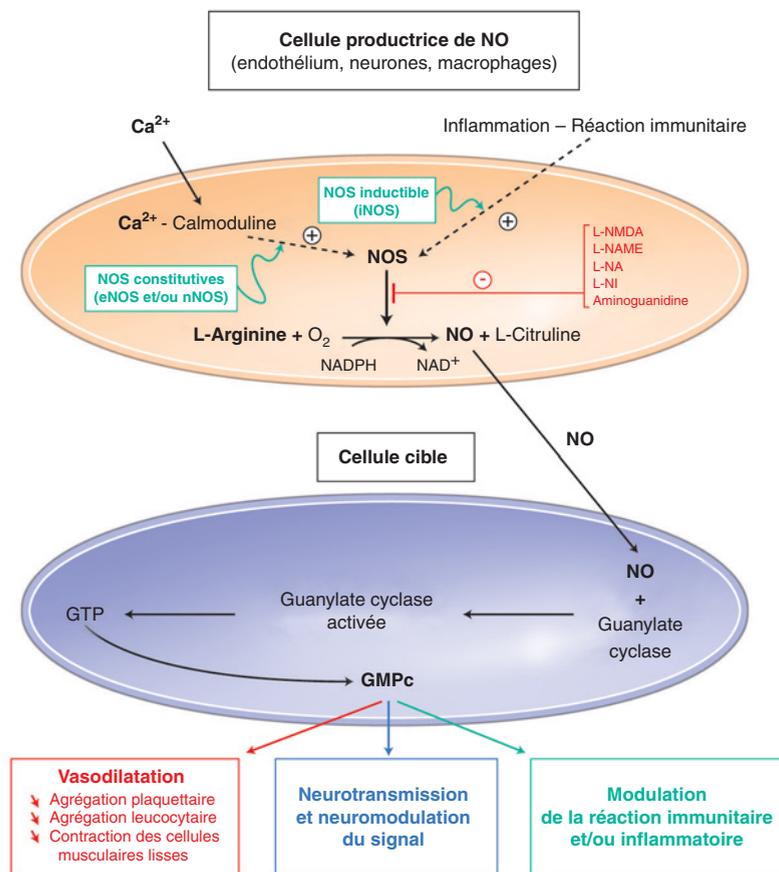


Fig. 7-5 – **Biosynthèse et action de l'oxyde nitrique.** Le NO est synthétisé de manière endogène grâce à l'action de NO synthases (NOS) qui permettent la transformation, en présence d'oxygène, d'une molécule de L-arginine en NO et L-citrulline. On distingue trois isoformes de NOS. eNOS (NOS endothéliale) et nNOS (NOS neuronale) sont des isoformes constitutives Ca^{2+} /calmoduline-dépendantes, continuellement exprimées et qui produisent du NO en faible quantité. À l'opposé, la NOS inducible (iNOS) est Ca^{2+} -indépendante et stimulée par certains médiateurs inflammatoires. Le NO est un gaz liposoluble capable de diffuser rapidement et librement à l'intérieur comme à l'extérieur des cellules. Il interagit essentiellement avec la guanylate cyclase soluble dont l'activation est responsable de la conversion du guanosine triphosphate (GTP) en guanosine monophosphate cyclique (GMPc). L'augmentation intracellulaire du GMPc conduit à de nombreux effets spécifiques de chaque tissu.

nerveux autonome, dites nitroergiques) (Bult et al., 1990 ; Ignarro et al., 1990 ; Toda et al., 1990 ; Tucker et al., 1990 ; Andersson et al., 1991 ; Burnett et al., 1992 ; Toda et Nakanishi-Toda, 2007) ;

– le NO module la réaction inflammatoire et participe à la régulation de la réponse immunitaire (Toda et Nakanishi-Toda, 2007).

Le NO peut néanmoins s'avérer délétère lorsqu'il est produit en excès, induisant alors une cytotoxicité, une dégénérescence neuronale (aiguë ou chronique), une activation de la cascade apoptotique (Toda et Nakanishi-Toda, 2007) et/ou une défaillance cardiocirculatoire (Schroeder et Kuo, 1995).

Les trois isoformes de NOS sont présentes au niveau rétinien. La production rapide et réglée de faibles quantités de NO par les formes I et III est responsable de certaines neurotransmissions et de la régulation du tonus artériolaire rétinien. L'isoforme NOS-II est exprimée dans les cellules non neuronales de la rétine (cellules gliales et épithéliales) lors de certaines affections et, *in vitro*, après stimulation par des cytokines. Le NO produit en grande quantité par la NOS de type II est un agent bactéricide potentiel, mais peut également perturber le bon fonctionnement de la rétine, entraîner une inflammation de la rétine, voire participer à certaines dégénérescences rétinienne.

Le défaut de synthèse comme la surproduction de NO peuvent conduire à différentes maladies oculaires. Les NOS constitutives, neuronale et/ou endothéliale, sont activées à l'état basal, participant

ainsi au bon fonctionnement oculaire. Ainsi, un défaut de production du NO est impliqué dans des pathologies oculaires variées qui pourront être corrigées par l'administration des substrats des NOS ou directement de NO afin de diminuer la pression intraoculaire, augmenter le flux sanguin rétinien, et de relâcher le muscle ciliaire. À l'inverse, le NO issu de l'activation de la NOS inducible n'est produit que dans des conditions pathologiques, notamment inflammatoires, sous l'action de cytokines et/ou d'endotoxines. Le NO est alors libéré en grande quantité et de manière prolongée. Sa dégradation conduit à la formation de NO_2 , nitrite, peroxy-nitrite et de radicaux libres impliqués dans les dégénérescences neuronale, ganglionnaire et, plus globalement, rétinienne, observées lors du glaucome, de certaines rétinopathies, de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA), de la myopie, de la cataracte et des uvéites (Chiou, 2001). Dans ce cas, le traitement consisterait à utiliser des inhibiteurs de l'activité de la iNOS et/ou des mécanismes inducteurs de la iNOS.

IMPLICATION DU NO AU COURS DE LA NEUROPATHIE GLAUCOMATEUSE

Les données disponibles dans la littérature démontrent une perturbation de l'homéostasie du NO au cours de la pathologie glauco-

mateuse, liée soit à un défaut de synthèse du NO ou, au contraire, à un excès de production (Toda et Nakanishi-Toda, 2007).

De nombreux arguments sont en faveur d'un dysfonctionnement endothélial au cours du glaucome. Plusieurs travaux ont ainsi démontré *in vivo* une augmentation des résistances vasculaires artérielles périphériques dans les yeux de patients présentant aussi bien un glaucome à angle ouvert (GPAO) qu'un glaucome à pression normale (GPN) (Harris *et al.*, 1994 ; Nicoleta *et al.*, 1996 ; Butt *et al.*, 1997). Le flux sanguin au niveau de la tête du nerf optique est également réduit chez les patients présentant un GPAO (Grunwald *et al.*, 1999). Chez les patients présentant un GPN, une perturbation généralisée du fonctionnement endothélial a été mise en évidence (Henry *et al.*, 1999 ; Cleary *et al.*, 2005). Ce dysfonctionnement endothélial serait responsable d'un défaut de synthèse du NO. L'augmentation du taux de NO pourrait ainsi, via la vasodilatation, l'augmentation du flux sanguin et la relaxation des fibres musculaires lisses, jouer un rôle préventif dans l'apparition ou l'aggravation du glaucome.

À l'inverse, d'autres travaux font état d'une augmentation de l'expression de la NOS-I et de la NOS-II par les astrocytes de la tête du nerf optique au cours du glaucome (Neufeld *et al.*, 1997), qui aboutirait à une augmentation neurotoxique du NO pour les axones des cellules ganglionnaires.

L'augmentation de la pression intraoculaire induit une excavation et une pâleur papillaire, ainsi qu'une augmentation de l'expression par les astrocytes de la NOS-II au niveau de la tête du nerf optique sans modification de l'expression des NOS constitutives (Shareef *et al.*, 1999). L'administration d'un inhibiteur sélectif de NOS-II (aminoguanidine) prévient l'apparition de cette excavation et de la pâleur papillaire et diminue la perte des cellules ganglionnaires (Neufeld *et al.*, 1999), confirmant ainsi le rôle délétère du NO. L'augmentation de l'expression de la NOS-II au niveau du nerf optique n'a cependant pas été retrouvée lors d'autres études (Pang *et al.*, 2005), ce qui a remis en cause le rôle délétère de la iNOS au cours du glaucome.

Ces résultats contradictoires quant au rôle exact du NO au cours de la pathologie glaucomeuse sont alimentés par des résultats très discordants d'une étude à l'autre. Ainsi, la mesure de la concentration du NO dans l'humeur aqueuse est pour certains diminuée au cours du glaucome (Doganay *et al.*, 2002b) et pour d'autres augmentée (Chang *et al.*, 2000 ; Tsai *et al.*, 2002). Il est cependant possible qu'en fonction du stade et du type de glaucome, le NO soit de manière non exclusive neuroprotecteur ou, au contraire, neurotoxique.

Récemment, Polak *et al.* (2007) ont exploré *in vivo* le fonctionnement oculaire du système L-arginine/NO chez l'homme en administrant par voie intraveineuse un inhibiteur de NOS (L-*NMMA*) à une population de patients glaucomeux et à une population témoin, et en mesurant les effets systémiques et oculaires observés au décours : pression artérielle, flux sanguin choroïdien, flux sanguin au niveau de la tête du nerf optique et pression oculaire. Leurs travaux montrent une adaptation anormale du flux sanguin au niveau du nerf optique et de la choroïde dans la population glaucomeuse, alors même que les variations hémodynamiques générales sont comparables dans les deux groupes, et démontrent ainsi une perturbation localisée du système L-arginine/NO au cours du GPAO. Le problème reste entier quant à savoir s'il s'agit d'une augmentation délétère de la production du NO ou, au contraire, d'un défaut de la production basale du NO (Polak *et al.*, 2007).

Définir le rôle exact du NO en fonction du type et du stade du glaucome est donc essentiel afin de pouvoir apporter une solution thérapeutique utilisant soit des dérivés nitrés capables d'augmenter la concentration tissulaire en NO, soit des inhibiteurs des NOS afin de freiner la production toxique de NO.

Il existe de nombreux dérivés nitrés disponibles (Feelisch, 1998 ; Toda et Nakanishi-Toda, 2007), parmi lesquels la nitroglycérine, le

sodium nitroprusside, le nipradilol, la S-nitroso-N-acétyl-glutathione et la L-arginine.

Il a été ainsi observé que l'administration de nitroglycérine au long cours chez des patients glaucomeux pour des pathologies extraoculaires exerce un effet neuroprotecteur et ralentit l'évolution de la neuropathie glaucomeuse (Zurawski *et al.*, 1998). Dans des modèles animaux, l'instillation de différents dérivés nitrés induit une baisse de la pression intraoculaire (Nathanson, 1992 ; Chiou *et al.*, 1995 ; Behar-Cohen *et al.*, 1996 ; Kanno *et al.*, 1998). Les dérivés nitrés de type N-nitropyrazole permettent par ailleurs d'améliorer le flux sanguin rétinien et choroïdien et, ainsi, la récupération après un épisode ischémique (Xuan *et al.*, 1999 ; Varma *et al.*, 2000).

Parmi les inhibiteurs de NOS, nous avons vu que l'aminoguanidine, inhibiteur sélectif de NOS-II, prévient l'apparition de l'excavation et de la pâleur papillaire et diminue la perte des cellules ganglionnaires chez le rat glaucomeux (Neufeld *et al.*, 1999). *In vitro*, l'inhibition des NOS prévient les phénomènes excito-toxiques et anoxiques des cellules ganglionnaires rétinienne (Morgan *et al.*, 1999).

RÔLE DU NO AU COURS DES PHÉNOMÈNES ISCHÉMIQUES

L'ambivalence du NO se traduit également au cours des phénomènes ischémiques. Là encore, il peut être tour à tour neurotoxique ou neuroprotecteur selon le type de NOS activée et la quantité de NO produite (Toda et Nakanishi-Toda, 2007).

Les phénomènes d'ischémie et d'excito-toxicité induisent une augmentation de l'expression de la NOS neuronale (nNOS), responsable d'une augmentation excessive du NO pour les cellules ganglionnaires et les neurones environnants (Geyer *et al.*, 1995 ; Vorwerk *et al.*, 1997 ; Kobayashi *et al.*, 2000 ; Gwon *et al.*, 2001). Ainsi, les cellules ganglionnaires de souris dépourvues de nNOS (nNOS^{-/-}) sont beaucoup plus résistantes aux occlusions artérielles que les souris contrôles (Vorwerk *et al.*, 1997). La NOS inductible (iNOS) est, quant à elle, activée après la phase ischémique et/ou inflammatoire et contribue à des dommages prolongés tardifs (Hangai *et al.*, 1996 ; Kobayashi *et al.*, 2000). Le niveau d'expression de l'ARN messager de iNOS augmente, en effet, dans la rétine interne chez le rat après une ischémie rétinienne transitoire, et l'administration d'un inhibiteur de iNOS améliore de manière significative la morphologie de l'onde b à l'ERG par rapport aux animaux contrôles (Hangai *et al.*, 1996).

À l'inverse, le NO synthétisé par la NOS-III et la NOS-I des neurones nitrergiques périvasculaires est essentiel pour le maintien d'un flux sanguin oculaire efficace et pour diminuer l'étendue des lésions (Liu *et al.*, 1995 ; Ostwald *et al.*, 1995 ; Maynard *et al.*, 1996 ; Hangai *et al.*, 1999 ; Honjo *et al.*, 2002). Donati *et al.* ont ainsi démontré que lors d'une occlusion de branche veineuse rétinienne chez le porc, il existe une vasoconstriction artériolaire du même territoire associée à une diminution de la concentration en NO. L'injection de molécules libérant du NO (sodium nitroprusside) à proximité de l'artériole permet d'obtenir une dilatation artériolaire dans le territoire et une meilleure irrigation du territoire lésé (Donati *et al.*, 1997, 1998).

RÔLE DU NO AU COURS DE LA RÉTINOPATHIE DIABÉTIQUE

L'hyperglycémie est un facteur déterminant dans l'apparition du dysfonctionnement endothélial au cours de la maladie diabétique. Ce dysfonctionnement endothélial résulte, d'une part, de la syn-

RADICAUX LIBRES

thèse anormale de facteurs vasodilatateurs et, d'autre part, d'une surexpression de facteurs vasoconstricteurs (Johnstone *et al.*, 1993 ; Rosen *et al.*, 1996 ; Takagi *et al.*, 1996). Il aboutit à une vasoconstriction étendue des vaisseaux de petit calibre à l'origine de la rétinopathie, mais aussi de la néphropathie et de la neuropathie diabétiques. Les mécanismes moléculaires à l'origine de cette vasoconstriction glycémie-dépendante sont nombreux (Stehouwer *et al.*, 1997 ; Clermont et Bursell, 2007). La dérégulation de la voie de synthèse du NO et l'augmentation du stress oxydatif (cf. *infra*) constituent deux des acteurs principaux de cette vasoconstriction .

En conditions physiologiques, la libération du NO par l'endothélium induit la vasodilatation vasculaire et l'augmentation du flux sanguin via l'augmentation de la concentration de GMPc dans les cellules musculaires lisses de la paroi vasculaire (Clermont et Bursell, 2007). Chez les diabétiques, l'administration d'inhibiteurs non spécifiques de NOS induit une diminution du flux sanguin oculaire et augmente la tension artérielle mais de manière moindre que chez les patients témoins (Schmetterer *et al.*, 1997), ce qui traduit une diminution de la libération de NO et/ou une altération de la sensibilité au NO (Schmetterer *et al.*, 1997 ; Clermont et Bursell, 2007 ; Toda et Nakanishi-Toda, 2007).

La dégénérescence neurosensorielle rétinienne qui résulte de l'ischémie constituée est par ailleurs accélérée par des phénomènes de neurotoxicité. Park *et al.* (2006) ont ainsi observé une augmentation de l'expression de la NOS-I par les cellules bipolaires dans des modèles animaux, aggravant la dégénérescence de la couche nucléaire externe. De nombreuses équipes ont par ailleurs démontré une augmentation de l'expression de NOS-II par les cellules gliales de Müller, avec un niveau d'expression directement corrélé au degré de sévérité de la rétinopathie diabétique et de prolifération néovasculaire (Abu El-Asrar *et al.*, 2001 ; Doganay *et al.*, 2002a ; Cicik *et al.*, 2003 ; Ozden *et al.*, 2003 ; Toda et Nakanishi-Toda, 2007). Les concentrations en NO, nitrites, nitrates et en cytokines pro-inflammatoires (récepteur de l'IL-2, IL-8 et TNF α) plasmatiques et/ou vitréennes sont également augmentées chez les sujets présentant une rétinopathie proliférante et pourraient ainsi contribuer à la neurotoxicité et favoriser l'angiogenèse (Yilmaz *et al.*, 2000 ; Abu El-Asrar *et al.*, 2001 ; Oku *et al.*, 2001 ; Doganay *et al.*, 2002a ; Cicik *et al.*, 2003 ; Ozden *et al.*, 2003 ; Tsai *et al.*, 2003 ; Toda et Nakanishi-Toda, 2007). Carmo *et al.* (2000) ont également suggéré que la régulation positive de iNOS puisse être impliquée dans la rupture de la barrière hémato-rétinienne.

D'un point de vue thérapeutique, la stratégie est double. Elle vise, d'une part, à améliorer le fonctionnement endothélial rétinien et, d'autre part, à prévenir ou limiter les phénomènes inflammatoires et angiogéniques.

Il a été ainsi démontré que l'administration de tétrahydrobioptérine (BH₄), un cofacteur de NOS-III, à des rats insulino-résistants améliore le fonctionnement endothélial et limite le stress oxydatif (Shinozaki *et al.*, 2000). *In vitro*, on a observé une augmentation de l'activité de NOS-III après traitement par doxésilate de calcium (*Doxium*) (Suschek *et al.*, 1997). *In vivo*, les études sur le doxésilate de calcium ont donné des résultats contradictoires (Stamper *et al.*, 1978 ; Garay *et al.*, 2005 ; Ribeiro *et al.*, 2006). Il pourrait diminuer le risque de rupture de la barrière hémato-rétinienne (Ribeiro *et al.*, 2006).

L'utilisation d'inhibiteurs de NOS-II a, de son côté, donné des résultats encourageants dans de nombreux modèles animaux (Kowluru *et al.*, 2000 ; Azal *et al.*, 2002 ; Du *et al.*, 2002 ; Toda et Nakanishi-Toda, 2007). Du *et al.* ont ainsi démontré une diminution de l'expression de NOS-II et de la concentration en NO dans les rétines de rats diabétiques traités par aminoguanidine (Du *et al.*, 2002).

Les radicaux libres sont des espèces chimiques — atomes ou molécules — possédant un ou plusieurs électrons non appariés sur leur orbitale externe. La présence de cet/ces électron(s) célibataire(s) induit une grande instabilité. Afin de se « stabiliser », les espèces chimiques radicalaires vont interagir très rapidement avec les molécules environnantes afin de se séparer de leur électron célibataire (radicaux réducteurs) ou d'acquérir un électron supplémentaire (radicaux oxydants). Il se crée ainsi des réactions en chaîne d'échange d'électrons célibataires aboutissant à une production en cascade de nouvelles espèces radicalaires. À l'échelle de la cellule, des systèmes de régulation permettent de contrôler cette production de radicaux libres.

En conditions physiologiques, des radicaux libres sont produits en permanence, en faible quantité et de manière maîtrisée. Au niveau cellulaire, on distingue :

- les radicaux libres « primaires », dérivés directs de l'oxygène et de l'azote ;

- les radicaux libres « secondaires », issus de l'interaction des radicaux libres primaires avec des composés biochimiques cellulaires (acides gras poly-insaturés, glucides, acides aminés ou protéines).

Les principaux radicaux libres primaires sont l'anion superoxyde [O_2^-], le radical hydroxyle [OH^\bullet] et l'oxyde nitrique [NO^\bullet] (fig. 7-6). L'oxygène singulet, le peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) et le peroxy-nitrite (ONOOH) ne sont pas des radicaux libres à proprement parler, mais constituent des espèces chimiques extrêmement réactives capables de générer des radicaux libres. L'ensemble des radicaux libres et de leurs précurseurs issus du métabolisme oxygéné est dénommé « espèces réactives de l'oxygène » ou, plus communément dans la littérature internationale anglo-saxonne, « ROS » (Reactive Oxygen Species). Les radicaux libres issus des métabolismes oxygéné et azoté sont dénommés « espèces réactives de l'oxygène et de l'azote », ou « RNOS » (Reactive Nitrated Oxygen Species).

Le degré de réactivité est variable d'un radical à un autre. Plus le radical est spécifique — c'est-à-dire qu'il ne peut interagir qu'avec un nombre limité d'espèces chimiques — plus sa durée d'existence sera longue. Ce radical pourra alors atteindre des sites relativement éloignés de son lieu de formation. L'anion radicalaire

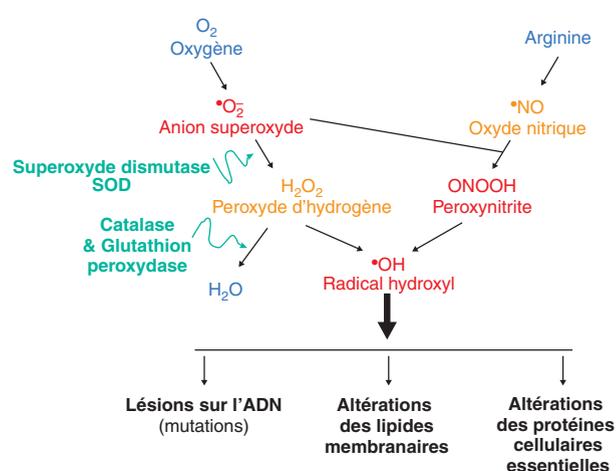


Fig. 7-6 – Radicaux libres et antioxydants enzymatiques.
L'hyperproduction de radicaux libres et donc les dégâts tissulaires sont limités par la présence naturelle endogène de substances antioxydantes. La phosphorylation oxydative a lieu dans les mitochondries ; le radical superoxyde est dismuté en H_2O_2 grâce à la superoxyde dismutase (SOD) ; l' H_2O_2 est éliminé par la catalase et la glutathion peroxydase.

superoxyde en milieu aprotique (absence de protons H⁺) et l'oxyde nitrique sont ainsi modérément réactifs et vont pouvoir exercer des fonctions biologiques particulières en agissant comme messagers secondaires. L'anion superoxyde joue un rôle dans le métabolisme du fer et dans la désestérification des membranes. Le NO participe, entre autres, à la régulation du tonus vasculaire, à la transmission de messages neuronaux et à la modulation de la réaction inflammatoire (cf. *supra*).

Les ROS et RNOS très réactives sont utiles pour la destruction des agents pathogènes lors des phénomènes de phagocytose. Ils participent également au mécanisme cellulaire d'apoptose. Ils ne sont donc pas systématiquement toxiques. Leur production est contrôlée par des mécanismes antioxydants enzymatiques et non enzymatiques. Les systèmes de défense enzymatiques font intervenir la superoxyde dismutase, ou SOD, les catalases et/ou les glutathion peroxydases (fig. 7-6). Les antioxydants non enzymatiques sont la vitamine C, la vitamine E, la vitamine A et les caroténoïdes, l'acide urique, les chélateurs de métaux (tels que la transferrine et la métallothionéine) et le glutathion.

Néanmoins, lors de dérégulation de l'équilibre entre facteurs pro-oxydants et antioxydants, les radicaux libres et leurs dérivés peuvent s'avérer délétères, induisant des lésions sur l'ADN, des protéines cellulaires essentielles et les lipides membranaires. On parle alors de stress oxydatif.

Cet excès de radicaux libres et de leurs dérivés peut être la conséquence :

- soit d'une surproduction (irradiation, intoxication avec des métaux lourds, ischémies/reperfusions consécutives à des thromboses vasculaires) ;

- soit d'une défaillance des mécanismes antioxydants, d'origine nutritionnelle (carence en vitamines et/ou oligo-éléments) ou génétique (anomalie d'un gène codant une protéine et/ou une enzyme participant à la défense antiradicalaire).

Dans le système nerveux central, la surproduction de radicaux libres aboutit à la mort neuronale par apoptose et/ou, lors de phénomènes très étendus ou rapides, par nécrose (Bonfoco *et al.*, 1995). La rétine est un tissu particulièrement exposé aux effets délétères des radicaux libres. En effet, la consommation rétinienne en oxygène est très importante, notamment au niveau de la couche nucléaire externe (photorécepteurs), et les structures oculaires sont soumises à une forte irradiation.

STRESS OXYDATIF AU COURS DU GLAUCOME

Le principal facteur de risque de glaucome à angle ouvert est l'élévation de la pression intraoculaire. Cette hypertension s'associe, à l'échelle moléculaire, à une augmentation du glutamate (Shen *et al.*, 2004) (cf. *supra*), une altération du métabolisme du NO (Galassi *et al.*, 2004) (cf. *supra*), des remaniements vasculaires (Chung *et al.*, 1999) et des dommages oxydatifs secondaires à la production de ROS (Meldrum et Garthwaite, 1990 ; Sacca *et al.*, 2007).

Le lien entre hypertension oculaire et dommages oxydatifs avait été suggéré dès 1967 par les résultats des travaux de Virno *et al.* Les auteurs avaient alors administré à des animaux, puis à des patients, de fortes doses de vitamine C et observé que l'acide ascorbique diminuait la pression intraoculaire (Virno *et al.*, 1967). Une diminution du taux de glutathion dans l'humeur aqueuse de patients glaucomateux a été par la suite mesurée (Bunin *et al.*, 1992). Les résultats de travaux récents démontrent que le stress oxydatif non seulement prend part aux phénomènes de neurotoxicité observés au cours du glaucome, mais est également responsable de remaniements au niveau du trabéculum à l'origine des troubles de la

résorption de l'humeur aqueuse. Il a été ainsi démontré que l'augmentation de la pression intraoculaire et les altérations du champ visuel sont proportionnelles au degré de dommages oxydatifs retrouvés au niveau du trabéculum (Izzotti *et al.*, 2003 ; Sacca *et al.*, 2005).

Les lésions oxydatives observées au niveau des cellules endothéliales du trabéculum et du canal de Schlemm comprennent des altérations de l'ADN (Izzotti *et al.*, 2003) et une peroxydation lipidique (Babizhayev et Bunin, 1989). Les dommages endothéliaux sont également responsables d'un déséquilibre de production des substances vasoactives, dont le NO (Haeffliger *et al.*, 1999 ; Sacca *et al.*, 2007). En présence de radicaux libres, l'interaction du NO avec l'oxygène, le fer et/ou le cuivre, conduit à la formation de dérivés radicalaires toxiques qui aggravent encore le statut métabolique des cellules du trabéculum et altèrent la mobilité (Tamm et Lutjen-Drecoll, 1998 ; Wiederholt, 1998). L'augmentation de la concentration en NO conduit, en outre, à la formation de peroxydation et d'autres dérivés radicalaires neurotoxiques (Lipton, 1999). Cette accélération de la cascade radicalaire chez les patients glaucomateux est confirmée par le dosage des enzymes antioxydantes superoxyde dismutase et glutathion peroxydase dans l'humeur aqueuse, très fortement augmenté (Ferreira *et al.*, 2004). Les conséquences du stress oxydatif sont donc doubles : altérations des cellules endothéliales du trabéculum et neurotoxicité vis-à-vis des cellules ganglionnaires.

La supplémentation en antioxydant(s) constitue une piste thérapeutique intéressante chez les patients glaucomateux. La vitamine C à fortes doses pourrait diminuer la pression intraoculaire (Virno *et al.*, 1967). D'autres auteurs ont étudié l'effet de l'acide lipoïque et observé, suite à la supplémentation, une augmentation de la concentration en glutathion dans l'humeur aqueuse (Bunin *et al.*, 1992) associée à une amélioration de la fonction visuelle (Filina *et al.*, 1995). Enfin, il a été démontré que l'inhibition de la peroxydation lipidique prévient la mort des cellules ganglionnaires *in vitro* (Levin *et al.*, 1996).

STRESS OXYDATIF AU COURS DES ÉPISODES D'ISCHÉMIE/REPERFUSION

L'hypoxie et l'ischémie des tissus nerveux sont associées à une production importante de radicaux libres (Demopoulos *et al.*, 1980 ; Pellegrini-Giampietro *et al.*, 1990). Ces radicaux libres sont produits non seulement pendant la phase aiguë de l'ischémie proprement dite (Demopoulos *et al.*, 1980), mais également au cours de la phase de reperfusion (McCord, 1985). La formation en grande quantité de ROS et d'autres espèces radicalaires lors de la phase de reperfusion est secondaire à l'oxydation brutale des terminaisons des radicaux libres accumulés sous forme réduite pendant la phase ischémique (Osborne *et al.*, 2004). Cette « salve » radicalaire produite à la phase précoce de la reperfusion dépasse les défenses antioxydantes endogènes et induit des lésions neuronales importantes (Gilgun-Sherki *et al.*, 2002 ; Osborne *et al.*, 2004).

Szabo *et al.* ont été les premiers à démontrer de manière formelle le rôle des radicaux libres au cours de l'ischémie rétinienne. Ils ont ainsi observé que l'administration de SOD permet de limiter non seulement les lésions histologiques observées au cours de l'ischémie rétinienne (Szabo *et al.*, 1991) mais également les perturbations électrolytiques de la phase de reperfusion (Szabo *et al.*, 1992). D'autres travaux ont confirmé l'augmentation de la concentration en anion superoxyde, mais également en peroxyde d'hydrogène et en radical hydroxyle au cours des phénomènes ischémiques (Nayak *et al.*, 1993 ; Ophir *et al.*, 1994 ; Zhang *et al.*,

1995 ; Muller et al., 1997 ; Banin et al., 2000 ; Osborne et al., 2004).

Les modes de formation de radicaux libres au cours de l'ischémie/reperfusion sont probablement multiples, mais le rôle de la xanthine déshydrogénase/xanthine oxydase semble essentiel. La xanthine déshydrogénase est une enzyme ubiquitaire impliquée dans le catabolisme de l'ATP. Au décours des phénomènes d'ischémie/reperfusion, cette enzyme est modifiée en xanthine oxydase qui génère du superoxyde en présence d'oxygène et de xanthine ou d'hypoxanthine. Chez le rat, l'activité de la xanthine oxydase augmente rapidement et de manière significative dès les temps précoces de la reperfusion et est associée à une augmentation de la concentration en radicaux libres (Zhang et al., 1995 ; Roth et al., 1997 ; Banin et al., 2000). L'administration de « bloquants » de la xanthine oxydase, allopurinol ou oxypurinol, permet une amélioration de l'ERG post-ischémie, ce qui confirme le rôle de la xanthine oxydase dans l'occurrence des lésions neuronales (Peachey et al., 1993 ; Roth et al., 1997).

D'un point de vue thérapeutique, outre l'administration de SOD (Szabo et al., 1991, 1992) ou le blocage de la xanthine oxydase (Peachey et al., 1993 ; Roth et al., 1997), l'utilisation de piègeurs radicalaires a également montré une certaine efficacité neuroprotectrice. Parmi ces piègeurs radicalaires, on note la vitamine E (Block et Schwarz, 1997 ; Celebi et al., 2002), des dérivés de la vitamine C (Kuriyama et al., 2001), le *Ginkgo biloba* (Szabo et al., 1991), l'acide alpha-lipoïque (Block et Schwarz, 1997), la desferrioxamine (Ophir et al., 1994 ; Banin et al., 2000 ; Ugarte et Osborne, 2001), la thiorédoxine (Shibuki et al., 2000) et la mélatonine (Celebi et al., 2002 ; Siu et al., 2006).

Afin de limiter au maximum les phénomènes neurotoxiques, des associations utilisant des antioxydants enzymatiques et non enzymatiques (piégeurs radicalaires) devraient permettre, à l'avenir, de limiter les lésions neurodégénératives observées au cours de l'ischémie.

STRESS OXYDATIF ET RÉTINOPATHIE DIABÉTIQUE

Les expériences conduites *in vitro* et *in vivo* ont établi que l'hyperglycémie induit, de manière générale, un dysfonctionnement endothélial (Bohlen et Lash, 1993 ; Giugliano et al., 1997). Ce dysfonctionnement endothélial peut être prévenu par l'administration d'antioxydants, ce qui suggère un rôle essentiel des radicaux libres dans la pathogénie de la microangiopathie diabétique (Tesfamariam et Cohen, 1992 ; Marfella et al., 1995 ; Beckman et al., 2001). Plus spécifiquement, au niveau rétinien, Kowluru et al. (2001) ont démontré que l'administration prolongée d'antioxydants à des animaux diabétiques prévient l'apparition des remaniements capillaires précoces observés au cours de la rétinopathie diabétique.

L'équipe de Brownlee a par ailleurs démontré que l'hyperglycémie est associée à une surproduction endothéliale d'anion superoxyde et que le blocage de la production intracellulaire de radicaux libres par des antioxydants prévient le dysfonctionnement cellulaire (Nishikawa et al., 2000 ; Brownlee, 2001). La surproduction d'anion superoxyde a pour conséquence une diminution de la biodisponibilité du NO vasodilatateur, celui-ci interagissant avec l'anion superoxyde pour donner du peroxy-nitrite (ONOO) très cytotoxique.

Le peroxy-nitrite va être à l'origine (Beckman et Koppenol, 1996 ; Goldstein et al., 1996 ; Kowluru et al., 2000 ; Ceriello, 2003) :

- de l'oxydation des groupements sulfhydryle des protéines en ponts disulfures, rendant certaines enzymes inactives ;
- de la peroxydation lipidique, et donc de la destruction des membranes ;
- de la nitration des acides aminés, notamment de la tyrosine, affectant sévèrement les voies de signalisation cellulaires ;
- de lésions sur l'ADN et sur les mitochondries.

L'augmentation de la concentration en peroxy-nitrite peut être objectivée indirectement par le dosage de la nitrotyrosine plasmatique (produit de la nitration de la tyrosine), largement augmentée chez les diabétiques de type 2 (Ceriello et al., 2001). Une augmentation de nitrotyrosine a également été observée au niveau des protéines rétinienues de modèles animaux. Cette augmentation est réversible par l'administration d'aminoguanidine (Du et al., 2002), connue par ailleurs pour ralentir le développement de la rétinopathie diabétique chez l'animal (Hammes et al., 1991 ; Kern et Engerman, 2001).

Limiter la production des radicaux libres représente donc un objectif thérapeutique de premier ordre. L'équilibre glycémique constitue évidemment l'idéal puisque la production des radicaux libres est la conséquence directe de l'hyperglycémie. Montonen et al. (2004) ont démontré dans une étude épidémiologique que la supplémentation en vitamine E (particulièrement sous les formes alpha-, gamma-, delta-tocophérol et bêta-tocotriénol) et en caroténoïdes (sous la forme de la bêta-cryptoxanthine) est associée à une réduction du risque de diabète (Montonen et al., 2004). Les essais thérapeutiques utilisant les antioxydants — notamment la vitamine E — n'ont cependant pas mis en évidence d'effet significatif entre les groupes traité et contrôle (Marchioli et al., 2001). Ce manque d'efficacité pourrait être corrélé au fait que ces antioxydants ne « détoxifient » que les radicaux déjà formés et sont sans action sur leur production. De nouvelles molécules antioxydantes sont actuellement en cours d'étude, visant à bloquer dès son début la cascade radicalaire activée par l'hyperglycémie et mettant en jeu la surproduction de superoxyde et de NO (Ceriello, 2003). Dans les modèles animaux, ces molécules permettent pour certaines de normaliser la fonction endothéliale (Nassar et al., 2002), d'améliorer la perfusion vasculaire et le fonctionnement nerveux (Coppey et al., 2001).

CONCLUSION

Les mécanismes cellulaires et moléculaires qui concourent aux phénomènes de neurotoxicité sont nombreux et complexes. Leur compréhension nécessite, dans un premier temps, l'isolation de certaines voies de signalisation afin de pouvoir les étudier *in vitro* puis *in vivo*. Il ne faut néanmoins pas perdre de vue que, chez le vivant, ces mécanismes sont intriqués et que des influences croisées interviennent. Au niveau cellulaire, les phénomènes d'excito-toxicité glutamatergique, la dérégulation des voies de synthèse du NO et la production de radicaux libres interagissent entre eux, que ce soit au cours du glaucome, du diabète ou de l'ischémie, et s'intègrent donc dans une dynamique complexe. L'association de thérapeutiques agissant soit à l'origine du déclenchement de ces voies de signalisation, soit sur plusieurs de ces voies pourra permettre à l'avenir d'apporter des solutions thérapeutiques neuroprotectrices globales et donc efficaces.

- ✓ Le fonctionnement physiologique rétinien est soumis à un équilibre biochimique fragile. Toute altération métabolique peut rompre l'homéostasie rétinienne et être à l'origine de lésions neurosensorielles.
- ✓ Le glutamate représente le principal neurotransmetteur exciteur de la rétine ; à ce titre, il est essentiel à son bon fonctionnement. Une dérégulation de son métabolisme peut induire des phénomènes excito-toxiques où la sur-stimulation neuronale conduit à la dégénérescence cellulaire.
- ✓ Le NO joue un rôle important sur le tonus vasculaire et la neurotransmission. Le défaut de libération du NO peut affecter la régulation du flux sanguin ou la neurotransmission, tandis que sa surproduction induit des phénomènes inflammatoires.
- ✓ Les radicaux libres, produits de manière contrôlée, sont utiles aux phénomènes de phagocytose et d'apoptose, mais leur surproduction en conditions pathologiques induit un stress cellulaire dit « oxydatif » à l'origine de dommages cellulaires irréversibles : peroxydation membranaire, lésions sur l'ADN, nitration des protéines...
- ✓ Ces différentes voies métaboliques ne fonctionnent pas de manières indépendantes mais sont intriquées à différents niveaux. Leur dérégulation peut induire des lésions dites de « neurotoxicité », que l'on rencontre notamment au cours de l'évolution de la rétinopathie diabétique, de la neuropathie glaucomateuse et, plus globalement, des pathologies vasculaires ischémiques.
- ✓ Actuellement, de nombreuses équipes travaillent au développement de thérapeutiques visant à diminuer ces phénomènes neurotoxiques à l'échelle cellulaire et moléculaire.

II – APOPTOSE

R. Roduit, D. F. Schorderet

L'ischémie rétinienne est l'une des causes de la baisse de l'acuité visuelle, qui peut aller jusqu'à la perte complète de la vue. Le terme ischémie (du grec *iskh*, restriction, et *haema*, sang) décrit une diminution d'apport de sang dans les différents tissus du corps. Ce manque d'afflux sanguin prive le tissu (le cerveau, la rétine...) d'oxygène, de substrats métaboliques et empêche l'élimination de composés « toxiques » produits par les cellules.

Il existe différentes pathologies oculaires humaines liées à l'ischémie rétinienne, telles que le glaucome ou encore la rétinopathie diabétique. Une occlusion de l'artère centrale de la rétine ou une sténose peuvent aussi déclencher les mêmes problèmes rétiens. Dans ces différentes pathologies, un changement de la pression intraoculaire ou une altération de l'irrigation de la rétine amène à un dysfonctionnement et à une perte de la vision. Différents modèles animaux ont été développés en laboratoire pour étudier les mécanismes impliqués dans l'ischémie rétinienne. Ces modèles se rapprochent de la pathologie humaine sans toutefois la reproduire exactement car la vascularisation est très différente selon l'animal étudié (Osborne *et al.*, 2004). Les primates possèdent une vascularisation de l'œil très proche de celle de l'œil humain ; pourtant, les modèles murins sont souvent préférés pour des raisons de coût et d'infrastructure de travail. Le rat est l'animal le plus utilisé dans la recherche sur l'ischémie rétinienne, même s'il existe des différences importantes avec l'homme. Chaque modèle a ses avantages et ses inconvénients, il faut toutefois garder en tête que les résultats obtenus dépendent essentiellement d'une extrapolation pour expliquer une pathologie humaine. Les mécanismes mis en avant dans ces différents modèles peuvent être très différents de ceux qui mènent à la finalité pathologique de l'ischémie humaine. Lors d'une augmentation artificielle de la pression intraoculaire, lors d'une occlusion, d'une ligature ou d'une ablation photodynamique, lors d'une injection intravitreuse ou lors d'une ischémie-reperfusion différentes voies de signalisation sont activées et conduisent les cellules affectées vers une mort cellulaire.

LA MORT CELLULAIRE

Les mécanismes de destruction cellulaire peuvent avoir lieu au travers d'une lyse rapide non spécifique de la cellule (la nécrose) ou de façon active et programmée (l'apoptose). Lors de la nécrose, les cellules s'arrondissent et éclatent en libérant leur contenu cellulaire sur les autres cellules, déclenchant ainsi une réponse immunitaire et inflammatoire (tableau 7-1). La durée et la sévérité du stress ischémique déterminent si la cellule meurt par une lyse nécrotique ou par un processus plus lent et contrôlé, dénommé apoptose. Le but de cette revue est de décrire les différentes voies de signalisation qui sont impliquées dans ce processus apoptotique, souvent réversible.

L'apoptose est un processus programmé choisit par la cellule pour s'autodétruire suite à des stimuli externes. Ces multiples et divers mécanismes sont nécessaires à la survie des êtres pluricellulaires pour maintenir un équilibre entre les cellules nouvellement produites et les cellules vieillissantes ou altérées. Ces processus apoptotiques peuvent être mis en évidence par des méthodes histologiques et biochimiques (méthode TUNEL, fig. 7-7) ou par une mesure de l'activité des caspases, enzymes impliquées dans l'apoptose.

Ces mécanismes ont été intensément étudiés dans l'ischémie cérébrale (le *stroke*) (Mehta *et al.*, 2007) et, par analogie, les études réalisées sur l'ischémie rétinienne s'inspirent fortement de ces recherches.

SENSIBILITÉ CELLULAIRE SÉLECTIVE

La mort des cellules ganglionnaires a été démontrée dans tous les différents modèles d'ischémie ainsi que dans certaines rétines humaines glaucomateuses (Osborne *et al.*, 2004). Lors d'une ischémie rétinienne, les effets néfastes sont observés sur les différentes cellules (photorécepteurs, cellules amacines et ganglionnaires) qui composent la rétine.

Tableau 7-1
Apoptose versus Nécrose.

| Changements | Apoptose | Nécrose |
|----------------------------|--------------------------|---|
| Morphologiques | Cellule | Rétrécissement |
| | Fragmentation cellulaire | Corps apoptotiques |
| | Noyau | Margination réversible de la chromatine |
| | Membrane | Intégrité conservée |
| | Mitochondrie | Ultrastructure normale |
| | | Gonflement |
| Biochimiques | ADN | Cassure double brins |
| | Phosphatidylsérine | Mouvement vers la membrane externe |
| | | Externalisation |
| Réaction cellulaire | Inflammation | Non |
| | Pattern | Cellules individuelles affectées |
| | | Plusieurs cellules affectées |

Les photorécepteurs

Une ischémie moyenne cause une dépolarisation aiguë des photorécepteurs qui endommage ces cellules. On observe une dégénérescence des photorécepteurs trois à neuf mois après une occlusion artérielle (Osborne et al., 1999). Dans un modèle d'augmentation de la pression intraoculaire, on observe une mort des photorécepteurs et une activation des caspases (cf. *infra*) vingt-quatre heures après la reperfusion (Singh et al., 2001).

Les cellules amacrines et ganglionnaires

Elles sont aussi sensibles au glutamate, qui est élevé lors de l'ischémie. Les mécanismes apoptotiques sont identiques pour les deux types de cellules et semblent aussi impliquer les caspases. Il est possible de mesurer la perte de cellules ganglionnaires en mesurant les niveaux d'expression de Thy-1 (un gène exprimé spécifiquement dans ces cellules, Osborne et al., 2004) et/ou par la méthode TUNEL (Takita et al., 2003) (fig. 7-7).

Les cellules de la rétine ont une sensibilité diverse et ne sont pas égales devant l'apoptose induite par l'ischémie. Ceci dépend :

- de la localisation des cellules par rapport au lieu de l'ischémie ;
- de l'expression des récepteurs au glutamate, neurotransmetteur jouant un rôle important dans les différents processus apoptotiques (cf. *supra*, « I – Neurotoxicité »).

L'expression de récepteurs GABA, un antagoniste du glutamate, joue aussi un rôle dans cette sensibilité à l'ischémie (Osborne et al., 2004). D'autres facteurs, tels que l'habilité des cellules à contrôler leur niveau de Ca^{2+} intracellulaire ($[Ca^{2+}]_i$), à stabiliser leur pH et à limiter la production de radicaux libres (cf. *supra*, « I – Neurotoxicité »), sont aussi importants dans la susceptibilité des cellules à l'ischémie.

VOIES DE SIGNALISATION IMPLIQUÉES

Une étude récente a mis en évidence des gènes qui sont régulés différemment dans un modèle d'ischémie-reperfusion (Yoshimura et al., 2003). Parmi ces gènes, nous pouvons observer différents groupes tels que : les facteurs de transcription et gènes précoces, les gènes du cycle cellulaire, du stress, de la signalisation cellulaire, de l'adhésion cellulaire, de synthèse protéique et du métabolisme. Une étude identique chez le rat avec une ischémie induite par une augmentation de la pression oculaire est actuellement en cours dans notre laboratoire.

On remarque que de nombreuses voies de signalisation sont modifiées dans les différents modèles d'ischémie ; toutefois, il existe

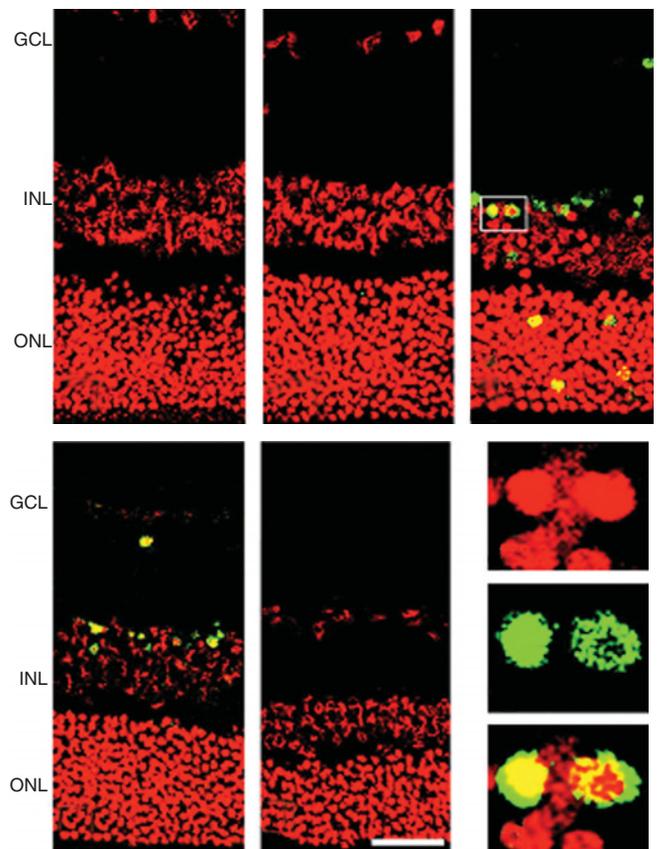


Fig 7-7 – Marquage des cellules apoptotiques (méthode TUNEL) de la rétine d'un rat ischémié. Le marquage est fait immédiatement (a), 6 heures (b), 12 heures (c), 24 heures (d) et 72 heures (e) après reperfusion de la rétine. Un double marquage au propidium iodide (PI, en rouge) et TUNEL (en vert) permet de visualiser l'apoptose des cellules gliales (GCL) et des cellules de la couche interne (INL) avec un pic d'apoptose à 24 heures et une perte quasi complète de cellules après 72 heures. Un agrandissement de la partie c permet d'observer le marquage au PI (f), au TUNEL (g) et une superposition des deux marquages (h). ONL : cellules de la couche externe (Takita, Invest Ophthalmol Vis Sci, 2003. Avec autorisation de l'éditeur.)

divers points communs à toutes les ischémies : un niveau élevé de glutamate et de $[Ca^{2+}]_i$, et une formation de radicaux libres. La réponse de la rétine à l'ischémie dépend de l'intensité et de la durée du stress. Les cellules peuvent, dans un premier temps, déclencher

des mécanismes de défense en augmentant l'expression de certains gènes puis, dans un second temps, lorsque leur capacité limite est dépassée, déclencher un processus de mort cellulaire, ou d'apoptose.

PRINCIPALES VOIES APOPTOTIQUES

L'apoptose est caractérisée par une cascade d'événements qui inclut des régulations transcriptionnelles, des activations enzymatiques et une balance entre les voies pro- et anti-apoptotiques. Cette section a pour but de présenter les différentes voies de signalisation et les protéines clés impliquées dans l'apoptose induite lors d'une ischémie rétinienne.

PROTÉINES IMPLIQUÉES DANS L'APOPTOSE

Caspases

Les caspases sont impliquées dans de nombreux processus apoptotiques. Il s'agit d'une famille de protéases à cystéine composée de quatorze membres, qui sont sécrétées sous une forme de précurseurs inactifs et qui sont ensuite activées par divers stimuli. Les caspases contiennent quatre domaines distincts : un prodomaine (aminoterminal), une grande sous-unité et une petite sous-unité, reliés par une séquence de liaison. Après activation et clivage des grand et petit fragments, ceux-ci vont former un hétérodimère actif (fig. 7-8). La famille caspase peut être séparée en deux types de protéases. Toutes les caspases, à l'exception des caspases 3, 6, 7 et 14, contiennent un domaine DED (*Death Effector Domain*) et un domaine CARD (*Caspase Recruitment Domain*) qui sont nécessaires pour interagir avec les différentes protéines du processus apoptotique (Reed, 2000).

L'activation des caspases se fait de manière complexe par le biais d'un apoptosome (*proteins scaffold*) qui sert de plateforme de signalisation au processus apoptotique (Riedl et Salvesen, 2007).

Différentes études, dans des modèles d'augmentation de pression intraoculaire et reperfusion, ont mis en évidence l'activation des caspases 1 (Katai et Yoshimura, 1999), 2 (Lam et al., 1999) et 3 (Katai et Yoshimura, 1999 ; Lam et al., 1999). L'utilisation d'inhibiteurs spécifiques des caspases permet de diminuer la dégradation de l'ADN et l'apoptose de cellules gliales (Katai et Yoshimura, 1999 ; Lam et al., 1999). Il existe aussi des protéines inhibitrices d'apoptose (IAPs) (Deveraux et al., 1997) qui sont des inhibiteurs

naturels des caspases et qui bloquent l'activité caspase en liant celles-ci avec le domaine BIR. XIAP (*X chromosome-linked Inhibitor of Apoptosis Protein*) est le meilleur de ces inhibiteurs ; une surexpression de celui-ci permet de maintenir une bonne fonction rétinienne quatre semaines après une ischémie (Renwick et al., 2006).

AIF

Il existe des processus apoptotiques indépendants des caspases ; le facteur d'induction d'apoptose (AIF, *Apoptosis Inducing Factor*) en fait partie. Il est exprimé dans l'espace intermembranaire de la mitochondrie et contient en carboxyterminal une activité oxydoréductase importante. Cette protéine est relâchée par la mitochondrie, de façon synchronisée avec le cytochrome C, suite à un stimulus. Il induit une condensation du noyau et une coupure de l'ADN. L'effet de ce facteur a surtout été étudié dans l'ischémie cérébrale (Mehta et al., 2007) et son rôle dans l'ischémie rétinienne est encore à l'étude.

Famille de protéines Bcl-2

La famille de protéines Bcl-2 joue un rôle important dans les processus apoptotiques. Elle est composée de plus de vingt homologues différents qui sont soit pro-apoptotiques (Bax, Bak, Bok, Bcl-X_s, Bad et Bid...), soit anti-apoptotiques (Bcl-2, Bcl-X_L, Mcl-1 et Bcl-W...) (Reed, 1998) (fig. 7-9).

Ces différentes protéines se lient les unes aux autres physiquement et forment un réseau complexe d'homo- et d'hétérodimères. Le ratio de protéines apoptotiques versus anti-apoptotiques dicte la sensibilité et la résistance de la cellule face à différents stimuli apoptotiques.

La famille de protéines Bcl-2 contrôle la survie de la cellule via trois mécanismes :

- Ils peuvent former des hétérodimères via leurs domaines BH3 et antagoniser leur propre fonction.

- Certains membres de cette famille peuvent se lier à d'autres régulateurs d'apoptose et modifier leurs effets.

- Ces protéines sont capables de former des canaux ioniques, ou pores, qui perméabilisent la membrane mitochondriale, permettant le relâchement du cytochrome C, des protéines AIF ou de Smac/DIABLO.

Certains membres de la famille Bcl-2 sont activés par les caspases, comme Bid dont l'extrémité aminotermine est clivée par la caspase 8, ce qui a pour conséquence d'exposer son domaine BH3 et de permettre son insertion dans la mitochondrie. D'autres, comme Bad, sont inactivés par phosphorylation via Akt (PKB), PKA

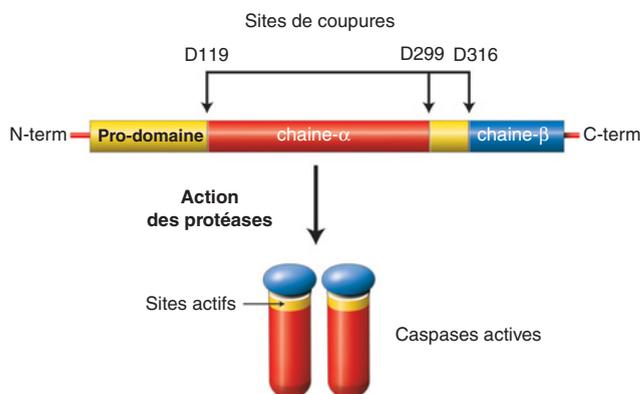


Fig. 7-8 – **Caspases**. Elles sont produites sous une forme inactive, puis activées par coupures protéolytiques des sites aspartate et dimérisation des petits et grands fragments protéiques.

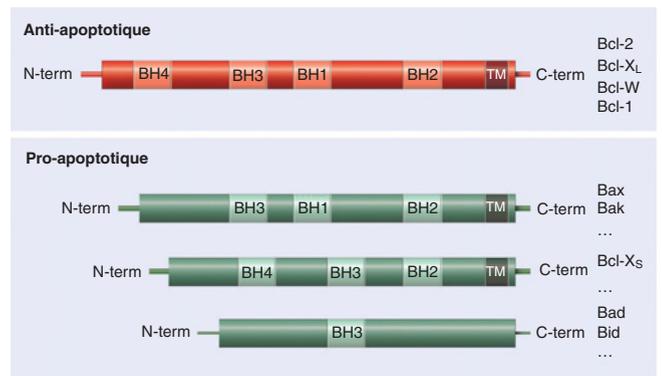


Fig. 7-9 – **Principales protéines constituant la famille Bcl2**. Le domaine transmembranaire permet l'ancrage de la protéine dans la membrane mitochondriale, alors que les domaines BH3 permettent la liaison aux autres membres de la famille. Le domaine BH4 permet la stabilisation de la protéine.

ou Raf1 (cf. *infra*), et ne peuvent alors plus lier Bcl-2 ou Bcl-XL et antagoniser ces protéines. Inversement, une déphosphorylation de Bad active la protéine qui lie alors Bcl-2 et empêche l'action anti-apoptotique de celle-ci.

Si cette voie a été intensément étudiée dans la plupart des processus apoptotiques, peu d'études ont montré un rôle des protéines de la famille Bcl-2 dans l'ischémie rétinienne. En 1999, Kaneta et al. rapportent une augmentation de la protéine Bax, vingt-quatre heures après une ischémie induite par augmentation de la pression intraoculaire. Dans un modèle d'occlusion artérielle, le groupe de Stout montre que la translocation de Bax à la mitochondrie est accompagnée d'une augmentation de cytochrome C et d'une activation de la caspase 9 (Zhang et al., 2005).

p53

Le suppresseur de tumeur p53 est un facteur de transcription qui a été très étudié dans les pathologies cancéreuses, mais son rôle dans les processus d'apoptose est aussi très important. Il est capable d'augmenter l'expression de Bak et Bax, deux protéines pro-apoptotiques, qui migrent vers la mitochondrie et altèrent la perméabilité de celle-ci ; p53 peut aussi augmenter l'expression de l'activateur de protéase Apaf-1 (*Apoptosis protease-activating factor 1*) qui, de son côté, active la caspase 9 en présence de cytochrome C. Des études récentes ont montré que p53 peut aussi affecter des protéines membres de la famille de Bcl-2, comme PUMA (*p53 Upregulated Modulator of Apoptosis*) (Nakano et Vousden, 2001) ou Noxa (Oda et al., 2000), toutes deux affectant la mitochondrie.

À ce jour, une seule étude a été effectuée sur le rôle de p53 dans l'ischémie rétinienne. Les résultats ne sont pas encore très concluants, mais ils semblent indiquer qu'il existe une voie dépendante et une voie non dépendante de p53. En effet, la mort des cellules gliales, induite par une injection de N-méthyl-D-aspartate (NMDA), est corrélée à une importante augmentation de p53. Pourtant, la mort de ces cellules est identique entre les souris contrôles et les souris déficientes en p53 (*p53^{-/-}*), malgré une absence d'activation des caspases. Seuls les hétérozygotes sont partiellement protégés contre l'effet du NMDA avec une activité caspase présente (Li et al., 2002).

Protéines contenant un « domaine de mort », DD

La famille des récepteurs au TNF (*Tumor Necrosis Factor*) est constituée de différents récepteurs transmembranaires (TNFR, Fas/CD95, TRAIL-R...) qui possèdent un domaine dénommé « domaine de mort » (DD, *Death Domain*). Ce domaine permet de recruter des protéines adaptatrices comme TRADD (*TNF Receptor-Associated Death Domain*) et FADD (*Fas-associated Death Domain*), qui possèdent un « domaine de mort effecteur » (DED, *Death Effector Domain*). Après liaison avec son ligand (TNF, FasL, TRAIL), le récepteur homotrimérique recrute des protéines adaptatrices ; il en résulte un complexe d'induction d'apoptose (DISC, *Death Inducing Signalling Complex*) qui fait partie intégrante de l'apoptosome (Riedl et Salvesen, 2007). Plusieurs pro-caspases, comme la pro-caspase 8, lient les protéines adaptatrices et sont ainsi activées. La caspase 8 peut alors activer la caspase 3 et/ou la protéine pro-apoptotique Bid qui va affecter le réseau des protéines Bcl-2.

Le rôle des voies Fas/FasL et TNF/TNFR a été bien décrit dans différents modèles d'ischémie cérébrale ; ainsi, une inhibition de ces voies protège fortement (près de 70 %) contre le *stroke* (Martin-Villalba et al., 2001). Fas joue aussi un rôle dans un modèle de rétinopathie ischémique. En effet, une rétinopathie induite par une exposition à des hauts niveaux d'oxygène est plus dommageable sur des souris déficientes en FasL que sur des souris contrôles (Barreiro et al., 2003).

VOIES DE SIGNALISATION DES MAPK

Les protéines kinases MAPK (*Mitogen-activated Protein Kinases*) constituent un élément clé de la signalisation cellulaire. Par leur habilité à phosphoryler et ainsi à moduler divers facteurs de transcription, ces kinases régulent de multiples processus de prolifération et d'apoptose.

Chez les mammifères, il existe trois sous-familles de MAPK (Davis, 1995) :

- la famille des ERK (*Extracellular Regulated Kinases*) ;
- la famille des JNK (*c-Jun N-terminal Kinases*) ;
- la famille des p38.

Suite à un stimulus, ces kinases sont activées par une succession de phosphorylations qui fait intervenir les protéines kinases MAPKKK, MAPKK et finalement MAPK (Widmann et al., 1999). Les MAPK sont les dernières protéines activées lors de cette cascade de signalisation, initiée entre autre par le biais des récepteurs NMDA (Kikuchi et al., 2000 ; Manabe et Lipton, 2003).

ERK

La famille des ERK est composée de cinq membres, ERK 1, 2, 3 α , 3 β et 4, dont le poids moléculaire est compris entre 41 et 43 kDa. Les serine-thréonine kinases MAPKKK (aussi dénommées MEKK, et similaires à Raf) phosphorylent dans un premier temps les kinases MAPKK1/2 (ou MEK1/2), qui à leur tour activent ERK1/2 (fig. 7-10). La cascade de signalisation la mieux caractérisée est la voie Ras, Raf-

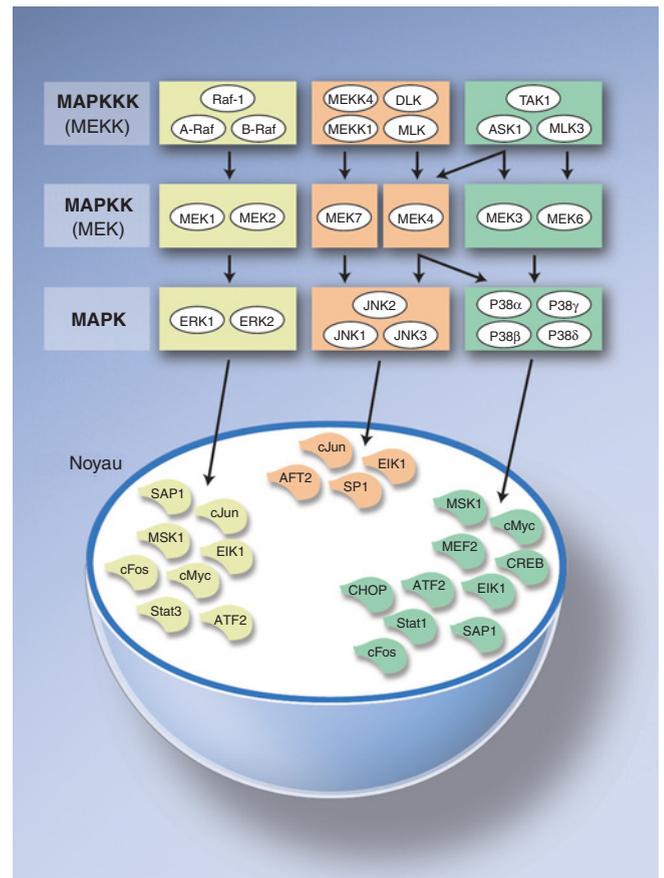


Fig. 7-10 – Représentation non exhaustive et schématique de la cascade d'activation des MAPK. La régulation de ces différents facteurs de transcription joue un rôle important dans les processus de prolifération et d'apoptose.

1, MEK1/2 et ERK1/2 qui conduit à l'activation de nombreux facteurs de transcription (c-Jun, c-Fos, Elk-1 et ATF-2...) ainsi que de nombreuses protéines (phospholipase A, Hsp1 et RSK) impliquée dans des processus essentiels pour la cellule (Davis, 1995).

Dans la rétine, la voie Ras/ERK est activée par le facteur de croissance CNTF (*Ciliary Neurotrophic Factor*) (Peterson *et al.*, 2000) qui lui-même est augmenté lors d'une ischémie (Ju *et al.*, 1999) et lors d'une exposition prolongée à la lumière (Liu *et al.*, 1998). Lors d'une augmentation de la pression intraoculaire, Roth *et al.* ont montré une augmentation de la phosphorylation de ERK1/2 dans les cellules de Müller. Une inhibition de la voie ERK1/2 diminue l'apoptose des cellules ganglionnaires et, conséquemment, la réponse des couches internes de la rétine à un stimulus électrique (ERG) se trouve améliorée (Roth *et al.*, 2003). Cette activation de la voie ERK est aussi accompagnée d'une phosphorylation des voies JNK dans un modèle d'ischémie induite par augmentation de la pression intraoculaire (Produit-Zengaffinen, Pournaras et Schorderet, communication personnelle ; Roth *et al.*, 2003) (fig. 7-11).

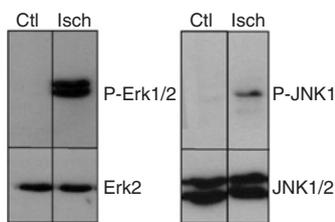


Fig. 7-11 – Analyse par Western blot de l'activation des voies Erk et JNK dans les rétines isolées après ischémie (Isch) en comparaison des rats contrôles (Ctl). (Produit-Zengaffinen, Pournaras et Schorderet, communication personnelle.)

JNK

À ce jour, trois formes de JNK ont été décrites : JNK1, 2 et 3. Par épissage alternatif, on retrouve une dizaine d'isoformes différentes suivant les cellules et les tissus. JNK est activé par une double phosphorylation sur une thréonine et une tyrosine par les kinases MAPKK (MKK4/7) qui elles-mêmes sont phosphorylées par diverses kinases MAPKKK (ASK1, DLK, MEK1/4 et TAK1) (fig. 7-10) (Davis, 2000). Le principal substrat de JNK, c-Jun, fait partie du complexe de facteurs de transcription dénommé AP-1 (*Activator Protein 1*) qui est impliqué dans de nombreux processus apoptotiques (Grimm *et al.*, 2000 ; Jochum *et al.*, 2001). JNK a aussi pour cible de nombreux facteurs de transcription tels que Elk-1, ATF-2, p53 ainsi que plusieurs protéines de la famille Bcl-2 (Weston et Davis, 2007).

Dans la rétine, l'activité de JNK est augmentée après une ischémie, bien que l'inhibition de cette voie ne change rien au phénotype ischémique (Roth *et al.*, 2003). Nous avons aussi observé cette augmentation de phosphorylation de JNK après une ischémie induite par une augmentation de la pression oculaire chez le rat (fig. 7-11) et étudions actuellement l'importance de cette voie dans ce modèle d'ischémie.

p38

La troisième famille des MAPK est la famille de p38 qui est composée de quatre membres : p38 α , β , γ et δ . Les kinases MAPKKK qui sont capables de phosphoryler p38 sont principalement les kinases TAK-1 (*TGF β -activating kinase*), ASK-1 (*Apoptosis*

regulating Signaling Kinase) et MLK-3 (*Mixed Lineage Kinase 3*). Ces kinases activent ensuite les kinases MEK3 et 6. La phosphorylation de p38 conduit à l'activation de plusieurs facteurs de transcription (fig. 7-10) et protéines cytosoliques qui augmente les taux d'IL-1 β et de TNF α . Ces deux cytokines vont ensuite activer la voie TNFR-TRADD-caspases (cf. *supra*). L'utilisation d'inhibiteurs de p38 permet de réduire la production d'IL-1 β et de TNF α , ainsi que d'autres protéines comme la NOS (Bhat *et al.*, 1999) ou la cyclo-oxygénase (COX-2), et de prévenir l'apoptose (Choi *et al.*, 2006).

De nombreuses études ont mis en évidence le rôle prépondérant de p38 dans l'ischémie rétinienne (Kikuchi *et al.*, 2000 ; Manabe et Lipton, 2003 ; Roth *et al.*, 2003). L'injection intraveineuse de NMDA (10 nM) (Manabe et Lipton, 2003), l'augmentation de la pression intraoculaire (Roth *et al.*, 2003) ou une axotomie (Kikuchi *et al.*, 2000) induisent une augmentation de la phosphorylation de p38. L'utilisation d'inhibiteurs de cette kinase permet un retour à la normale de la réponse rétinienne lorsque celle-ci est soumise à une stimulation électrique (ERG) (Roth *et al.*, 2003) et une diminution de la mort des cellules gliales (Manabe et Lipton, 2003 ; Roth *et al.*, 2003). L'inhibiteur sélectif des récepteurs NMDA, MK801, bloque aussi l'apoptose des cellules gliales et inhibe la voie d'activation p38 (Kikuchi *et al.*, 2000). De plus, l'augmentation de la phosphorylation de p38 et l'apoptose induite lors d'une ischémie rétinienne sont fortement diminuées dans la souris ASK-1^{-/-} (Harada *et al.*, 2006).

VOIES ANTI-APOPTOTIQUES AKT/PKB

La sérine/thréonine kinase Akt/PKB joue un rôle central dans la survie, la prolifération et la croissance cellulaire. À ce jour, trois isoformes d'Akt ont été étudiées : Akt1/PKB α , Akt2/PKB β et Akt3/PKB γ . Les effets anti-apoptotiques exercés par la kinase se font par le biais d'inhibition des voies apoptotiques décrites précédemment. Akt phosphoryle directement et inhibe la protéine Bad (Datta *et al.*, 2002) ; il régule aussi la transcription de protéines de la famille Bcl-2 (Bim) par une inhibition du facteur de transcription FOXO et de la protéine p53 (Manning et Cantley, 2007). Akt prévient le processus apoptotique non seulement en réduisant l'activation de la caspase 9 par un contrôle des protéines Bcl-2, mais aussi en phosphorylant la pro-caspase 9, diminuant ainsi son activité protéasique (Manning et Cantley, 2007). Les voies anti-apoptotiques sont aussi régulées par Akt. En effet, MCL-1, un homologue de Bcl-2, est inhibé par GSK3, le substrat principal d'Akt (Maurer *et al.*, 2006). La voie d'Akt interagit aussi avec d'autres voies de signalisation en activant la voie de survie NF- κ B et en inhibant les voies apoptotiques JNK et p38, via une inhibition d'ASK1 (Kim *et al.*, 2001).

Peu d'études ont été réalisées sur le rôle d'Akt dans l'ischémie rétinienne. De façon globale, l'inhibition d'Akt, par son inhibiteur spécifique Ly294002, induit une augmentation de la mort des cellules gliales (Manabe et Lipton, 2003 ; Nakazawa *et al.*, 2003 ; Nakazawa *et al.*, 2005). Pourtant, dans ces modèles d'ischémie, on observe une augmentation (Manabe et Lipton, 2003) ou une diminution (Nakazawa *et al.*, 2005) de la phosphorylation d'Akt après un traitement au NMDA. Plusieurs études complémentaires seront nécessaires pour déterminer le mécanisme et le rôle d'Akt dans ces pathologies.

CONCLUSION

Une bonne compréhension des voies de signalisation lors de l'ischémie rétinienne (fig. 7-12) est nécessaire pour, d'une part, mieux comprendre la physiopathologie moléculaire de cette affection et, d'autre part, envisager de nouvelles voies thérapeutiques.

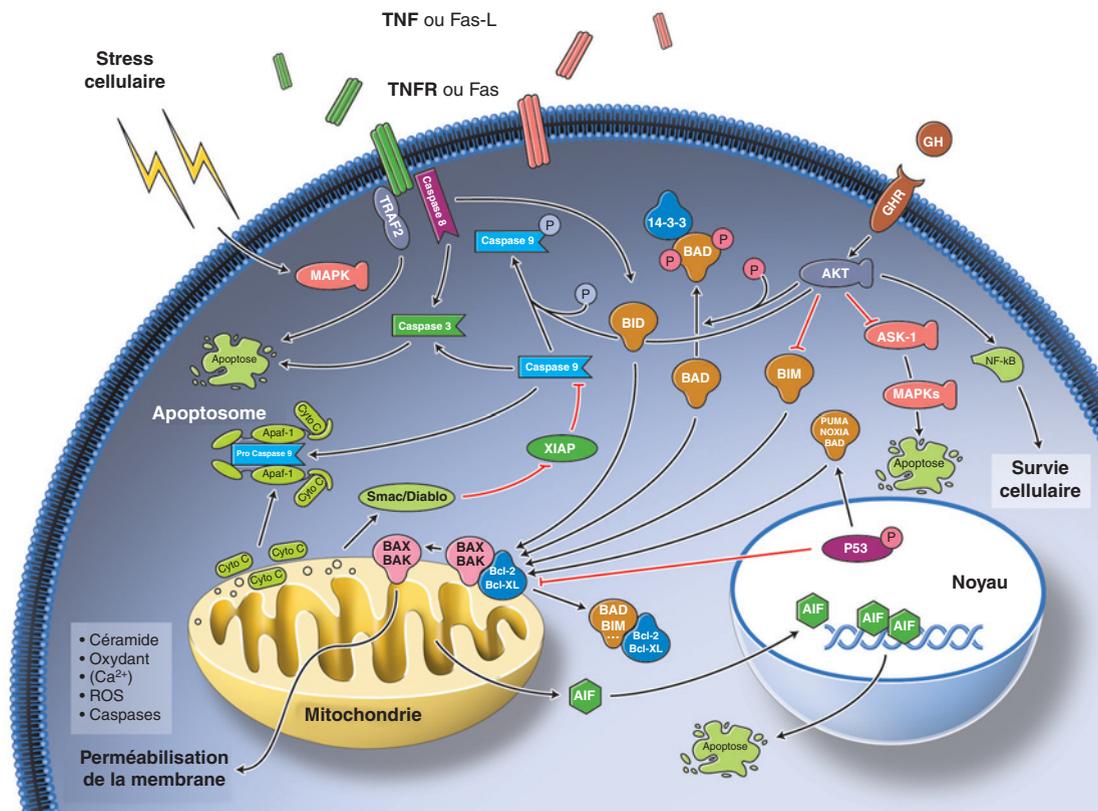


Fig. 7-12 – Principales voies de signalisation impliquées dans l'apoptose lors d'une ischémie rétinienne.

À RETENIR

- ✓ L'apoptose est un processus programmé choisi par la cellule pour s'autodétruire suite à des stimuli externes. Ces multiples et divers mécanismes sont nécessaires à la survie des êtres pluricellulaires pour maintenir un équilibre entre les cellules nouvellement produites et les cellules vieillissantes ou altérées.
- ✓ Les modèles d'ischémie rétinienne sont multiples et différents. Ils ont rendu possible l'identification de quelques voies de signalisation communes qui aboutissent à l'apoptose des cellules de la rétine.
- ✓ Parmi celles-ci, on peut citer les caspases, la famille de protéines Bcl-2, le suppresseur de tumeur p53 et le facteur d'induction d'apoptose AIF.
- ✓ Les voies de signalisation des MAPK (pro-apoptotiques) et d'Akt (anti-apoptotique) sont aussi impliquées dans ce processus apoptotique et l'utilisation thérapeutique de composés pouvant moduler ces voies est actuellement à l'étude.

BIBLIOGRAPHIE

- Abu-El-Asrar A.M., Dralands L., Missotten L. *et al.* (2004). Expression of apoptosis markers in the retinas of human subjects with diabetes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 45 : 2760-2766.
- Abu-El-Asrar A.M., Desmet S., Meeressaert A. *et al.* (2001). Expression of the inducible isoform of nitric oxide synthase in the retinas of human subjects with diabetes mellitus. *Am J Ophthalmol*, 132 : 551-556.
- Ambati J., Chalam K.V., Chawla D.K. *et al.* (1997). Elevated gamma-aminobutyric acid, glutamate, and vascular endothelial growth factor levels in the vitreous of patients with proliferative diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol*, 115 : 1161-1166.
- Andersson K.E., Garcia Pascual A., Forman A. *et al.* (1991). Non-adrenergic, non-cholinergic nerve-mediated relaxation of rabbit urethra is caused by nitric oxide. *Acta Physiol Scand*, 141 : 133-134.
- Arriza J.L., Fairman W.A., Wadiche J.I. *et al.* (1994). Functional comparisons of three glutamate transporter subtypes cloned from human motor cortex. *J Neurosci*, 14 : 5559-5569.
- Arzberger T., Krampfl K., Leimgruber S. *et al.* (1997). Changes of NMDA receptor subunit (NR1, NR2B) and glutamate transporter (GLT1) mRNA expression in Huntington's disease - An in situ hybridization study. *J Neuropathol Exp Neurol*, 56 : 440-454.
- Asahina T., Kashiwagi A., Nishio Y. *et al.* (1995). Impaired activation of glucose oxidation and NADPH supply in human endothelial cells exposed to H₂O₂ in high-glucose medium. *Diabetes*, 44 : 520-526.
- Attwell D., Barbour B. et Szatkowski M. (1993). Nonvesicular release of neurotransmitter. *Neuron*, 11 : 401-407.
- Azal O., Yonem A., Guler S. *et al.* (2002). Effects of aminoguanidine and tolrestat on the development of ocular and renal structural changes in experimental diabetic rats. *Diabetes Obes Metab*, 4 : 75-79.
- Babizhayev M.A. et Bunin A. (1989). Lipid peroxidation in open-angle glaucoma. *Acta Ophthalmol (Copenh)*, 67 : 371-377.
- Banin E., Berenshtein E., Kitrossky N. *et al.* (2000). Gallium-desferrioxamine protects the cat retina against injury after ischemia and reperfusion. *Free Radic Biol Med*, 28 : 315-323.
- Barber A.J., Lieth E., Khin S.A. *et al.* (1998). Neural apoptosis in the retina during experimental and human diabetes. Early onset and effect of insulin. *J Clin Invest*, 102 : 783-791.
- Barber A.J. (2003). A new view of diabetic retinopathy : a neurodegenerative disease of the eye. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 27 : 283-290.
- Barbour B., Brew H. et Attwell D. (1991). Electrogenic uptake of glutamate and aspartate into glial cells isolated from the salamander (*Ambystoma*) retina. *J Physiol*, 436 : 169-193.
- Barnett N.L., Pow D.V. et Bull N.D. (2001). Differential perturbation of neuronal and glial glutamate transport systems in retinal ischaemia. *Neurochem Int*, 39 : 291-299.
- Barreiro R., Schadlu R., Herndon J. *et al.* (2003). The role of Fas-FasL in the development and treatment of ischemic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 44 : 1282-1286.
- Baynes J.W. et Thorpe S.R. (1999). Role of oxidative stress in diabetic complications : a new perspective on an old paradigm. *Diabetes*, 48 : 1-9.
- Beckman J.A., Goldfine A.B., Gordon M.B. *et al.* (2001). Ascorbate restores endothelium-dependent vasodilation impaired by acute hyperglycemia in humans. *Circulation*, 103 : 1618-1623.
- Beckman J.S. et Koppenol W.H. (1996). Nitric oxide, superoxide, and peroxynitrite : the good, the bad, and ugly. *Am J Physiol*, 271 : C1424-1437.
- Behar-Cohen F.-F., Goureau O., D'Hermies F. *et al.* (1996). Decreased intraocular pressure induced by nitric oxide donors is correlated to nitrite production in the rabbit eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 37 : 1711-1715.
- Bhat N.R., Zhang P. et Bhat A.N. (1999). Cytokine induction of inducible nitric oxide synthase in an oligodendrocyte cell line : role of p38 mitogen-activated protein kinase activation. *J Neurochem*, 72 : 472-478.
- Bliss T.V. et Collingridge G.L. (1993). A synaptic model of memory : long-term potentiation in the hippocampus. *Nature*, 361 : 31-39.
- Block F. et Schwarz M. (1997). Effects of antioxidants on ischemic retinal dysfunction. *Exp Eye Res*, 64 : 559-564.
- Boger R.H. et Bode-Boger S.M. (2000). Asymmetric dimethylarginine, derangements of the endothelial nitric oxide synthase pathway, and cardiovascular diseases. *Semin Thromb Hemost*, 26 : 539-545.
- Bohlen H.G. et Lash J.M. (1993). Topical hyperglycemia rapidly suppresses EDRF-mediated vasodilation of normal rat arterioles. *Am J Physiol*, 265 : H219-225.
- Bonfoco E., Krainc D., Ankarcrona M. *et al.* (1995). Apoptosis and necrosis : two distinct events induced, respectively, by mild and intense insults with N-methyl-D-aspartate or nitric oxide/superoxide in cortical cell cultures. *Proc Natl Acad Sci USA*, 92 : 7162-7166.
- Bowes C., Li T., Danciger M. *et al.* (1990). Retinal degeneration in the rd mouse is caused by a defect in the beta subunit of rod cGMP-phosphodiesterase. *Nature*, 347 : 677-680.
- Bredt D.S. et Snyder S.H. (1990). Isolation of nitric oxide synthetase, a calmodulin-requiring enzyme. *Proc Natl Acad Sci USA*, 87 : 682-685.
- Bresnick G.H. et Palta M. (1987). Oscillatory potential amplitudes. Relation to severity of diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol*, 105 : 929-933.
- Brooks D.E., Garcia G.A., Dreyer E.B. *et al.* (1997). Vitreous body glutamate concentration in dogs with glaucoma. *Am J Vet Res*, 58 : 864-867.
- Brownlee M. (2001). Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature*, 414 : 813-820.
- Budd S.L. (1998). Mechanisms of neuronal damage in brain hypoxia/ischemia : focus on the role of mitochondrial calcium accumulation. *Pharmacol Ther*, 80 : 203-229.
- Bult H., Boeckxstaens G.E., Pelckmans P.A. *et al.* (1990). Nitric oxide as an inhibitory non-adrenergic non-cholinergic neurotransmitter. *Nature*, 345 : 346-347.
- Bunin A., Filina A.A. et Erichev V.P. (1992). [A glutathione deficiency in open-angle glaucoma and the approaches to its correction]. *Vestn Oftalmol*, 108 : 13-15.
- Burnett A.L., Lowenstein C.J., Bredt D.S. *et al.* (1992). Nitric oxide : a physiologic mediator of penile erection. *Science*, 257 : 401-403.
- Butt Z., O'Brien C., McKillop G. *et al.* (1997). Color Doppler imaging in untreated high- and normal-pressure open-angle glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 38 : 690-696.
- Cao W., Zaharia M., Drummheller A. *et al.* (1994). Effects of dextromethorphan on ischemia induced electroretinogram changes in rabbit. *Curr Eye Res*, 13 : 97-102.
- Carmo A., Cunha-Vaz J.G., Carvalho A.P. *et al.* (2000). Nitric oxide synthase activity in retinas from non-insulin-dependent diabetic Goto-Kakizaki rats : correlation with blood-retinal barrier permeability. *Nitric Oxide*, 4 : 590-596.
- Carter-Dawson L., Crawford M.L., Harwerth R.S. *et al.* (2002). Vitreal glutamate concentration in monkeys with experimental glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 43 : 2633-2637.
- Carter-Dawson L., Shen F.F., Harwerth R.S. *et al.* (2004). Glutathione content is altered in Müller cells of monkey eyes with experimental glaucoma. *Neurosci Lett*, 364 : 7-10.
- Celebi S., Dilsiz N., Yilmaz T. *et al.* (2002). Effects of melatonin, vitamin E and octreotide on lipid peroxidation during ischemia-reperfusion in the guinea pig retina. *Eur J Ophthalmol*, 12 : 77-83.
- Ceriello A., Mercuri F., Quagliaro L. *et al.* (2001). Detection of nitrotyrosine in the diabetic plasma : evidence of oxidative stress. *Diabetologia*, 44 : 834-838.
- Ceriello A. (2003). New insights on oxidative stress and diabetic complications may lead to a "causal" antioxidant therapy. *Diabetes Care*, 26 : 1589-1596.
- Chang C.J., Chiang C.H., Chow J.C. *et al.* (2000). Aqueous humor nitric oxide levels differ in patients with different types of glaucoma. *J Ocul Pharmacol Ther*, 16 : 399-406.
- Chang G.Q., Hao Y. et Wong F. (1993). Apoptosis : final common pathway of photoreceptor death in rd, rds, and rhodopsin mutant mice. *Neuron*, 11 : 595-605.
- Chiou G.C., Liu S.X., Li B.H. *et al.* (1995). Ocular hypotensive effects of L-arginine and its derivatives and their actions on ocular blood flow. *J Ocul Pharmacol Ther*, 11 : 1-10.
- Chiou G.C. (2001). Review : effects of nitric oxide on eye diseases and their treatment. *J Ocul Pharmacol Ther*, 17 : 189-198.
- Choi D.W. (1987). Ionic dependence of glutamate neurotoxicity. *J Neurosci*, 7 : 369-379.
- Choi D.W. (1988). Calcium-mediated neurotoxicity : relationship to specific channel types and role in ischemic damage. *Trends Neurosci*, 11 : 465-469.
- Choi J.S., Kim D., Hong Y.M. *et al.* (2006). Inhibition of nNOS and COX-2 expression by lutein in acute retinal ischemia. *Nutrition*, 22 : 668-671.
- Chung H.S., Harris A., Evans D.W. *et al.* (1999). Vascular aspects in the pathophysiology of glaucomatous optic neuropathy. *Surv Ophthalmol*, 43 Suppl 1 : S43-50.
- Cicik E., Tekin H., Akar S. *et al.* (2003). Interleukin-8, nitric oxide and glutathione status in proliferative vitreoretinopathy and proliferative diabetic retinopathy. *Ophthalmic Res*, 35 : 251-255.
- Cleary C., Buckley C.H., Henry E. *et al.* (2005). Enhanced endothelium derived hyperpolarising factor activity in resistance arteries from normal pressure glaucoma patients : implications for vascular function in the eye. *Br J Ophthalmol*, 89 : 223-228.
- Clermont A.C. et Bursell S.E. (2007). Retinal blood flow in diabetes. *Microcirculation*, 14 : 49-61.
- Conn P.J. et Pin J.P. (1997). Pharmacology and functions of metabotropic glutamate receptors. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 37 : 205-237.
- Coppéy L.J., Gellett J.S., Davidson E.P. *et al.* (2001). Effect of M40403 treatment of diabetic rats on endoneurial blood flow, motor nerve conduction velocity and vascular function of epineurial arterioles of the sciatic nerve. *Br J Pharmacol*, 134 : 21-29.
- Curtis D.R., Phillis J.W. et Watkins J.C. (1959). Chemical excitation of spinal neurones. *Nature*, 183 : 611-612.
- Daley M.L., Watzke R.C. et Riddle M.C. (1987). Early loss of blue-sensitive color vision in patients with type I diabetes. *Diabetes Care*, 10 : 777-781.
- Datta S.R., Ranger A.M., Lin M.Z. *et al.* (2002). Survival factor-mediated BAD phosphorylation raises the mitochondrial threshold for apoptosis. *Dev Cell*, 3 : 631-643.
- Davis R.J. (1995). Transcriptional regulation by MAP kinases. *Mol Reprod Dev*, 42 : 459-467.
- Davis R.J. (2000). Signal transduction by the JNK group of MAP kinases. *Cell*, 103 : 239-252.
- Dehnes Y., Chaudhry F.A., Ullensvang K. *et al.* (1998). The glutamate transporter EAAT4 in rat cerebellar Purkinje cells : a glutamate-gated chloride channel concentrated near the synapse in parts of the dendritic membrane facing astroglia. *J Neurosci*, 18 : 3606-3619.
- Delyfer M.N., Forster V., Neveux N. *et al.* (2005). Evidence for glutamate-mediated excitotoxic mechanisms during photoreceptor degeneration in the rd1 mouse retina. *Mol Vis*, 11 : 688-696.

- Demopoulos H.B., Flamm E.S., Pietronigro D.D. *et al.* (1980). The free radical pathology and the microcirculation in the major central nervous system disorders. *Acta Physiol Scand Suppl*, 492 : 91-119.
- Derouiche A. et Rauen T. (1995). Coincidence of L-glutamate/L-aspartate transporter (GLAST) and glutamine synthetase (GS) immunoreactions in retinal glia : evidence for coupling of GLAST and GS in transmitter clearance. *J Neurosci Res*, 42 : 131-143.
- Deveraux Q.L., Takahashi R., Salvesen G.S. *et al.* (1997). X-linked IAP is a direct inhibitor of cell-death proteases. *Nature*, 388 : 300-304.
- Dkhissi O., Chanut E., Wasowicz M. *et al.* (1999). Retinal TUNEL-positive cells and high glutamate levels in vitreous humor of mutant quail with a glaucoma-like disorder. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 40 : 990-995.
- Doganay S., Evereklioglu C., Er H. *et al.* (2002a). Comparison of serum NO, TNF-alpha, IL-1beta, sIL-2^R, IL-6 and IL-8 levels with grades of retinopathy in patients with diabetes mellitus. *Eye*, 16 : 163-170.
- Doganay S., Evereklioglu C., Turkoz Y. *et al.* (2002b). Decreased nitric oxide production in primary open-angle glaucoma. *Eur J Ophthalmol*, 12 : 44-48.
- Donati G., Pournaras C.J., Pizzolato G.P. *et al.* (1997). Decreased nitric oxide production accounts for secondary arteriolar constriction after retinal branch vein occlusion. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 38 : 1450-1457.
- Donati G., Pournaras C.J. et Tsacopoulos M. (1998). Effect of nitroprusside on arteriolar constriction after retinal branch vein occlusion. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 39 : 1910-1917.
- Drejer J., Benveniste H., Diemer N.H. *et al.* (1985). Cellular origin of ischemia-induced glutamate release from brain tissue in vivo and in vitro. *J Neurochem*, 45 : 145-151.
- Dreyer E.B. (1998). A proposed role for excitotoxicity in glaucoma. *J Glaucoma*, 7 : 62-67.
- Du Y., Smith M.A., Miller C.M. *et al.* (2002). Diabetes-induced nitrate stress in the retina, and correction by aminoguanidine. *J Neurochem*, 80 : 771-779.
- Ehinger B., Ottersen O.P., Storm-Mathisen J. *et al.* (1988). Bipolar cells in the turtle retina are strongly immunoreactive for glutamate. *Proc Natl Acad Sci USA*, 85 : 8321-8325.
- Fairman W.A., Vandenberg R.J., Arriza J.L. *et al.* (1995). An excitatory amino acid transporter with properties of a ligand-gated chloride channel. *Nature*, 375 : 599-603.
- Farber D., Flannery J.G. et Bowes-Rickman C. (1994). The rd mouse story : Seventy years of research on an animal model of inherited retinal degeneration. *Progress in Retinal and Eye Research*, 13 : 31-64.
- Feelisch M. (1998). The use of nitric oxide donors in pharmacological studies. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol*, 358 : 113-122.
- Ferreira S.M., Lerner S.F., Brunzini R. *et al.* (2004). Oxidative stress markers in aqueous humor of glaucoma patients. *Am J Ophthalmol*, 137 : 62-69.
- Filina A.A., Davydova N.G., Endrikhovskii S.N. *et al.* (1995). [Lipoic acid as a means of metabolic therapy of open-angle glaucoma]. *Vestn Oftalmol*, 111 : 6-8.
- Fletcher E.L. et Kalloniatis M. (1996). Neurochemical architecture of the normal and degenerating rat retina. *J Comp Neurol*, 376 : 343-360.
- Fletcher E.L. (2000). Alterations in neurochemistry during retinal degeneration. *Microsc Res Tech*, 50 : 89-102.
- Fonnum F. (1984). Glutamate : a neurotransmitter in mammalian brain. *J Neurochem*, 42 : 1-11.
- Forstermann U., Pollock J.S., Schmidt H.H. *et al.* (1991). Calmodulin-dependent endothelium-derived relaxing factor/nitric oxide synthase activity is present in the particulate and cytosolic fractions of bovine aortic endothelial cells. *Proc Natl Acad Sci USA*, 88 : 1788-1792.
- Furchgott R.F. et Zawadzki J.V. (1980). The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature*, 288 : 373-376.
- Gabbai F.B., Garcia G.E., Blantz R.C. *et al.* (1995). Role of nitric oxide in glomerular physiology and pathophysiology. *Adv Nephrol Necker Hosp*, 24 : 3-18.
- Galassi F., Renieri G., Sodi A. *et al.* (2004). Nitric oxide proxies and ocular perfusion pressure in primary open angle glaucoma. *Br J Ophthalmol*, 88 : 757-760.
- Garay R.P., Hannaert P. et Chiavaroli C. (2005). Calcium dobesilate in the treatment of diabetic retinopathy. *Treat Endocrinol*, 4 : 221-232.
- Geyer O., Almog J., Lupu-Meir M. *et al.* (1995). Nitric oxide synthase inhibitors protect rat retina against ischemic injury. *FEBS Lett*, 374 : 399-402.
- Gilgun-Sherki Y., Rosenbaum Z., Melamed E. *et al.* (2002). Antioxidant therapy in acute central nervous system injury : current state. *Pharmacol Rev*, 54 : 271-284.
- Giugliano D., Ceriello A. et Paolisso G. (1995). Diabetes mellitus, hypertension, and cardiovascular disease : which role for oxidative stress ? *Metabolism*, 44 : 363-368.
- Giugliano D., Ceriello A. et Paolisso G. (1996). Oxidative stress and diabetic vascular complications. *Diabetes Care*, 19 : 257-267.
- Giugliano D., Marfella R., Coppola L. *et al.* (1997). Vascular effects of acute hyperglycemia in humans are reversed by L-arginine. Evidence for reduced availability of nitric oxide during hyperglycemia. *Circulation*, 95 : 1783-1790.
- Goldstein I.M., Ostwald P. et Roth S. (1996). Nitric oxide : a review of its role in retinal function and disease. *Vision Res*, 36 : 2979-2994.
- Griffiths M.J., Messent M., MacAllister R.J. *et al.* (1993). Aminoguanidine selectively inhibits inducible nitric oxide synthase. *Br J Pharmacol*, 110 : 963-968.
- Grimm C., Wenzel A., Hafezi F. *et al.* (2000). Gene expression in the mouse retina : the effect of damaging light. *Mol Vis*, 6 : 252-260.
- Grunwald J.E., Iannaccone A. et DuPont J. (1999). Effect of isosorbide mononitrate on the human optic nerve and choroidal circulations. *Br J Ophthalmol*, 83 : 162-167.
- Gwon J.S., Ju W.K., Park S.J. *et al.* (2001). The regulatory expression of neuronal nitric oxide synthase in the ischemic rat retina. *Neuroreport*, 12 : 3385-3389.
- Haefliger I.O., Dettmann E., Liu R. *et al.* (1999). Potential role of nitric oxide and endothelin in the pathogenesis of glaucoma. *Surv Ophthalmol*, 43 Suppl 1 : S51-58.
- Hagberg H., Lehmann A., Sandberg M. *et al.* (1985). Ischemia-induced shift of inhibitory and excitatory amino acids from intra- to extracellular compartments. *J Cereb Blood Flow Metab*, 5 : 413-419.
- Hammes H.P., Martin S., Federlin K. *et al.* (1991). Aminoguanidine treatment inhibits the development of experimental diabetic retinopathy. *Proc Natl Acad Sci USA*, 88 : 11555-11558.
- Hangai M., Yoshimura N., Hiroi K. *et al.* (1996). Inducible nitric oxide synthase in retinal ischemia-reperfusion injury. *Exp Eye Res*, 63 : 501-509.
- Hangai M., Miyamoto K., Hiroi K. *et al.* (1999). Roles of constitutive nitric oxide synthase in posts ischemic rat retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 40 : 450-458.
- Harada C., Nakamura K., Namekata K. *et al.* (2006). Role of apoptosis signal-regulating kinase 1 in stress-induced neural cell apoptosis in vivo. *Am J Pathol*, 168 : 261-269.
- Harada T., Harada C., Watanabe M. *et al.* (1998). Functions of the two glutamate transporters GLAST and GLT-1 in the retina. *Proc Natl Acad Sci USA*, 95 : 4663-4666.
- Harada T., Harada C., Nakamura K. *et al.* (2007). The potential role of glutamate transporters in the pathogenesis of normal tension glaucoma. *J Clin Invest*, 117 : 1763-1770.
- Harris A., Sergott R.C., Spaeth G.L. *et al.* (1994). Color Doppler analysis of ocular vessel blood velocity in normal-tension glaucoma. *Am J Ophthalmol*, 118 : 642-649.
- Hayashi T. (1954). Effects of sodium glutamate on the nervous system. *Keio J Med*, 3 : 183-192.
- Haynes W.G., Noon J.P., Walker B.R. *et al.* (1993). Inhibition of nitric oxide synthesis increases blood pressure in healthy humans. *J Hypertens*, 11 : 1375-1380.
- Henry E., Newby D.E., Webb D.J. *et al.* (1999). Peripheral endothelial dysfunction in normal pressure glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 40 : 1710-1714.
- Hevel J.M., White K.A. et Marletta M.A. (1991). Purification of the inducible murine macrophage nitric oxide synthase. Identification as a flavoprotein. *J Biol Chem*, 266 : 22789-22791.
- Honjo M., Tanihara H., Nishijima K. *et al.* (2002). Statin inhibits leukocyte-endothelial interaction and prevents neuronal death induced by ischemia-reperfusion injury in the rat retina. *Arch Ophthalmol*, 120 : 1707-1713.
- Honkanen R.A., Baruah S., Zimmerman M.B. *et al.* (2003). Vitreous amino acid concentrations in patients with glaucoma undergoing vitrectomy. *Arch Ophthalmol*, 121 : 183-188.
- Ignarro L.J., Buga G.M., Wood K.S. *et al.* (1987). Endothelium-derived relaxing factor produced and released from artery and vein is nitric oxide. *Proc Natl Acad Sci USA*, 84 : 9265-9269.
- Ignarro L.J., Bush P.A., Buga G.M. *et al.* (1990). Nitric oxide and cyclic GMP formation upon electrical field stimulation cause relaxation of corpus cavernosum smooth muscle. *Biochem Biophys Res Commun*, 170 : 843-850.
- Ikedo H., Hankins M.W., Asai T. *et al.* (1992). Electrophysiological properties of neurones following mild and acute retinal ischaemia. *Exp Eye Res*, 55 : 435-442.
- Izumi Y., Shimamoto K., Benz A.M. *et al.* (2002). Glutamate transporters and retinal excitotoxicity. *Glia*, 39 : 58-68.
- Izzotti A., Sacca S.C., Cartiglia C. *et al.* (2003). Oxidative deoxyribonucleic acid damage in the eyes of glaucoma patients. *Am J Med*, 114 : 638-646.
- Jochum W., Passegue E. et Wagner E.F. (2001). AP-1 in mouse development and tumorigenesis. *Oncogene*, 20 : 2401-2412.
- Johnstone M.T., Creager S.J., Scales K.M. *et al.* (1993). Impaired endothelium-dependent vasodilation in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Circulation*, 88 : 2510-2516.
- Jojich L. et Pourcho R.G. (1996). Glutamate immunoreactivity in the cat retina : a quantitative study. *Vis Neurosci*, 13 : 117-133.
- Ju W.K., Lee M.Y., Hofmann H.D. *et al.* (1999). Expression of CNTF in Müller cells of the rat retina after pressure-induced ischemia. *Neuroreport*, 10 : 419-422.
- Juen S. et Kieselbach G.F. (1990). Electrophysiological changes in juvenile diabetes without retinopathy. *Arch Ophthalmol*, 108 : 372-375.
- Kalloniatis M. et Fletcher E.L. (1993). Immunocytochemical localization of the amino acid neurotransmitters in the chicken retina. *J Comp Neurol*, 336 : 174-193.
- Kalloniatis M. et Tomisich G. (1999). Amino acid neurochemistry of the vertebrate retina. *Prog Retin Eye Res*, 18 : 811-866.
- Kanai Y., Smith C.P. et Hediger M.A. (1993). The elusive transporters with a high affinity for glutamate. *Trends Neurosci*, 16 : 365-370.
- Kaneda K., Kashii S., Kurosawa T. *et al.* (1999). Apoptotic DNA fragmentation and upregulation of Bax induced by transient ischemia of the rat retina. *Brain Res*, 845 : 11-20.
- Kanno M., Araie M., Tomita K. *et al.* (1998). Effects of topical nipradilol, a beta-blocking agent with alpha-blocking and nitroglycerin-like activities, on aqueous humor dynamics and fundus circulation. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 39 : 736-743.

- Katai N. et Yoshimura N. (1999). Apoptotic retinal neuronal death by ischemia-reperfusion is executed by two distinct caspase family proteases. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 40 : 2697-2705.
- Kern T.S. et Engerman R.L. (2001). Pharmacological inhibition of diabetic retinopathy : aminoguanidine and aspirin. *Diabetes*, 50 : 1636-1642.
- Kikuchi M., Tenneti L. et Lipton S.A. (2000). Role of p38 mitogen-activated protein kinase in axotomy-induced apoptosis of rat retinal ganglion cells. *J Neurosci*, 20 : 5037-5044.
- Kim A.H., Khursigara G., Sun X. et al. (2001). Akt phosphorylates and negatively regulates apoptosis signal-regulating kinase 1. *Mol Cell Biol*, 21 : 893-901.
- Kitano S., Morgan J. et Caprioli J. (1996). Hypoxic and excitotoxic damage to cultured rat retinal ganglion cells. *Exp Eye Res*, 63 : 105-112.
- Kobayashi M., Kuroiwa T., Shimokawa R. et al. (2000). Nitric oxide synthase expression in ischemic rat retinas. *Jpn J Ophthalmol*, 44 : 235-244.
- Kowluru R.A., Engerman R.L. et Kern T.S. (2000). Abnormalities of retinal metabolism in diabetes or experimental galactosemia VIII. Prevention by aminoguanidine. *Curr Eye Res*, 21 : 814-819.
- Kowluru R.A., Engerman R.L., Case G.L. et al. (2001). Retinal glutamate in diabetes and effect of antioxidants. *Neurochem Int*, 38 : 385-390.
- Kuriyama H., Waki M., Nakagawa M. et al. (2001). Involvement of oxygen free radicals in experimental retinal ischemia and the selective vulnerability of retinal damage. *Ophthalmic Res*, 33 : 196-202.
- Lam T.T., Siew E., Chu R. et al. (1997). Ameliorative effect of MK-801 on retinal ischemia. *J Ocul Pharmacol Ther*, 13 : 129-137.
- Lam T.T., Abler A.S. et Tso M.O. (1999). Apoptosis and caspases after ischemia-reperfusion injury in rat retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 40 : 967-975.
- Lees G.J. et Leong W. (1993). Differential effects of NBQX on the distal and local toxicity of glutamate agonists administered intra-hippocampally. *Brain Res*, 628 : 1-7.
- Levin L.A., Clark J.A. et Johns L.K. (1996). Effect of lipid peroxidation inhibition on retinal ganglion cell death. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 37 : 2744-2749.
- Levkovitch-Verbin H., Martin K.R., Quigley H.A. et al. (2002). Measurement of amino acid levels in the vitreous humor of rats after chronic intraocular pressure elevation or optic nerve transection. *J Glaucoma*, 11 : 396-405.
- Li Q. et Puro D.G. (2002). Diabetes-induced dysfunction of the glutamate transporter in retinal Müller cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 43 : 3109-3116.
- Li Y., Schlamp C.L., Poulsen G.L. et al. (2002). p53 regulates apoptotic retinal ganglion cell death induced by N-methyl-D-aspartate. *Mol Vis*, 8 : 341-350.
- Lieth E., Barber A.J., Xu B. et al. (1998). Glial reactivity and impaired glutamate metabolism in short-term experimental diabetic retinopathy. Penn State Retina Research Group. *Diabetes*, 47 : 815-820.
- Lipton S.A. (1999). Neuronal protection and destruction by NO. *Cell Death Differ*, 6 : 943-951.
- Liu C., Peng M., Laties A.M. et al. (1998). Preconditioning with bright light evokes a protective response against light damage in the rat retina. *J Neurosci*, 18 : 1337-1344.
- Liu S.X., Chiou G.C. et Varma R.S. (1995). Improvement of retinal functions after ischemia with L-arginine and its derivatives. *J Ocul Pharmacol Ther*, 11 : 261-265.
- Louzada-Junior P., Dias J.J., Santos W.F. et al. (1992). Glutamate release in experimental ischaemia of the retina : an approach using microdialysis. *J Neurochem*, 59 : 358-363.
- Lucas D.R. et Newhouse J.P. (1957). The toxic effect of sodium L-glutamate on the inner layers of the retina. *AMA Arch Ophthalmol*, 58 : 193-201.
- Madl J.E. et Burgesser K. (1993). Adenosine triphosphate depletion reverses sodium-dependent, neuronal uptake of glutamate in rat hippocampal slices. *J Neurosci*, 13 : 4429-4444.
- Manabe S. et Lipton S.A. (2003). Divergent NMDA signals leading to proapoptotic and antiapoptotic pathways in the rat retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 44 : 385-392.
- Manning B.D. et Cantley L.C. (2007). AKT/PKB signaling : navigating downstream. *Cell*, 129 : 1261-1274.
- Marc R.E., Liu W.L., Kalloniatis M. et al. (1990). Patterns of glutamate immunoreactivity in the goldfish retina. *J Neurosci*, 10 : 4006-4034.
- Marchioli R., Schweiger C., Levantesi G. et al. (2001). Antioxidant vitamins and prevention of cardiovascular disease : epidemiological and clinical trial data. *Lipids*, 36 Suppl : S53-63.
- Marfella R., Verrazzo G., Acampora R. et al. (1995). Glutathione reverses systemic hemodynamic changes induced by acute hyperglycemia in healthy subjects. *Am J Physiol*, 268 : E1167-1173.
- Martin-Villalba A., Hahne M., Kleber S. et al. (2001). Therapeutic neutralization of CD95-ligand and TNF attenuates brain damage in stroke. *Cell Death Differ*, 8 : 679-686.
- Martin P.M., Roon P., Van Ells T.K. et al. (2004). Death of retinal neurons in streptozotocin-induced diabetic mice. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 45 : 3330-3336.
- Massey S.C. et Miller R.F. (1987). Excitatory amino acid receptors of rod- and cone-driven horizontal cells in the rabbit retina. *J Neurophysiol*, 57 : 645-659.
- Maurer U., Charvet C., Wagman A.S. et al. (2006). Glycogen synthase kinase-3 regulates mitochondrial outer membrane permeabilization and apoptosis by destabilization of MCL-1. *Mol Cell*, 21 : 749-760.
- Mayer M.L. et Westbrook G.L. (1987). The physiology of excitatory amino acids in the vertebrate central nervous system. *Prog Neurobiol*, 28 : 197-276.
- Maynard K.I., Chen D., Arango P.M. et al. (1996). Nitric oxide produced during ischemia improves functional recovery in the rabbit retina. *Neuroreport*, 8 : 81-85.
- McCord J.M. (1985). Oxygen-derived free radicals in postschismic tissue injury. *N Engl J Med*, 312 : 159-163.
- McDonald J.W. et Johnston M.V. (1990). Physiological and pathophysiological roles of excitatory amino acids during central nervous system development. *Brain Res Brain Res Rev*, 15 : 41-70.
- McLaughlin M.E., Sandberg M.A., Berson E.L. et al. (1993). Recessive mutations in the gene encoding the beta-subunit of rod phosphodiesterase in patients with retinitis pigmentosa. *Nat Genet*, 4 : 130-134.
- Mehta S.L., Manhas N. et Raghurir R. (2007). Molecular targets in cerebral ischemia for developing novel therapeutics. *Brain Res Rev*, 54 : 34-66.
- Meldrum B. et Garthwaite J. (1990). Excitatory amino acid neurotoxicity and neurodegenerative disease. *Trends Pharmacol Sci*, 11 : 379-387.
- Monaghan D.T., Bridges R.J. et Cotman C.W. (1989). The excitatory amino acid receptors : their classes, pharmacology, and distinct properties in the function of the central nervous system. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 29 : 365-402.
- Montonen J., Knekt P., Jarvinen R. et al. (2004). Dietary antioxidant intake and risk of type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 27 : 362-366.
- Moore P.K., Babbedge R.C., Wallace P. et al. (1993). 7-Nitro indazole, an inhibitor of nitric oxide synthase, exhibits anti-nociceptive activity in the mouse without increasing blood pressure. *Br J Pharmacol*, 108 : 296-297.
- Moreno M.C., Sande P., Marcos H.A. et al. (2005). Effect of glaucoma on the retinal glutamate/glutamine cycle activity. *Faseb J*, 19 : 1161-1162.
- Morgan J., Caprioli J. et Koseki Y. (1999). Nitric oxide mediates excitotoxic and anoxic damage in rat retinal ganglion cells cocultured with astroglia. *Arch Ophthalmol*, 117 : 1524-1529.
- Mosinger J.L., Price M.T., Bai H.Y. et al. (1991). Blockade of both NMDA and non-NMDA receptors is required for optimal protection against ischemic neuronal degeneration in the in vivo adult mammalian retina. *Exp Neurol*, 113 : 10-17.
- Müller A., Pietri S., Villain M. et al. (1997). Free radicals in rabbit retina under ocular hyperpressure and functional consequences. *Exp Eye Res*, 64 : 637-643.
- Nakanishi S. (1992). Molecular diversity of glutamate receptors and implications for brain function. *Science*, 258 : 597-603.
- Nakano K. et Vousden K.H. (2001). PUMA, a novel proapoptotic gene, is induced by p53. *Mol Cell*, 7 : 683-694.
- Nakazawa M. (1993). [A molecular biological study on retinitis pigmentosa]. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi*, 97 : 1394-1405.
- Nakazawa T., Shimura M., Tomita H. et al. (2003). Intrinsic activation of PI3K/Akt signaling pathway and its neuroprotective effect against retinal injury. *Curr Eye Res*, 26 : 55-63.
- Nakazawa T., Shimura M., Endo S. et al. (2005). N-Methyl-D-Aspartic acid suppresses Akt activity through protein phosphatase in retinal ganglion cells. *Mol Vis*, 11 : 1173-1182.
- Napper G.A., Pianta M.J. et Kalloniatis M. (1999). Reduced glutamate uptake by retinal glial cells under ischemic/hypoxic conditions. *Vis Neurosci*, 16 : 149-158.
- Nassar T., Kadery B., Lotan C. et al. (2002). Effects of the superoxide dismutase-mimetic compound tempol on endothelial dysfunction in streptozotocin-induced diabetic rats. *Eur J Pharmacol*, 436 : 111-118.
- Nathanson J.A. (1992). Nitrovasodilators as a new class of ocular hypotensive agents. *J Pharmacol Exp Ther*, 260 : 956-965.
- Nayak M.S., Kita M. et Marmor M.F. (1993). Protection of rabbit retina from ischemic injury by superoxide dismutase and catalase. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 34 : 2018-2022.
- Nestler E., J. et Duman E.S. (1994). G proteins and cyclic nucleotides in the nervous system. In : *Basic Neurochemistry*. 5^e éd. Siegel G.J., Agranoff B.W., Albers R.W., Molinoff P.B. (éd.). Raven Press, New York : 429-448.
- Neufeld A.H., Hernandez M.R. et Gonzalez M. (1997). Nitric oxide synthase in the human glaucomatous optic nerve head. *Arch Ophthalmol*, 115 : 497-503.
- Neufeld A.H., Sawada A. et Becker B. (1999). Inhibition of nitric-oxide synthase 2 by aminoguanidine provides neuroprotection of retinal ganglion cells in a rat model of chronic glaucoma. *Proc Natl Acad Sci USA*, 96 : 9944-9948.
- Nicolela M.T., Drance S.M., Rankin S.J. et al. (1996). Color Doppler imaging in patients with asymmetric glaucoma and unilateral visual field loss. *Am J Ophthalmol*, 121 : 502-510.
- Nishikawa T., Edelstein D., Du X.L. et al. (2000). Normalizing mitochondrial superoxide production blocks three pathways of hyperglycaemic damage. *Nature*, 404 : 787-790.
- Oda E., Ohki R., Murasawa H. et al. (2000). Noxa, a Bcl-2 family and candidate mediator of p53-induced apoptosis. *Science*, 288 : 1053-1058.
- Oku H., Kida T., Sugiyama T. et al. (2001). Possible involvement of endothelin-1 and nitric oxide in the pathogenesis of proliferative diabetic retinopathy. *Retina*, 21 : 647-651.
- Oliver C.N., Starke-Reed P.E., Stadtman E.R. et al. (1990). Oxidative damage to brain proteins, loss of glutamine synthetase activity, and production of free radicals during ischemia/reperfusion-induced injury to gerbil brain. *Proc Natl Acad Sci USA*, 87 : 5144-5147.
- Olney J.W. (1969). Brain lesions, obesity, and other disturbances in mice treated with monosodium glutamate. *Science*, 164 : 719-721.

- Olney J.W., Ho O.L. et Rhee V. (1971). Cytotoxic effects of acidic and sulphur containing amino acids on the infant mouse central nervous system. *Exp Brain Res*, 14 : 61-76.
- Ophir A., Berenshtein E., Kitrossky N. et al. (1994). Protection of the transiently ischemic rat retina by zinc-desferrioxamine. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 35 : 1212-1222.
- Osborne N.N. et Herrera A.J. (1994). The effect of experimental ischaemia and excitatory amino acid agonists on the GABA and serotonin immunoreactivities in the rabbit retina. *Neuroscience*, 59 : 1071-1081.
- Osborne N.N., Safa R. et Nash M.S. (1999). Photoreceptors are preferentially affected in the rat retina following permanent occlusion of the carotid arteries. *Vision Res*, 39 : 3995-4002.
- Osborne N.N., Casson R.J., Wood J.P. et al. (2004). Retinal ischemia : mechanisms of damage and potential therapeutic strategies. *Prog Retin Eye Res*, 23 : 91-147.
- Ostwald P., Goldstein I.M., Pachnanda A. et al. (1995). Effect of nitric oxide synthase inhibition on blood flow after retinal ischemia in cats. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 36 : 2396-2403.
- Otori Y., Wei J.Y. et Barnstable C.J. (1998). Neurotoxic effects of low doses of glutamate on purified rat retinal ganglion cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 39 : 972-981.
- Ozden S., Tatlipinar S., Bicer N. et al. (2003). Basal serum nitric oxide levels in patients with type 2 diabetes mellitus and different stages of retinopathy. *Can J Ophthalmol*, 38 : 393-396.
- Palmer R.M., Ferrige A.G. et Moncada S. (1987). Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. *Nature*, 327 : 524-526.
- Palmer R.M., Rees D.D., Ashton D.S. et al. (1988). L-arginine is the physiological precursor for the formation of nitric oxide in endothelium-dependent relaxation. *Biochem Biophys Res Commun*, 153 : 1251-1256.
- Palmer R.M. et Moncada S. (1989). A novel citrulline-forming enzyme implicated in the formation of nitric oxide by vascular endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun*, 158 : 348-352.
- Pang I.H., Johnson E.C., Jia L. et al. (2005). Evaluation of inducible nitric oxide synthase in glaucomatous optic neuropathy and pressure-induced optic nerve damage. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 46 : 1313-1321.
- Park J.W., Park S.J., Park S.H. et al. (2006). Up-regulated expression of neuronal nitric oxide synthase in experimental diabetic retina. *Neurobiol Dis*, 21 : 43-49.
- Peachey N.S., Green D.J. et Ripps H. (1993). Ocular ischemia and the effects of allopurinol on functional recovery in the retina of the arterially perfused cat eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 34 : 58-65.
- Pellegrini-Giampietro D.E., Cherici G., Alesiani M. et al. (1990). Excitatory amino acid release and free radical formation may cooperate in the genesis of ischemia-induced neuronal damage. *J Neurosci*, 10 : 1035-1041.
- Peterson W.M., Wang Q., Tzekova R. et al. (2000). Ciliary neurotrophic factor and stress stimuli activate the Jak-STAT pathway in retinal neurons and glia. *J Neurosci*, 20 : 4081-4090.
- Polak K., Luksch A., Berisha F. et al. (2007). Altered nitric oxide system in patients with open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol*, 125 : 494-498.
- Portera-Cailliau C., Sung C.H., Nathans J. et al. (1994). Apoptotic photoreceptor cell death in mouse models of retinitis pigmentosa. *Proc Natl Acad Sci USA*, 91 : 974-978.
- Pow D.V. et Barnett N.L. (1999). Changing patterns of spatial buffering of glutamate in developing rat retinae are mediated by the Müller cell glutamate transporter GLAST. *Cell Tissue Res*, 297 : 57-66.
- Pow D.V. et Barnett N.L. (2000). Developmental expression of excitatory amino acid transporter 5 : a photoreceptor and bipolar cell glutamate transporter in rat retina. *Neurosci Lett*, 280 : 21-24.
- Rauen T. et Kanner B.I. (1994). Localization of the glutamate transporter GLT-1 in rat and macaque monkey retinae. *Neurosci Lett*, 169 : 137-140.
- Rauen T., Rothstein J.D. et Wasse H. (1996). Differential expression of three glutamate transporter subtypes in the rat retina. *Cell Tissue Res*, 286 : 325-336.
- Rauen T., Taylor W.R., Kuhlbrodt K. et al. (1998). High-affinity glutamate transporters in the rat retina : a major role of the glial glutamate transporter GLAST-1 in transmitter clearance. *Cell Tissue Res*, 291 : 19-31.
- Reed J.C. (1998). Bcl-2 family proteins. *Oncogene*, 17 : 3225-3236.
- Reed J.C. (2000). Mechanisms of apoptosis. *Am J Pathol*, 157 : 1415-1430.
- Rees D.D., Palmer R.M., Schulz R. et al. (1990). Characterization of three inhibitors of endothelial nitric oxide synthase in vitro and in vivo. *Br J Pharmacol*, 101 : 746-752.
- Renwick J., Narang M.A., Coupland S.G. et al. (2006). XIAP-mediated neuroprotection in retinal ischemia. *Gene Ther*, 13 : 339-347.
- Ribeiro M.L., Seres A.I., Carneiro A.M. et al. (2006). Effect of calcium dobesilate on progression of early diabetic retinopathy : a randomised double-blind study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 244 : 1591-1600.
- Riedl S.J. et Salvesen G.S. (2007). The apoptosome : signalling platform of cell death. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 8 : 405-413.
- Rosen P., Ballhausen T. et Stockklauser K. (1996). Impairment of endothelium dependent relaxation in the diabetic rat heart : mechanisms and implications. *Diabetes Res Clin Pract*, 31 Suppl : S143-S155.
- Rossi D.J., Oshima T. et Attwell D. (2000). Glutamate release in severe brain ischaemia is mainly by reversed uptake. *Nature*, 403 : 316-321.
- Roth S., Park S.S., Sikorski C.W. et al. (1997). Concentrations of adenosine and its metabolites in the rat retina/choroid during reperfusion after ischemia. *Curr Eye Res*, 16 : 875-885.
- Roth S., Shaikh A.R., Hennelly M.M. et al. (2003). Mitogen-activated protein kinases and retinal ischemia. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 44 : 5383-5395.
- Rothman S. (1984). Synaptic release of excitatory amino acid neurotransmitter mediates anoxic neuronal death. *J Neurosci*, 4 : 1884-1891.
- Rothstein J.D., Martin L.J. et Kuncl R.W. (1992). Decreased glutamate transport by the brain and spinal cord in amyotrophic lateral sclerosis. *N Engl J Med*, 326 : 1464-1468.
- Roy M.S., Gunkel R.D. et Podgor M.J. (1986). Color vision defects in early diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol*, 104 : 225-228.
- Sacca S.C., Pascotto A., Camicione P. et al. (2005). Oxidative DNA damage in the human trabecular meshwork : clinical correlation in patients with primary open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol*, 123 : 458-463.
- Sacca S.C., Izzotti A., Rossi P. et al. (2007). Glaucomatous outflow pathway and oxidative stress. *Exp Eye Res*, 84 : 389-399.
- Schmetterer L., Findl O., Fasching P. et al. (1997). Nitric oxide and ocular blood flow in patients with IDDM. *Diabetes*, 46 : 653-658.
- Schmetterer L. et Polak K. (2001). Role of nitric oxide in the control of ocular blood flow. *Prog Retin Eye Res*, 20 : 823-847.
- Schroeder R.A. et Kuo P.C. (1995). Nitric oxide : physiology and pharmacology. *Anesth Analg*, 81 : 1052-1059.
- Schultz K. et Stell W.K. (1996). Immunocytochemical localization of the high-affinity glutamate transporter, EAAC1, in the retina of representative vertebrate species. *Neurosci Lett*, 211 : 191-194.
- Shareef S., Sawada A. et Neufeld A.H. (1999). Isoforms of nitric oxide synthase in the optic nerves of rat eyes with chronic moderately elevated intraocular pressure. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 40 : 2884-2891.
- Shen F., Chen B., Danias J. et al. (2004). Glutamate-induced glutamine synthetase expression in retinal Müller cells after short-term ocular hypertension in the rat. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 45 : 3107-3112.
- Shibuki H., Katai N., Yodoi J. et al. (2000). Lipid peroxidation and peroxynitrite in retinal ischemia-reperfusion injury. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 41 : 3607-3614.
- Shinozaki K., Nishio Y., Okamura T. et al. (2000). Oral administration of tetrahydrobiopterin prevents endothelial dysfunction and vascular oxidative stress in the aortas of insulin-resistant rats. *Circ Res*, 87 : 566-573.
- Singh M., Savitz S.L., Hoque R. et al. (2001). Cell-specific caspase expression by different neuronal phenotypes in transient retinal ischemia. *J Neurochem*, 77 : 466-475.
- Siu A.W., Maldonado M., Sanchez-Hidalgo M. et al. (2006). Protective effects of melatonin in experimental free radical-related ocular diseases. *J Pineal Res*, 40 : 101-109.
- Sokol S., Moskowitz A., Skarf B. et al. (1985). Contrast sensitivity in diabetics with and without background retinopathy. *Arch Ophthalmol*, 103 : 51-54.
- Stamler J.S., Loh E., Roddy M.A. et al. (1994). Nitric oxide regulates basal systemic and pulmonary vascular resistance in healthy humans. *Circulation*, 89 : 2035-2040.
- Stamper R.L., Smith M.E., Aronson S.B. et al. (1978). The effect of calcium dobesilate on nonproliferative diabetic retinopathy : a controlled study. *Ophthalmology*, 85 : 594-606.
- Stehouwer C.D., Lambert J., Donker A.J. et al. (1997). Endothelial dysfunction and pathogenesis of diabetic angiopathy. *Cardiovasc Res*, 34 : 55-68.
- Stuehr D.J., Cho H.J., Kwon N.S. et al. (1991). Purification and characterization of the cytokine-induced macrophage nitric oxide synthase : an FAD- and FMN-containing flavoprotein. *Proc Natl Acad Sci USA*, 88 : 7773-7777.
- Sucher N.J., Lipton S.A. et Dreyer E.B. (1997). Molecular basis of glutamate toxicity in retinal ganglion cells. *Vision Res*, 37 : 3483-3493.
- Suschek C., Kolb H. et Kolb-Bachofen V. (1997). Dobesilate enhances endothelial nitric oxide synthase-activity in macro- and microvascular endothelial cells. *Br J Pharmacol*, 122 : 1502-1508.
- Szabo M.E., Droy-Lefaix M.T., Doly M. et al. (1991). Ischemia and reperfusion-induced histologic changes in the rat retina. Demonstration of a free radical-mediated mechanism. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 32 : 1471-1478.
- Szabo M.E., Droy-Lefaix M.T., Doly M. et al. (1992). Ischaemia- and reperfusion-induced Na⁺, K⁺, Ca²⁺ and Mg²⁺ shifts in rat retina : effects of two free radical scavengers, SOD and EGB 761. *Exp Eye Res*, 55 : 39-45.
- Takagi C., Bursell S.E., Lin Y.W. et al. (1996). Regulation of retinal hemodynamics in diabetic rats by increased expression and action of endothelin-1. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 37 : 2504-2518.
- Takahashi M., Billups B., Rossi D. et al. (1997). The role of glutamate transporters in glutamate homeostasis in the brain. *J Exp Biol*, 200 : 401-409.
- Takita H., Yoneya S., Gehlbach P.L. et al. (2003). Retinal neuroprotection against ischemic injury mediated by intraocular gene transfer of pigment epithelium-derived factor. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 44 : 4497-4504.
- Tamm E.R. et Lutjen-Drecoll E. (1998). Nitric oxide in the outflow pathways of the aqueous humor. In : Haefliger I.O. et Flammer J. (éd.). *Nitric oxide and endothelin in the pathogenesis of glaucoma*. Lippincott-Raven, New York : 158-167.
- Tesfamariam B. et Cohen R.A. (1992). Free radicals mediate endothelial cell dysfunction caused by elevated glucose. *Am J Physiol*, 263 : H321-326.
- Toda N., Minami Y. et Okamura T. (1990). Inhibitory effects of L-NG-nitroarginine on the synthesis of EDRF and the cerebroarterial response to vasodilator nerve stimulation. *Life Sci*, 47 : 345-351.
- Toda N. et Okamura T. (1990). Possible role of nitric oxide in transmitting information from vasodilator nerve to cerebroarterial muscle. *Biochem Biophys Res Commun*, 170 : 308-313.
- Toda N. et Nakanishi-Toda M. (2007). Nitric oxide : ocular blood flow, glaucoma, and diabetic retinopathy. *Prog Retin Eye Res*, 26 : 205-238.

- Tsai D.C., Hsu W.M., Chou C.K. *et al.* (2002). Significant variation of the elevated nitric oxide levels in aqueous humor from patients with different types of glaucoma. *Ophthalmologica*, 216 : 346-350.
- Tsai D.C., Chiou S.H., Lee F.L. *et al.* (2003). Possible involvement of nitric oxide in the progression of diabetic retinopathy. *Ophthalmologica*, 217 : 342-346.
- Tucker J.F., Brave S.R., Charalambous L. *et al.* (1990). L-NG-nitro arginine inhibits non-adrenergic, non-cholinergic relaxations of guinea-pig isolated tracheal smooth muscle. *Br J Pharmacol*, 100 : 663-664.
- Ugarte M. et Osborne N.N. (2001). Zinc in the retina. *Prog Neurobiol*, 64 : 219-249.
- Ulshafer R.J., Sherry D.M., Dawson R. Jr *et al.* (1990). Excitatory amino acid involvement in retinal degeneration. *Brain Res*, 531 : 350-354.
- Vallance P., Collier J. et Moncada S. (1989). Effects of endothelium-derived nitric oxide on peripheral arteriolar tone in man. *Lancet*, 2 : 997-1000.
- Vallazza-Deschamps G., Fuchs C., Cia D. *et al.* (2005). Diltiazem-induced neuroprotection in glutamate excitotoxicity and ischemic insult of retinal neurons. *Doc Ophthalmol*, 110 : 25-35.
- Van Haesendonck E. et Missotten L. (1990). Glutamate-like immunoreactivity in the retina of a marine teleost, the dragonet. *Neurosci Lett*, 111 : 281-286.
- Varma R.S., Xuan B. et Chiou G.C. (2000). Effects of nitric oxide donors on the retinal function measured with electroretinography. *J Ocul Pharmacol Ther*, 16 : 571-578.
- Virno M., Bucci M.G., Pecori-Giraldi J. *et al.* (1967). [Findings on the hypotensive intraocular effect of high oral doses of ascorbic acid. Preliminary results in glaucoma therapy]. *Boll Ocul*, 46 : 259-274.
- Vorwerk C.K., Hyman B.T., Miller J.W. *et al.* (1997). The role of neuronal and endothelial nitric oxide synthase in retinal excitotoxicity. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 38 : 2038-2044.
- Wamsley S., Gabelt B.T., Dahl D.B. *et al.* (2005). Vitreous glutamate concentration and axon loss in monkeys with experimental glaucoma. *Arch Ophthalmol*, 123 : 64-70.
- Weber M., Bonaventure N. et Sahel J.A. (1995). Protective role of excitatory amino acid antagonists in experimental retinal ischemia. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 233 : 360-365.
- Weston C.R. et Davis R.J. (2007). The JNK signal transduction pathway. *Curr Opin Cell Biol*, 19 : 142-149.
- Widmann C., Gibson S., Jarpe M.B. *et al.* (1999). Mitogen-activated protein kinase : conservation of a three-kinase module from yeast to human. *Physiol Rev*, 79 : 143-180.
- Wiederholt M. (1998). Nitric oxide and endothelin in aqueous humor outflow regulation. In : Haefliger I.O. et Flammer J. (éd.). *Nitric oxide and endothelin in the pathogenesis of glaucoma*. Lippincott-Raven, New York : 168-177.
- Woldemussie E., Wijono M. et Ruiz G. (2004). Müller cell response to laser-induced increase in intraocular pressure in rats. *Glia*, 47 : 109-119.
- Xuan B., Zhou Y.H., Varma R. *et al.* (1999). Effects of some N-nitropyrzazole derivatives on ocular blood flow and retinal function recovery after ischemic insult. *J Ocul Pharmacol Ther*, 15 : 135-142.
- Yang C.Y. et Yazulla S. (1994). Glutamate-, GABA-, and GAD-immunoreactivities co-localize in bipolar cells of tiger salamander retina. *Vis Neurosci*, 11 : 1193-1203.
- Yang X.L. (2004). Characterization of receptors for glutamate and GABA in retinal neurons. *Prog Neurobiol*, 73 : 127-150.
- Yilmaz G., Esser P., Kociok N. *et al.* (2000). Elevated vitreous nitric oxide levels in patients with proliferative diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol*, 130 : 87-90.
- Yoshimura N., Kikuchi T., Kuroiwa S. *et al.* (2003). Differential temporal and spatial expression of immediate early genes in retinal neurons after ischemia-reperfusion injury. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 44 : 2211-2220.
- Zeevalk G.D. et Nicklas W.J. (1991). Mechanisms underlying initiation of excitotoxicity associated with metabolic inhibition. *J Pharmacol Exp Ther*, 257 : 870-878.
- Zhang H., Agardh C.D. et Agardh E. (1995). Increased catalase levels and hypoxanthine-enhanced nitro-blue tetrazolium staining in rat retina after ischemia followed by recirculation. *Curr Eye Res*, 14 : 47-54.
- Zhang Y., Cho C.H., Atchaneeyasakul L.O. *et al.* (2005). Activation of the mitochondrial apoptotic pathway in a rat model of central retinal artery occlusion. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 46 : 2133-2139.
- Zurakowski D., Vorwerk C.K., Gorla M. *et al.* (1998). Nitrate therapy may retard glaucomatous optic neuropathy, perhaps through modulation of glutamate receptors. *Vision Res*, 38 : 1489-1494.

ANGIOGÈNE ET NÉOVASCULARISATION¹

A. P. Adamis, C. J. Pournaras

VASCULOGENÈSE ET ANGIOGÈNE

La formation de néovaisseaux peut survenir au cours des phases de vasculogénèse et d'angiogénèse (Folkman et Shing, 1992). La vasculogénèse est le processus par lequel des néovaisseaux primitifs se forment par différenciation des angioblastes, tandis que l'angiogénèse est le processus par lequel des néovaisseaux se forment à partir d'un arbre microvasculaire préexistant. Les contributions respectives de la vasculogénèse et de l'angiogénèse dans le développement rétinien de l'humain ont été controversées dans la littérature (Hughes et al., 2000) ; des expériences récentes ont cependant montré que l'angiogénèse est le mécanisme commun du développement de toutes les couches vasculaires de la rétine humaine, qu'elles soient profondes ou superficielles (Gariano, 2003).

L'angiogénèse post-embryonnaire peut être soit physiologique, soit pathologique. L'angiogénèse physiologique survient au cours d'un processus de cicatrisation (Bauer et al., 2005), après une atteinte cardiaque (Maulik, 2004 ; Tirziu et Simons, 2005), lors de la croissance du cœur et des muscles squelettiques induite par l'exercice (Bloor, 2005) et l'ovulation (Ferrara et al., 1998). Cependant, l'angiogénèse oculaire chez l'adulte est généralement pathologique ; elle représente une cause majeure de cécité dans des conditions comme la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA), la rétinopathie diabétique, le glaucome néovasculaire, la néovascularisation cornéenne, la rétinopathie de la prématurité et les tumeurs intraoculaires.

Il existe deux modes d'angiogénèse : par bourgeonnement vasculaire et par intussusception (absence de bourgeonnement) (Risau, 1997). L'angiogénèse par bourgeonnement débute par la dissolution de la membrane vasculaire basale et de la matrice interstitielle en réponse à des facteurs qui induisent la migration et la prolifération des cellules endothéliales vasculaires. Cette phase est suivie de la canalisation et de la formation de branches et de boucles vasculaires à partir des bourgeons confluent. Finalement, la maturation vasculaire s'effectue avec le recrutement de péricytes et la formation de la membrane basale. Le processus d'intussusception est caractérisé par la formation d'une lumière vasculaire à l'intérieur d'un vaisseau préexistant. Ce processus implique tout d'abord la prolifération des cellules endothéliales ; puis, des colonnes de tissu interstitiel croissent, se stabilisent et divisent la lumière vasculaire ; le résultat est la formation d'un néovaisseau (Risau, 1997).

La néovascularisation physiologique est dépendante d'un équilibre entre les facteurs stimulateurs et inhibiteurs endogènes. En 1948, Michaelson a été le premier à avancer l'hypothèse que la

néovascularisation oculaire pathologique résulte d'une surexpression de facteurs angiogéniques stimulateurs (Michaelson, 1948). Par la suite, l'hypoxie et l'ischémie furent suspectées d'induire le relâchement d'un « facteur X » stimulant la néovascularisation (Wise, 1956 ; Ashton, 1957). Depuis lors, l'identification et l'inhibition de ce facteur ont été au centre de la recherche concernant les mécanismes de l'angiogénèse oculaire. Il est reconnu aujourd'hui que la régulation de l'angiogénèse est un processus hautement complexe impliquant de nombreux facteurs.

Le but de ce chapitre est de donner une vue d'ensemble des mécanismes angiogéniques, en accordant une attention particulière à ceux qui contribuent au développement des maladies néovasculaires oculaires. Les sujets discutés incluent les modèles animaux utilisés pour l'étude des maladies néovasculaires oculaires. Dans ce contexte, les facteurs pro-angiogéniques et inhibiteurs, les rôles de l'inflammation, de l'hypoxie et du remodelage vasculaire au cours de ces processus, et les thérapies anti-angiogéniques utilisées pour le traitement des maladies néovasculaires oculaires comme la DMLA et la rétinopathie diabétique sont décrits.

MODÈLES EXPÉRIMENTAUX POUR L'ÉTUDE DES MALADIES NÉOVASCULAIRES

L'angiogénèse a été étudiée sur plusieurs types de modèles expérimentaux. Il est possible d'utiliser des mesures *in vitro* de la chimiotaxie de la cellule endothéliale, de sa prolifération et de la formation d'une lumière vasculaire pour définir l'activité angiogénique ou angiostatique (Staton et al., 2004). De plus, il existe de nombreux modèles *in vivo* d'angiogénèse. Le modèle de la membrane chorioallantoïque de poulet a été l'un des premiers modèles utilisés *in vivo* (Tufan et Satiroglu-Tufan, 2005). De nombreux autres ont pu être mis au point, utilisant notamment le mésentère de rongeurs, des implants d'éponges ou de matrigel, ainsi que des approches sur corps entier avec le zebrafish (*Danio rerio*) et les têtards du xénope (*Xenopus laevis*) (Norrby, 2006).

De nombreux modèles ont été mis au point pour l'étude des mécanismes impliqués dans les maladies néovasculaires oculaires ; toutefois, aucun d'eux ne reproduit complètement tous les aspects de ces maladies. Ils comprennent les modèles de néovascularisation cornéenne (micropoches, modèles induits par une blessure chimique ou par une cautérisation), de la rétinopathie de la prématurité par le changement hyperoxie-hypoxie, des modèles d'occlusion veineuse rétinienne et de néovascularisation choroïdienne induites par un traitement laser. Au cours des dernières années, des modèles de souris transgéniques ont été mis au point.

1. Remerciements : Un support éditorial a été fourni par le Dr Linda Whetter de Zola Associates et subventionné par (OSI) Eyetech et Pfizer Inc.

Modèles de néovascularisation cornéenne

Le modèle de micropoches cornéennes consiste en l'implantation, dans le stroma cornéen, d'un agent stimulateur de l'angiogenèse afin d'induire la croissance vasculaire à partir du limbe. Un modèle de micropoches cornéennes a été utilisé chez des souris *knock-out* ou transgéniques afin de déterminer si l'absence ou la surexpression d'un constituant cellulaire ciblé peuvent inhiber ou accentuer la néovascularisation (Kisucka et al., 2006). Une cautérisation chimique, un grattage épithélial et des transplants de xénotreffes cornéennes ont permis de réaliser des modèles de néovascularisation cornéenne induits par une lésion (Benelli et al., 1997 ; Amano et al., 1998). Le modèle de grattage cornéen en particulier (Amano et al., 1998) produit une néovascularisation cornéenne persistante qui est hautement sensible à la suppression de facteurs essentiels pour l'angiogenèse ; ce modèle a été employé afin de démontrer l'importance du facteur de croissance vasculaire endothélial (VEGF, *Vascular Endothelial Growth Factor*) (Amano et al., 1998 ; Jo et al., 2006b), aussi bien que celle du facteur de croissance d'origine plaquettaire B (PDGF-B, *Platelet-derived Growth Factor B*) (Jo et al., 2006b) dans le développement de la néovascularisation oculaire.

Modèles de la rétinopathie de la prématurité

Dans les modèles de rétinopathie de la prématurité, une période initiale d'hyperoxie induit une vasoconstriction de l'arbre vasculaire rétinien en cours de développement ; une période consécutive d'hypoxie induit une néovascularisation caractéristique de la rétinopathie de la prématurité (Penn et al., 1993 ; Reynaud et Dorey, 1994 ; Smith et al., 1994). Au cours des dernières années, ces modèles ont été utilisés afin d'examiner le rôle des molécules comme le VEGF (Ishida et al., 2003b) et le facteur de nécrose tumorale (TNF α , *Tumor Necrosis Factor α*) (Gardiner et al., 2005) dans la néovascularisation induite par l'ischémie (Ishida et al., 2003c).

Modèles d'occlusion veineuse rétinienne

Des modèles d'occlusion veineuse rétinienne ont été mis au point grâce à l'utilisation de la diathermie, de la photocoagulation ou de l'administration trans-adventitielle de thrombine dans le but d'induire une occlusion vasculaire ; une néovascularisation rétinienne et irienne de degrés variables se développe dans ces modèles (Pournaras et al., 1990 ; Danis et al., 1993 ; Miller et al., 1994 ; Saito et al., 1997 ; Tamura, 2001). Dans un modèle, un laser de couleur jaune a été utilisé afin d'induire une néovascularisation irienne (obtenue chez 70 à 95 % des singes), rendant ce modèle utile pour l'évaluation des inhibiteurs de l'angiogenèse (Miller et al., 1993, 1994 ; Adamis et al., 1996). Dans un modèle de rat dans lequel la thrombose veineuse a été induite par un laser argon de couleur bleu-vert, 70 % des yeux ont développé une néovascularisation rétinienne et un décollement de rétine tractionnel (Saito et al., 1997).

Modèles de néovascularisation choroïdienne induite par le laser

Un modèle de néovascularisation choroïdienne (NVC) chez le singe, dans lequel un laser a été utilisé afin d'induire une occlusion veineuse rétinienne et une effraction de la membrane de Bruch, a permis d'obtenir une NVC dans seulement 30 % des animaux (Archer et Gardiner, 1981). Cependant, lorsque les brûlures effectuées au laser argon sont appliquées dans la zone maculaire sans

induire d'occlusion veineuse rétinienne, on obtient un pourcentage plus élevé de NVC (cf. fig. 8-4) (Ryan, 1980). Le développement d'une NVC dans ce modèle est similaire à celui de la DMLA, produisant des membranes néovasculaires caractérisées à l'angiographie par une fuite de fluorescéine dans l'espace sous-rétinien (Ryan, 1982). Ce modèle induit également l'expression de VEGF (Husain et al., 1997) et de l'intégrine $\alpha_v\beta_3$ qui ont été impliqués dans la pathogenèse de la NVC (Corjay et al., 1997 ; Husain et al., 1997). Des modèles similaires ont été utilisés pour démontrer l'importance des cellules de l'immunité, comme les monocytes (Sakurai et al., 2003a ; Tsutsumi et al., 2003) et les neutrophiles (Zhou et al., 2005), dans le développement d'une néovascularisation pathologique. Ces mêmes modèles démontrent le rôle des molécules comme le VEGF (Krzystolik et al., 2002), le PDGF-B (Jo et al., 2006b), le TNF α (Shi et al., 2006), les composants de la cascade du complément (Bora et al., 2005 ; Nozaki et al., 2006) et le facteur dérivé de l'épithélium pigmentaire (PEDF, *Pigment Epithelium-derived Factor*) (Mori et al., 2002 ; Apte et al., 2004).

Modèles transgéniques et *knock-out*

L'application de la technologie de l'ADN recombinant et en particulier l'utilisation des souris transgéniques se sont révélées spécialement utiles dans la compréhension du rôle des différents facteurs qui régulent la néovascularisation oculaire. La surexpression du VEGF dans la rétine a ainsi démontré sa capacité d'induire une néovascularisation rétinienne (Okamoto N, 1997) et une NVC (Spilsbury et al., 2000). Récemment, une souris doublement transgénique a été utilisée afin d'examiner les interactions entre le VEGF et l'angiopoïétine 2 (Ang2) (Oshima et al., 2005). Les souris *knock-out* ont été largement utilisées comme modèles de NVC induite par laser ou de rétinopathie de la prématurité afin de permettre une analyse plus détaillée des processus moléculaires impliqués (Ishida et al., 2003b ; Sakurai et al., 2003b).

De plus, deux modèles dans lesquels les souris ont développé une néovascularisation oculaire spontanée ont été décrits. L'un implique une mutation ciblée du gène codant le récepteur des lipoprotéines de très basse densité (VLDLR, *Very Low Density Lipoprotein Receptor*) favorisant le développement d'une néovascularisation sous-rétinienne en quelques semaines (Heckenlively et al., 2003). Dans l'autre modèle (souris *knock-out* pour la chimiokine Ccl2 ou son récepteur Ccr2), un recrutement altéré des macrophages était associé au développement de plusieurs caractéristiques de la DMLA, incluant l'accumulation de druses, l'atrophie des photorécepteurs et la NVC (Ambati et al., 2003).

FACTEURS ET MOLÉCULES IMPLIQUÉS DANS L'ANGIOGÈNESE ET LA NÉOVASCULARISATION OCULAIRE

La découverte de facteurs spécifiques et d'autres molécules impliqués dans l'angiogenèse a permis de réaliser de grands progrès dans la recherche centrée sur l'angiogenèse. Cette section décrit les rôles joués par plusieurs molécules pro- et anti-angiogéniques qui semblent importantes dans le développement des maladies néovasculaires oculaires.

FACTEURS ET MOLÉCULES PRO-ANGIOGÉNIQUES

De nombreuses molécules sont maintenant connues pour leur capacité à promouvoir l'angiogenèse et pour leur importance dans

l'étiologie de maladies néovasculaires oculaires. Celles-ci incluent le VEGF, le PDGF-B, les angiopoïétines, les éphrines, le Notch, le TNF α , le facteur de croissance fibroblastique 2 (FGF-2, *Fibroblast Growth Factor 2*) et l'érythropoïétine. De plus, l'expression des intégrines et des métalloprotéinases de la matrice est augmentée dans des conditions d'angiogenèse pathologique et semble impliquée dans le développement de la néovascularisation oculaire.

Facteur de croissance vasculaire endothélial (VEGF)

Durant les quinze dernières années, un effort majeur de recherche a identifié le VEGF comme le facteur régulateur principal à la fois dans l'angiogenèse physiologique et pathologique. Alors que l'effort initial pour l'étude du VEGF provient de l'importance du contrôle de la vascularisation tumorale (Folkman, 1971 ; Kim et al., 1993 ; Millauer et al., 1994), son rôle dans la néovascularisation oculaire a pu être établi. Ce travail a impliqué des études cliniques démontrant que les taux du VEGF s'élèvent lors du développement d'une néovascularisation irienne (Aiello et al., 1994), d'une occlusion veineuse rétinienne (Aiello et al., 1994), d'un glaucome néovasculaire (Tripathi et al., 1998) et de la rétinopathie de la prématurité (Lashkari et al., 2000). De plus, des études expérimentales utilisant des modèles animaux ont permis de détailler les mécanismes cellulaires et moléculaires qui sous-tendent l'étiologie de ces maladies, le rôle du VEGF en particulier.

Élévation des taux vitréens du VEGF dans les maladies néovasculaires oculaires

Le VEGF est produit par plusieurs types de cellules dans la rétine, incluant les neurones, les cellules gliales et l'épithélium pigmentaire rétinien (Adamis et al., 1993 ; Aiello et al., 1995a ; Famiglietti et al., 2003). Des études cliniques ont démontré que des taux élevés du VEGF sont corrélés à la présence d'une néovascularisation oculaire (Adamis et al., 1994 ; Aiello et al., 1994). De plus, des études ont démontré que le VEGF est surexprimé dans l'épithélium pigmentaire rétinien aussi bien au niveau de membranes de NVC extraites chirurgicalement (Lopez et al., 1996 ; Grossniklaus et al., 2002) que dans la macula de patients atteints par la DMLA (Kliffen et al., 1997).

La relation entre les taux de VEGF oculaires et le développement de la rétinopathie diabétique a représenté un point d'intérêt particulier. Les premiers rapports indiquent que la forme proliférative de la rétinopathie diabétique était associée à des taux oculaires plus élevés du VEGF que la forme non proliférative (Adamis et al., 1994 ; Aiello et al., 1994). La plupart des études ultérieures ont confirmé ce résultat (Boulton et al., 1998 ; Funatsu et al., 2001 ; Brooks et al., 2004), bien qu'un groupe ait découvert une relation inverse (Patel et al., 2006). Dans les yeux avec rétinopathie et œdème maculaire du diabétique, une élévation du VEGF a été mise en évidence en association avec une augmentation de différents autres facteurs de croissance, dont l'interleukine 6 (Funatsu et al., 2001), le facteur dérivé du stroma 1 (SDF-1, *Stromal-Derived Factor 1*) (Brooks et al., 2004), l'Ang2 (Watanabe et al., 2005b), l'érythropoïétine (Watanabe et al., 2005a), l'angiotensine II (Funatsu et al., 2002) et la molécule d'adhésion intercellulaire 1 (ICAM-1, *Intercellular Adhesion Molecule 1*) (Funatsu et al., 2005).

Dans le diabète, l'élévation des taux oculaires du VEGF a été associée à des taux réduits du facteur dérivé de l'épithélium pigmentaire rétinien (PEDF, *Pigment Epithelium-derived Factor*) (Ogata et al., 2002b ; Funatsu et al., 2006 ; Patel et al., 2006), un facteur qui atténue l'expression du VEGF (Zhang et al., 2006).

Modèles précliniques soulignant le rôle du VEGF comme facteur principal dans la néovascularisation oculaire

Des modèles précliniques ont fourni des preuves importantes sur le rôle du VEGF dans la physiopathologie de la DMLA et de la rétinopathie diabétique. Plusieurs approches ont démontré que le VEGF est à la fois nécessaire et suffisant pour le développement d'une néovascularisation oculaire. L'élévation du VEGF est obtenue de plusieurs façons : après la réalisation d'une occlusion veineuse rétinienne induite par le laser chez le singe (Miller et al., 1994), par l'injection directe de VEGF dans les yeux de singe (Tolentino et al., 1996a, 1996b, 2002) (fig. 8-1), par l'injection de vecteurs exprimant le VEGF dans les yeux de rats (Baffi et al., 2000 ; Spilbury et al., 2000) ou chez la souris transgénique qui surexprime le VEGF au niveau de la rétine (Schwesinger et al., 2001 ; Ohno-Matsui et al., 2002).

Dans chaque cas, l'élévation des taux du VEGF induite expérimentalement, entraîne une néovascularisation oculaire pathologique.

Dans des expériences complémentaires, l'inactivation du VEGF a inhibé la néovascularisation irienne (Adamis et al., 1996 ; Bhisitkul et al., 2005), rétinienne (Aiello et al., 1995b ; Honda et al., 2000 ;

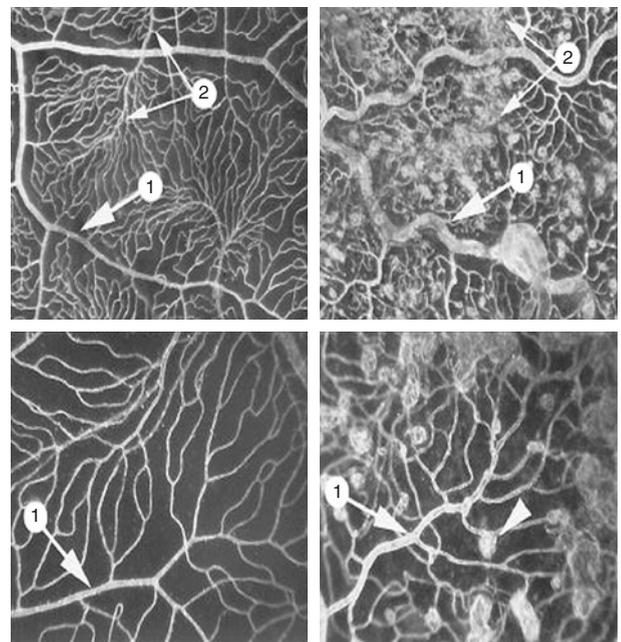


Fig. 8-1 – Artères et artérioles précapillaires dans la rétine équatoriale. **a** | **b**
c | **d**
a. La rétine équatoriale d'un œil contrôlé, injecté avec une solution saline de phosphate (PBS), montre une morphologie vasculaire normale : on distingue les artères, les régions avasculaires péri-artériolaires (flèche 1), les veines (flèches dédoublées 2), les artérioles, les veinules et le réseau capillaire. Agrandissement original, $\times 50$. **b.** Région équatoriale provenant d'un œil injecté avec le VEGF. Les artères (flèche 1) sont dilatées et tortueuses, tandis que certaines artérioles précapillaires présentent des dilatations focales semblables à des microanévrismes. Les veines (flèches dédoublées 2) et les veinules sont assombrées par une surcroissance de bourgeons sacculaires néovasculaires. Agrandissement original, $\times 50$. **c.** Artériole (flèche 1) dans la région équatoriale de l'œil injecté avec du PBS. Agrandissement original, $\times 75$. **d.** Artériole (flèche 1) dans la région équatoriale de l'œil injecté avec du VEGF. Les artérioles précapillaires présentent des dilatations focales semblables à des microanévrismes (tête de flèche). Agrandissement original, $\times 75$. (D'après Tolentino et al., *Am J Ophthalmol*, 2002. Avec l'autorisation de l'éditeur.)

Ishida *et al.*, 2003b ; Agostini *et al.*, 2005), choroïdienne (Krzystolik *et al.*, 2002) et cornéenne (Amano *et al.*, 1998). Plusieurs agents anti-VEGF ont été utilisés dans ces expériences, comme les protéines de fusion du récepteur du VEGF (Aiello *et al.*, 1995b), des anticorps anti-VEGF (Adamis *et al.*, 1996 ; Amano *et al.*, 1998 ; Krzystolik *et al.*, 2002), un aptamère dirigé contre le VEGF₁₆₅ (Ishida *et al.*, 2003b), un oligonucléotide anti-sens complémentaire de la séquence codant le VEGF (Bhisitkul *et al.*, 2005) et une isoforme du VEGF (le VEGF_{165b}) appartenant à une famille de VEGF récemment découverte dont les membres agissent en inhibant la néovascularisation (Konopatskaya *et al.*, 2006).

VEGF₁₆₅, une isoforme spécialement pathogénique dans la néovascularisation oculaire induite par l'ischémie

Des investigations récentes établies sur des modèles de rongeurs ont mis en évidence que l'isoforme du VEGF_{164/165} — le VEGF₁₆₄ du rongeur est l'équivalent du VEGF₁₆₅ de l'humain — est spécialement importante dans le processus de néovascularisation pathologique induit par l'ischémie. Dans un modèle de rétinopathie de la prématurité du rat, l'expression du VEGF rétinien était approximativement deux fois plus élevée que les taux atteints durant un processus d'angiogenèse rétinienne physiologique (Ishida *et al.*, 2003b). De plus, il existe une augmentation de $25,3 \pm 8,7$ du rapport VEGF₁₆₄/VEGF₁₂₀ — le VEGF₁₂₀ du rongeur est l'équivalent du VEGF₁₂₁ de l'humain — dans les prélèvements rétiniens présentant une néovascularisation pathologique. Cette augmentation n'est que $2,2 \pm 1,1$ dans les rétines présentant une néovascularisation physiologique, c'est-à-dire revascularisation des régions ischémiques, auparavant perfusées (Ishida *et al.*, 2003b).

Des preuves supplémentaires de la pathogénicité du VEGF₁₆₄ proviennent d'expérimentations impliquant l'injection intravitréenne de pegaptanib, capable de lier le VEGF_{164/165} mais pas le VEGF_{120/121} (Ishida *et al.*, 2003b). Bien que l'adhésion leucocytaire et la néovascularisation oculaire pathologique aient été significativement inhibées par le pegaptanib, la néovascularisation physiologique n'était pas affectée (fig. 8-2) (Ishida *et al.*, 2003b). Par opposition, l'injection d'une protéine de fusion VEGFR-Fc, qui lie toutes les isoformes du VEGF, réduit à la fois la néovascularisation physiologique et pathologique. De plus, les inactivations de toutes les isoformes du VEGF n'étaient pas plus efficaces que l'inactivation du VEGF₁₆₄ uniquement, ce qui souligne que le VEGF₁₆₄ est principalement responsable de la néovascularisation pathologique (Ishida *et al.*, 2003b).

Facteur de croissance d'origine plaquettaire

La famille PDGF comprend un groupe de protéines dimériques, structurellement proches des VEGF, qui sont composées d'une combinaison de quatre différentes chaînes polypeptidiques, PDGF-A à D (Fredriksson *et al.*, 2004). Alors que la plupart des PDGF sont homodimériques (PDGF-AA, PDGF-BB, par exemple), l'hétérodimère PDGF-AB a également été mis en évidence. L'expression du PDGF est étendue et implique à la fois les fibroblastes, les cellules musculaires lisses vasculaires, les cellules endothéliales, les cellules de l'épithélium pigmentaire rétinien et les macrophages (Heldin et Westermarck, 1999). En général, les chaînes A et B sont présentes dans la plupart de ces types cellulaires bien que leur expression soit régulée de manière indépendante (Dirks et Bloemers, 1995).

Le PDGF agit sur les cellules cibles en activant deux récepteurs structurellement similaires et possédant une activité tyrosine kinase, le récepteur du PDGF- α (PDGFR- α) et le PDGFR- β . La liaison mène à une dimérisation du récepteur et à son autophosphorylation (Heldin *et al.*, 1989). Le PDGFR- β est exprimé dans plusieurs types cellulaires,

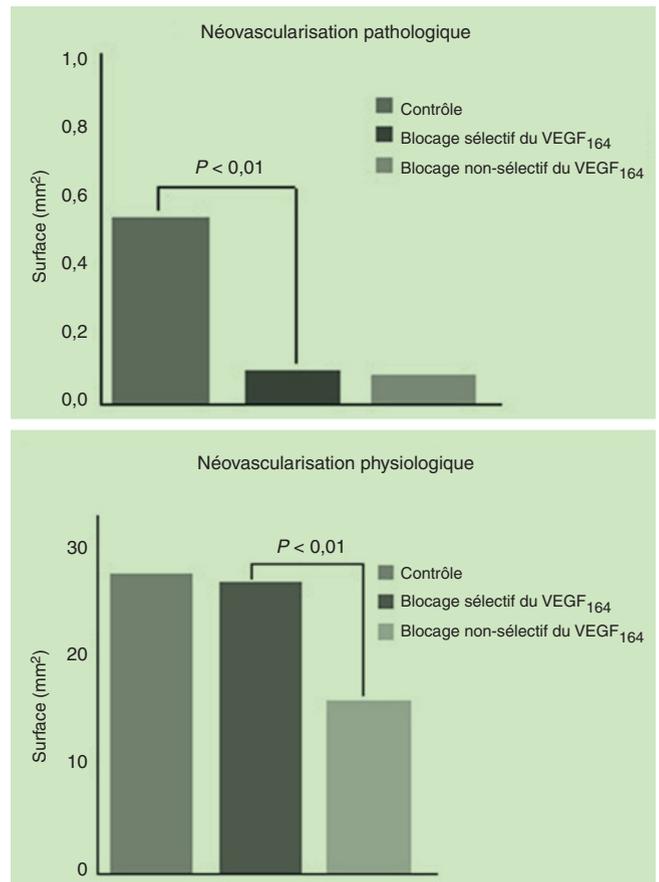


Fig. 8-2 – VEGF₁₆₄ dans la néovascularisation rétinienne physiologique et pathologique. **a.** Le blocage non sélectif avec la protéine de fusion du récepteur du facteur de croissance vasculaire endothélial (VEGFR-Fc) et le blocage sélectif du VEGF₁₆₄ avec l'aptamère pégylé anti-VEGF inhibent de façon significative la néovascularisation rétinienne pathologique. **b.** La protéine de fusion VEGFR-Fc inhibe significativement la néovascularisation rétinienne physiologique, qui n'est pas affectée par le blocage du VEGF₁₆₄. (D'après Ishida *et al.*, J Exp Med, 2003. Avec l'autorisation de l'éditeur.)

incluant les cellules musculaires lisses vasculaires, les cellules endothéliales des capillaires, les péricytes, les cellules de l'épithélium pigmentaire rétinien, les cellules hématopoïétiques myéloïdes et les macrophages. Au contraire, le PDGFR- α présente une distribution plus restreinte, bien qu'il soit le seul récepteur du PDGF exprimé au niveau des plaquettes (Heldin et Westermarck, 1999).

Les PDGF sont impliqués dans plusieurs processus dont le développement de l'arbre vasculaire et du système nerveux central, la cicatrisation, l'athérosclérose et la fibrose rénale (Heldin et Westermarck, 1999). Dans l'angiogenèse, le PDGF-B est spécialement important pour le recrutement des cellules musculaires lisses vasculaires et des péricytes pour le développement des vaisseaux sanguins (Hellstrom *et al.*, 1999). Nous porterons notre attention sur son rôle en tant que facteur angiogénique, spécialement dans le contexte de la néovascularisation oculaire pathologique.

PDGF-B dans l'angiogenèse

Le PDGF-B est essentiel pour le développement embryologique normal ; des souris knock-out qui présentent un défaut d'expression du PDGF-B meurent durant la période périnatale en présentant des hémorragies, une thrombocytopénie, une anémie et un développement anormal des glomérules rénaux (Leveen *et al.*, 1994). Dans les souris embryonnaires, le PDGFR- β est principalement exprimé dans

les péricytes. La localisation et la distribution des cellules mésenchymateuses positives pour le PDGFR- β — plusieurs couches cellulaires autour des artères de grand calibre et une seule couche autour des artères de petit calibre — sont typiques des péricytes (Lindahl et al., 1997). Il semble que le PDGF-B réagisse initialement avec le PDGFR- β compte tenu que la délétion génétique de l'une ou de l'autre de ces molécules favorise l'expression d'un phénotype similaire (Betsholtz, 1995).

Des expériences *in vitro* ont démontré que le PDGF-B favorise la prolifération cellulaire (Beitz et al., 1991 ; Marx et al., 1994) et induit la formation de tubes capillaires (Battegay et al., 1994) en présence de cellules endothéliales en culture. De plus, le PDGF-B a démontré son rôle particulièrement important dans le recrutement de cellules murales exprimant le PDGFR- β (péricytes et cellules musculaires lisses vasculaires) pour le développement de l'arbre vasculaire chez la souris. Les péricytes ont tendance à être solitaires et s'associent avec de plus petits éléments de l'arbre vasculaire incluant les artérioles, les capillaires et les veinules, alors que les cellules musculaires lisses vasculaires entourent les vaisseaux de plus large calibre, comme les artères et les veines, autour desquels ils forment des couches concentriques (Hellstrom et al., 1999).

L'ablation génétique du PDGF-B entraîne la perte des péricytes, l'instabilité des parois capillaires et la présence de microanévrismes capillaires (Lindahl et al., 1997). De plus, la prolifération de précurseurs des cellules murales, qui survient habituellement au niveau des sites d'expression endothéliale du PDGF-B, est sensiblement réduite dans les embryons *knock-out* présentant une délétion soit du PDGF-B soit du PDGFR- β (Hellstrom et al., 1999).

Selon ce qui précède, le PDGF-B relâché par l'endothélium s'avère essentiel pour le recrutement et la migration des cellules musculaires vasculaires (fig. 8-3) (Hellstrom et al., 1999).

Des expériences soutiennent que le VEGF et le PDGF-B interagissent durant le processus d'angiogenèse. Le PDGF a démontré sa capacité à augmenter l'expression du VEGF dans des cellules

endothéliales en culture (Wang et al., 1999) et les gliomes (Guo et al., 2003). Une augmentation conjointe du PDGF-B et du VEGF aboutit à une augmentation marquée du recrutement des péricytes (Guo et al., 2003). De plus, dans une expérience *in vivo*, le VEGF et le FGF-2 agissent de façon synergique pour le développement de la néovascularisation par l'intermédiaire d'une augmentation des signaux dépendant du PDGF-B : le VEGF induit une surexpression du PDGF-B par les cellules endothéliales, alors que le FGF-2 favorise la surexpression du PDGFR- β par les cellules murales, menant à un recrutement augmenté de ces dernières (Kano et al., 2005).

Dans une étude du développement de l'arbre vasculaire rétinien, le recrutement des péricytes suit la formation du plexus cellulaire endothélial de plusieurs jours, créant une « fenêtre de plasticité » durant laquelle l'endothélium est spécialement vulnérable à la privation de VEGF (Benjamin et al., 1998, 1999). Dans un modèle de rétinopathie de la prématurité du rat, l'interférence des signaux endogènes avec l'injection intraoculaire du PDGF-B mène au détachement des péricytes à partir de vaisseaux rétiens nouvellement formés ; au contraire, l'injection de VEGF favorise le recouvrement du plexus endothélial par des péricytes (Benjamin et al., 1998), lié à sa capacité à augmenter l'expression du PDGF-B (Kano et al., 2005). Finalement, dans un modèle de tumeur, l'achèvement du recouvrement par les péricytes rend l'arbre vasculaire beaucoup moins vulnérable à la privation du VEGF (Benjamin et al., 1999).

PDGF-B dans la maladie néovasculaire oculaire

Les premières études concernant le rôle du PDGF dans le contexte particulier de la néovascularisation oculaire ont démontré son importance à la fois comme facteur de croissance autocrine (Campochiaro et al., 1994) et comme facteur chimiotactique (Campochiaro et Glaser, 1985) pour les cellules de l'épithélium pigmentaire rétinien. Cependant, la plupart des travaux ont mis l'accent sur le rôle du PDGF sur le recrutement des péricytes.

Dans un modèle *in vivo*, la suppression sélective du PDGF-B dans les cellules endothéliales a abouti à des altérations de la formation des capillaires rétiens liées à un déficit en péricytes. Cette expérience a favorisé l'apparition de surfaces atteintes de rétinopathie proliférative similaire à la rétinopathie diabétique lorsque la densité des péricytes était inférieure à 50 % de la valeur normale (Enge et al., 2002). Des effets semblables ont été également observés en réponse au blocage de la signalisation du PDGFR par un inhibiteur de kinase (Wilkinson-Berka et al., 2004).

De façon similaire, dans un modèle murin de néovascularisation cornéenne, l'administration systémique d'un inhibiteur du PDGF a mené à une perte des péricytes et réduit la densité vasculaire ; dans ces dernières expériences, le recouvrement par les péricytes à la fois des vaisseaux existants et des vaisseaux en phase de différenciation était réduit (Dell et al., 2006).

Récemment, afin d'évaluer les contributions relatives du VEGF et du PDGF-B dans la néovascularisation oculaire, trois différents modèles murins ont été utilisés (Jo et al., 2006b). L'administration systémique d'un anticorps anti-PDGFR- β a été employée afin d'inhiber les signaux provenant du PDGF-B, tandis que ceux du VEGF étaient inhibés par l'administration systémique du pegaptanib. Dans une série d'expérimentations effectuées dans le cadre du développement physiologique de l'arbre vasculaire rétinien néonatal, la croissance des vaisseaux sanguins rétiens au troisième jour postnatal était significativement inhibée par l'anticorps anti-PDGFR- β mais non pas par le pegaptanib seul ; l'administration simultanée de ces deux agents a engendré une réduction supplémentaire. Cependant, un résultat inverse a été constaté dans un modèle de NVC induite par laser où l'anticorps anti-PDGFR- β n'a eu qu'un effet limité sur la néovascularisation en voie de développement ou déjà établie, alors que le pegaptanib a mené à des réductions significatives dans ces

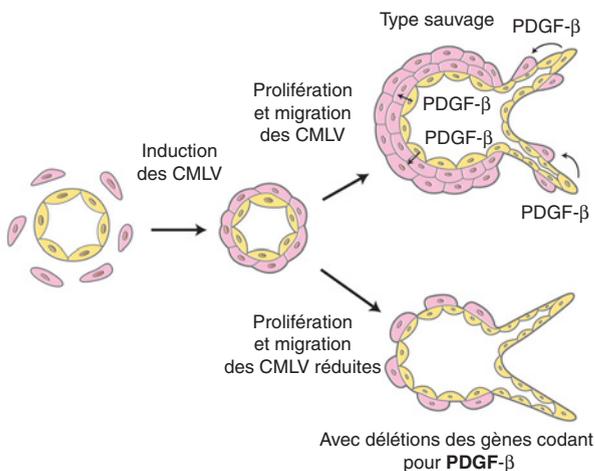


Fig. 8-3 – Rôle du facteur de croissance d'origine plaquettaire B (PDGF-B) dans le développement des parois vasculaires. Des cellules mésenchymales non différenciées (en gris) entourant le tube endothélial nouvellement formé (jaune) se différencient en cellules musculaires lisses vasculaires (CMLV) et s'assemblent pour former une paroi vasculaire (rouge). Pendant la croissance et le bourgeonnement vasculaires, le PDGF est relâché par l'endothélium afin de promouvoir la prolifération et la migration des CMLV. Chez les souris qui présentent une délétion des gènes codant le PDGF-B ou le PDGFR- β , il existe une diminution de la prolifération et de la migration des CMLV, menant à une hypoplasie des CMLV des gros vaisseaux et à une perte des péricytes des capillaires (D'après Hellstrom et al., Development, 1999. Avec l'autorisation de l'éditeur.)

deux cas ; l'inhibition la plus importante a été de nouveau observée lorsque les deux agents ont été administrés simultanément (Jo et al., 2006b).

Finalement, les effets du blocage du PDGFR- β sur la régression d'un arbre vasculaire établi ont été examinés en utilisant un modèle dans lequel la néovascularisation était induite par une lésion cornéenne (Jo et al., 2006b). Dans ce modèle, la néovascularisation est apparue une semaine après la lésion et a persisté de façon stable pendant au moins quatre semaines. L'administration d'un anticorps anti-PDGFR- β entre le dixième jour et le vingtième jour après la lésion a provoqué un détachement des cellules murales à partir des néovaisseaux cornéens (fig. 8-4a). En revanche, le traitement avec le même anticorps administré immédiatement après la réalisation de la lésion cornéenne, n'a pas réduit de façon significative la surface de néovascularisation, alors que le traitement avec le pegaptanib mène à une réduction significative. Lorsque les deux agents ont été combinés, une réduction significative et plus marquée a pu être constatée par rapport au traitement de pegaptanib seul (fig. 8-4b). Ceci est en accord avec les découvertes établies pour la NVC induite par laser et la néovascularisation rétinienne physiologique (Jo et al., 2006b). Dans ces modèles, l'inhibition de la cascade de signalisation du PDGFR- β a créé une déplétion des péricytes au niveau des vaisseaux rétiens et cornéens, sans avoir d'effet sur les vaisseaux limbiques quiescents d'adultes (Jo et al., 2006b). Ces découvertes sont cohérentes avec le concept de « fenêtre de plasticité » concernant à la fois l'inhibition des signaux provenant du PDGFR- β et la dépendance du VEGF, comme décrit précédemment dans les modèles tumoraux (Benjamin et al., 1998, 1999).

En conclusion, le PDGF-B joue un rôle important dans l'angiogénèse, tout d'abord par ses effets sur le recrutement en direction de l'endothélium des cellules murales comme les péricytes et les cellules musculaires lisses vasculaires. Ce recrutement survient initialement suite à la sécrétion du PDGF-B par l'endothélium vasculaire, menant à l'activation du PDGFR- β sur les cellules murales et à leur migration et leur prolifération consécutives. Dans un arbre vasculaire mature, lorsque le recouvrement par les cellules murales est complet, l'impact de la privation du VEGF est plus limité que sur des vaisseaux en cours de développement. De ce fait, des thérapies combinées impliquant l'inhibition du VEGF et du PDGF-B sont plus susceptibles de produire la régression de lésions néovasculaires en cours de formation et établies.

Angiopoïétines

Les angiopoïétines (Ang1 à Ang4) forment une famille de facteurs de croissance glycoprotéiniques sécrétés agissant comme ligands pour Tie-2, un récepteur à activité tyrosine kinase. La première angiopoïétine à avoir été identifiée est Ang1. Elle se lie et induit la phosphorylation de Tie-2 (Dumont et al., 1992 ; Partanen et al., 1992 ; Davis et al., 1996), alors que l'Ang2 se comporte habituellement comme un antagoniste de l'Ang 1 et de Tie-2 (Maisonpierre et al., 1997 ; Eklund et Olsen, 2006). À ce jour, on a peu étudié l'Ang3 de souris et l'Ang4 humaine, dont les gènes orthologues ont été identifiés sur la base de leur similarité avec ceux de l'Ang1 et l'Ang2 (Valenzuela et al., 1999). Tie-2 est exprimé tout d'abord dans les cellules endothéliales (Dumont et al., 1992) et est essentiel pour le développement de l'arbre vasculaire embryonnaire, compte tenu que la souris knock-out

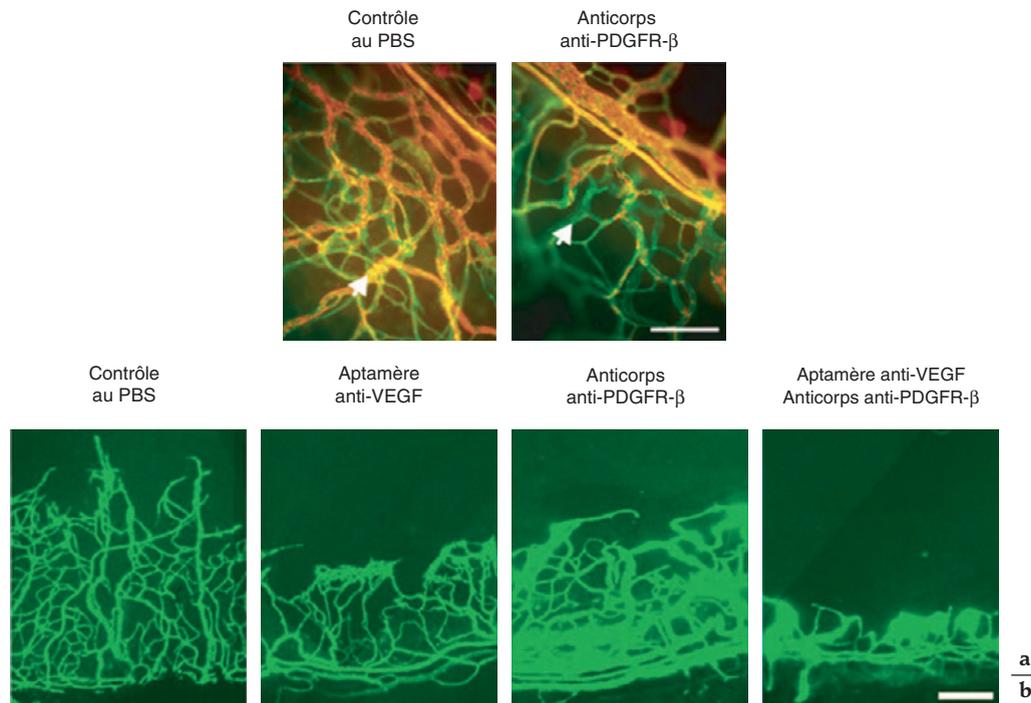


Fig. 8-4 – Effets du blocage du facteur de croissance d'origine plaquettaire B (PDGF-B) sur les cellules murales et la croissance vasculaire dans un modèle de néovascularisation cornéenne. **a.** Des souris ont reçu une injection d'un anticorps anti-PDGFR- β ou une solution saline de phosphate (PBS, phosphate-buffered saline) tous les jours à partir du dixième jour de la lésion induite et ont été sacrifiées le vingtième jour. L'arbre vasculaire des souris traitées par l'anticorps anti-PDGFR- β présente une réduction du recouvrement par les cellules murales en comparaison du groupe injecté avec du PBS. Barre d'échelle : 20 μ m. **b.** Une lésion cornéenne est réalisée chez des souris, suivie immédiatement d'un traitement quotidien avec l'un des agents suivants : le PBS, un aptamère pégylé anti-VEGF, un anticorps anti-PDGFR- β ou une combinaison de l'aptamère anti-VEGF et de l'anticorps anti-PDGFR- β . L'arbre vasculaire apparaît en vert. Barre d'échelle : 100 μ m. Une analyse quantitative a démontré que l'aptamère anti-VEGF réduit de façon significative la néovascularisation par rapport au PBS ou à l'anticorps anti-PEGFR- β ($p < 0,01$), tandis que la combinaison réduit significativement la néovascularisation en comparaison avec l'aptamère seul ($P < 0,05$). (D'après Jo et al., Am J Pathol, 2006. Avec l'autorisation de l'éditeur.)

pour Tie-2 meurt au 10,5^e jour embryonnaire en raison d'une formation déficitaire des microvaisseaux (Sato et al., 1995). Chez la souris adulte, Tie-2 est exprimé dans l'arbre vasculaire quiescent de plusieurs tissus, aussi bien que dans les néovaisseaux de tissus présentant un processus angiogénique (Wong et al., 1997).

L'Ang1 et l'Ang2 ont récemment été considérées comme option thérapeutique des maladies néovasculaires oculaires comme la DMLA et la rétinopathie diabétique. Alors que leurs rôles dans l'angiogénèse sont complexes, les premiers résultats actuellement disponibles indiquent que l'Ang1 agit tout d'abord en inhibant le développement de la néovascularisation, alors que l'impact de l'Ang2 est dépendant de façon critique de la disponibilité locale de facteurs comme le VEGF.

Ang1 dans l'angiogénèse

L'ablation génétique de l'Ang1 chez la souris conduit à la mort de l'embryon suite à un remodelage défectueux du plexus capillaire primaire. Ce phénotype, également observé chez les souris *knock-out* pour Tie-2 (Suri et al., 1996), est cohérent avec son expression durant le développement de l'arbre vasculaire embryonnaire (Davis et al., 1996 ; Moyon et al., 2001). Des études *in vitro* ont indiqué que l'Ang1 est sécrétée par les cellules musculaires lisses vasculaires et non par les cellules endothéliales (Kim et al., 2000b). Chez l'adulte, l'Ang1 possède une expression constitutive étendue, spécialement dans les cellules qui entourent l'endothélium (Davis et al., 1996 ; Moyon et al., 2001). De surcroît, il est considéré que l'activation continue de Tie-2 est essentielle dans le maintien d'un endothélium quiescent stable (Brindle et al., 2006 ; Fiedler et Augustin, 2006 ; Pfaff et al., 2006).

Parmi ces propriétés qui contribuent au processus d'angiogénèse, l'Ang1 agit comme un agent chimioattractif de la cellule endothéliale (Witzenbichler et al., 1998), stimule la sécrétion de plasmine et de métalloprotéinases de la matrice (Kim et al., 2000a) et réduit la sécrétion des inhibiteurs tissulaires de ces dernières (Kim et al., 2000a). Ces actions semblent contribuer aux effets de remodelage de l'arbre vasculaire par Ang1 *in vivo* (Brindle et al., 2006). L'expression simultanée de l'Ang1 et du VEGF dans la souris transgénique démontre un effet additif sur l'angiogénèse, inhibant la fuite vasculaire induite par le VEGF (Thurston et al., 1999, 2000). Des expériences *in vitro* démontrent également que l'Ang1 supprime l'expression augmentée d'ICAM-1 contrôlée par le VEGF (Kim et al., 2001) et celle du facteur tissulaire (TF, *Tissue Factor*) (Kim et al., 2002), mais agit de façon synergique avec le VEGF dans des expériences de bourgeonnement capillaire (Kobalick et al., 1998 ; Saito et al., 2003).

Ang1 dans la néovascularisation oculaire

Administrée seule, l'Ang1 ne produit pas de néovascularisation cornéenne mais augmente la perfusion des vaisseaux lorsqu'elle est administrée en combinaison avec le VEGF (Asahara et al., 1998). L'inhibition de l'Ang1 affecte également la néovascularisation dans un modèle de NVC induite par laser et de rétinopathie liée à l'ischémie chez les souris, indiquant que la cascade Ang-1/Tie-2 semble contribuer au développement des maladies néovasculaires oculaires (Hangai et al., 2001a).

Cependant, dans des études utilisant des modèles de rétinopathie diabétique chez les rongeurs, l'administration de l'Ang1 normalise l'expression du VEGF et d'ICAM-1, réduisant l'adhésion leucocytaire aux vaisseaux rétinien, les atteintes des cellules endothéliales et la rupture de la barrière hémato-rétinienne (Joussen et al., 2002b). Ces constatations s'accordent avec les résultats obtenus chez les souris transgéniques, démontrant que l'induction de l'expression rétinienne de l'Ang1 supprime le développement de la NVC expérimentale (Nambu et al., 2004). La période d'induction de l'Ang1 semble être

critique, dans le sens où l'Ang1 n'a pas d'effet sur une néovascularisation établie mais supprime de façon marquée la néovascularisation lorsque le VEGF est introduit simultanément (Nambu et al., 2005).

Ang2 dans l'angiogénèse

Les souris avec ablation de l'Ang2 présentent un arbre vasculaire embryonnaire, mais le remodelage angiogénique consécutif et le développement des vaisseaux lymphatiques sont anormaux. Les souris ne survivent que quelques jours. La restauration génétique de l'Ang1 est capable de corriger l'atteinte lymphatique mais demeure sans effet sur le remodelage angiogénique défectueux (Gale et al., 2002). En revanche, la surexpression de l'Ang2 chez les souris favorise l'interruption du développement de l'arbre vasculaire et la létalité embryonnaire similaires à celles obtenues suite à l'ablation génétique de l'Ang1 ou de Tie-2 (Maisonpierre et al., 1997). D'autres études démontrent que l'Ang1 et l'Ang2 lient Tie-2 au niveau des cellules endothéliales avec une affinité comparable, mais que seule l'Ang1 induit la phosphorylation du récepteur (Fiedler et al., 2003). Ces données indiquent que l'Ang2 agit comme antagoniste d'Ang1/Tie-2 durant le processus d'angiogénèse.

L'Ang2 est produite tout d'abord par les cellules endothéliales (Stratman et al., 1998 ; Gale et al., 2002), où elle est stockée dans les corps de Weibel-Palade, permettant son relâchement en réponse à une variété de stimuli (Pfaff et al., 2006) (figure 8-5). Par opposition à l'expression constitutive de l'Ang1, celle de l'Ang2 est augmentée par l'hypoxie et le VEGF (Mandriota et Pepper, 1998 ;

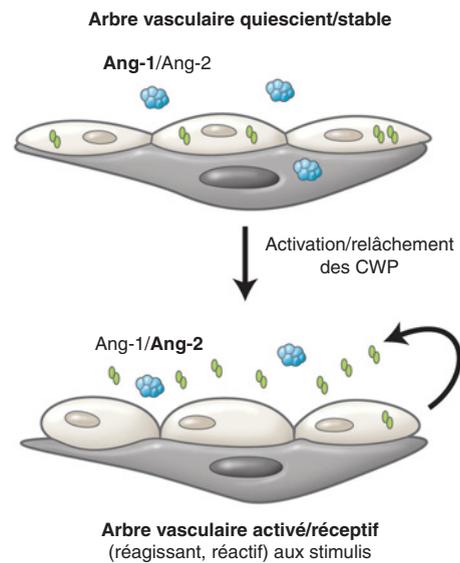


Fig. 8-5 – Fonctions de Ang/Tie dans la régulation de l'arbre vasculaire quiescent et actif. L'endothélium quiescent en état de repos (en haut) possède une surface cellulaire luminale antithrombotique et antiadhésive. L'Ang1 (représentée sous forme multimérique [blanc]) est sécrétée par les cellules péri-endothéliales à un taux constitutif faible. En agissant sur l'endothélium pour maintenir un faible taux de phosphorylation de Tie2, l'Ang1 contribue au maintien de l'endothélium vasculaire dans un état d'équilibre. L'Ang2 (dimérique [gris]) est stockée dans les corps de Weibel-Palade des cellules endothéliales (CWP) d'un arbre vasculaire quiescent. L'activation de la cellule endothéliale (en bas) implique le relâchement des CWP des cellules endothéliales et la libération concomitante d'une variété de facteurs stockés, dont l'Ang2. Le ratio Ang1/Ang2 penche alors en faveur de l'Ang2, menant à une déstabilisation endothéliale et rendant la couche cellulaire endothéliale plus sensible aux autres stimuli, incluant les cytokines pro-inflammatoires. (D'après Pfaff et al., J Leukoc Biol, 2006. Avec l'autorisation de l'éditeur.)

Oh *et al.*, 1999a ; Park *et al.*, 2003) et survient de façon prédominante dans les sites de remodelage vasculaire (Eklund et Olsen, 2006). L'Ang2 a démontré des effets sur la stabilité de l'endothélium vasculaire, capables de moduler la formation de vaisseaux sanguins locaux dépendant de la présence de molécules comme le VEGF (Holash *et al.*, 1999 ; Scharpfenecker *et al.*, 2005) ou l'Ang1 (Scharpfenecker *et al.*, 2005).

Ang2 dans la néovascularisation oculaire

L'Ang1 et l'Ang2 ont été localisées avec le VEGF au sein de membranes néovasculaires proliférantes d'yeux humains (Otani *et al.*, 1999 ; Hangai *et al.*, 2001b), l'Ang2 étant spécialement évidente dans les zones hautement vascularisées des membranes (Otani *et al.*, 1999). Dans la rétinopathie diabétique, il existe des résultats contradictoires : un groupe d'investigateurs a démontré que les taux vitréens de l'Ang2 étaient significativement plus élevés chez les patients avec rétinopathie diabétique proliférante par rapport aux patients non diabétiques (Watanabe *et al.*, 2005b), alors que d'autres collaborateurs ont démontré des taux vitréens élevés de l'Ang2 dans les yeux présentant une rétinopathie diabétique non proliférante associée à un œdème maculaire, et des taux non détectables dans les yeux présentant une maladie proliférante (Patel *et al.*, 2005).

De façon similaire à l'Ang1, les effets de l'Ang2 dans la néovascularisation oculaire peuvent être altérés par les taux présents du VEGF. Alors que l'administration de l'Ang2 seule n'a pas d'effet sur la néovascularisation cornéenne, elle l'augmente lorsqu'elle est administrée en combinaison avec le VEGF (Asahara *et al.*, 1998). De plus, la néovascularisation cornéenne stimulée par le VEGF est empêchée par des peptides qui inhibent l'interaction Ang2/Tie-2 (Oliner *et al.*, 2004). Ces résultats indiquent que l'Ang2 fonctionne largement comme un promoteur de l'angiogenèse en combinaison avec le VEGF.

Des études avec des souris transgéniques, chez lesquelles l'expression de l'Ang2 et du VEGF pouvait être induite, ont permis d'élucider davantage ce mécanisme (Oshima *et al.*, 2005). Par l'utilisation d'un modèle de rétinopathie ischémique, l'induction de l'Ang2 durant une période d'ischémie (un temps pendant lequel les taux de VEGF étaient élevés) augmentait la néovascularisation rétinienne, alors que son induction plus tardive (lorsque les taux de VEGF étaient abaissés) favorisait la régression de la néovascularisation. Les résultats de ces études soutiennent donc que l'Ang2 favorise la néovascularisation lorsque les taux de VEGF sont élevés et induit une régression vasculaire lorsque les taux de VEGF sont abaissés (Oshima *et al.*, 2005).

Éphrines

Les éphrines sont une classe de protéines agissant comme ligands pour la classe Eph de récepteurs à activité tyrosine kinase. Ensemble, elles fonctionnent comme régulateurs vasculaires durant l'angiogenèse (Hirai *et al.*, 1987 ; Erber *et al.*, 2006). Les éphrines et les récepteurs Eph sont divisés en deux sous-classes, l'éphrine A et l'éphrine B, et l'EphA et l'EphB, chacun comprenant plusieurs membres (Zhang et Hughes, 2006). Les interactions entre les sous-classes A et B sont rares, bien que de multiples ligands soient capables de lier plusieurs récepteurs dans chaque sous-classe (Zhang et Hughes, 2006).

Toutes les éphrines sont des protéines liées aux membranes ; en outre, les éphrines B possèdent un domaine de signalisation cytoplasmique, par opposition aux éphrines A qui n'en détiennent pas (fig. 8-6) (Dodelet et Pasquale, 2000). Le couple éphrine B/EphB constitue donc un cas original d'interaction ligand-récepteur puis-

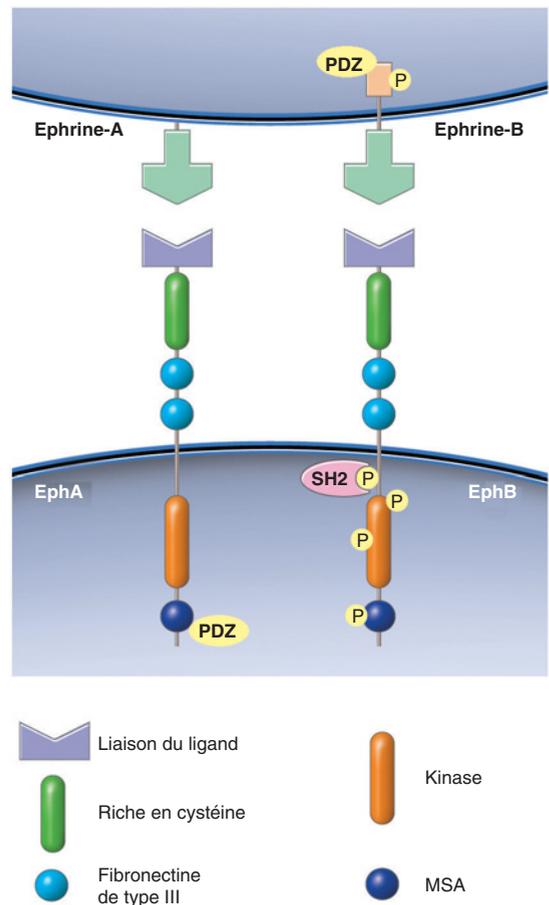


Fig. 8-6 – Structure des éphrines et des récepteurs Eph. Les éphrines et les récepteurs Eph sont des protéines liées aux membranes. Cependant, les éphrines A sont attachées à la membrane cellulaire alors que les éphrines B possèdent un domaine transmembranaire et un domaine de signalisation cytoplasmique. La liaison des éphrines aux récepteurs Eph conduit au regroupement des récepteurs, qui à son tour mène à une autophosphorylation de multiples résidus tyrosine (P) et fournit des sites d'ancrage pour les effecteurs en aval contenant un domaine d'homologie src (SH2). L'extrémité carboxyle des deux récepteurs Eph contient un motif stérile alpha (MSA) et un domaine PDZ (montré ici pour EphA, mais cela est également valable pour EphB), qui favorise le regroupement des récepteurs suite à la liaison du ligand. (D'après Dodelet et Pasquale, Oncogene, 2000. Avec l'autorisation de l'éditeur.)

que tant le récepteur EphB que le ligand membranaire éphrine B semblent déclencher une cascade de signalisation propre (Davy et Soriano, 2005).

Les interactions éphrine/Eph sont critiques pour le développement de l'arbre vasculaire embryonnaire et sont impliquées dans un vaste cadre de fonctions (Palmer et Klein, 2003), incluant le développement des axones rétinieniens (Mann *et al.*, 2004) et la circulation des cellules immunitaires (Pfaff *et al.*, 2006). Des études récentes attestent le rôle des interactions éphrine/Eph dans les formes pathologiques de néovascularisation oculaire ; la modulation de l'effet de ces molécules pourrait donc fournir des options thérapeutiques.

Interactions éphrine A/EphA dans l'angiogenèse et la néovascularisation oculaire

Malgré une expression étendue de l'éphrine A1 dans l'arbre vasculaire embryonnaire (McBride et Ruiz, 1998), la pertinence des

signaux provenant d'éphrine A/EphA dans l'angiogenèse embryonnaire n'a pas été, pour l'instant, clairement établie. Durant la période post-embryonnaire, les interactions éphrine A/EphA sont impliquées dans la migration des cellules endothéliales et la formation de structures similaires aux capillaires (Brantley-Sieders et al., 2004). Comme le système Ang/Tie-2, les signaux provenant d'éphrine A/EphA peuvent moduler l'induction de l'angiogenèse par le VEGF. Dans des cellules endothéliales rétinienne bovines, la phosphorylation de VEGFR-2, induite par le VEGF, la migration des cellules endothéliales et la formation de tubules étaient toutes inhibées par l'activation de l'EphA (Ojima et al., 2006).

Certains travaux démontrent que les interactions éphrine A/EphA sont impliquées dans la néovascularisation oculaire : l'activation du récepteur EphA2 est effectivement nécessaire pour une néovascularisation cornéenne maximale dans un modèle de souris (Cheng et al., 2002) et pour une néovascularisation pathologique dans un modèle de rétinopathie de la prématurité du rat (Chen et al., 2006). Néanmoins, plusieurs investigateurs ont rapporté des observations contradictoires, dans le sens que la stimulation de l'EphA2 inhibe à la fois la néovascularisation induite par le VEGF et la perméabilité vasculaire (Ojima et al., 2006). Les raisons de ces différences ne sont actuellement pas connues.

Interactions éphrine B/EphB dans l'angiogenèse

Une souris *knock-out* pour l'éphrine B2 ou l'EphB4 montre une létalité embryonnaire précoce, révélant la nécessité d'interactions adéquates d'éphrine B/EphB dans le développement de l'arbre vasculaire embryonnaire (Wang et al., 1998 ; Gerety et al., 1999).

L'éphrine B2 est exprimée préférentiellement au niveau des artères (Wang et al., 1998), alors que l'EphB4 l'est au niveau des veines (Gerety et al., 1999). Ce tableau d'expression semble être un point déterminant de l'identité même de l'artère et de la veine. Puisque l'altération ciblée de l'éphrine B2 empêche le remodelage à la fois des veines et des artères, il est probable que l'angiogenèse physiologique requière des interactions réciproques entre les cellules endothéliales artérielles et veineuses (Wang et al., 1998).

Une constatation de l'importance des signaux inversés d'éphrine B2 provient de l'expérimentation chez les souris transgéniques qui expriment une protéine éphrine B2 modifiée, dont le domaine cytoplasmique est manquant. Ces souris présentent des défauts vasculaires sévères et une mort embryonnaire précoce (Adams et al., 2001). La transmission des signaux aboutit habituellement à une réduction de la prolifération et de la migration des cellules exprimant l'EphB4, alors que les signaux inversés favorisent une augmentation de la prolifération et de la migration des cellules exprimant l'éphrine B2 (Zamora et al., 2005).

Les signaux transmis par l'EphB4 inhibent l'interaction entre les cellules exprimant l'EphB4 et celles qui expriment l'éphrine B2, ce qui contribue à la ségrégation entre les artères et les veines (Fuller et al., 2003). Dans un modèle de derme murin, l'EphB4 et l'éphrine B2 augmentent sous un stimulus hypoxique ; cette réponse semble mener à une amplification de l'impact sur l'angiogenèse dans des conditions d'ischémie (Vihanto et al., 2005).

L'importance d'autres récepteurs EphB pour l'angiogenèse n'a pas été examinée en détail.

Interactions éphrine B/EphB dans la néovascularisation oculaire

L'éphrine B2-Fc (Maekawa et al., 2003 ; Hayashi et al., 2005) et l'éphrine B1-Fc (Huynh-Do et al., 2002) (versions recombinantes solubles) sont capables de favoriser l'angiogenèse cornéenne, bien que l'étendue des vaisseaux artériels induite par l'éphrine B2 soit significativement plus limitée que celle induite par le VEGF. Ce

résultat indique que l'éphrine B2 induit une angiogenèse veineuse plutôt qu'artérielle (Hayashi et al., 2005). Dans d'autres études, l'EphB4s (forme monomérique soluble du domaine extracellulaire d'EphB4) possède un effet inhibiteur sur une NVC induite par laser, et la fuite de fluorescéine à l'angiographie indique que ces effets semblent impliquer le blocage de l'activation d'éphrine B2 ou l'inhibition inversée des signaux de l'EphB4 et des voies en aval (He et al., 2005). Dans un modèle de rétinopathie de la prématurité de souris, l'éphrine B2-Fc et l'EphB4-Fc inhibent la formation de la néovascularisation rétinienne pathologique antérieure à la membrane limitante interne et demeure sans effet dans les lits vasculaires superficiels et profonds (Zamora et al., 2005). Finalement, chez les patients présentant une rétinopathie diabétique proliférante ou une rétinopathie de la prématurité, l'éphrine B2, l'EphB2 et l'EphB3 sont toutes exprimées au sein des membranes fibrovasculaires alors que l'EphB4 ne l'est pas (Umeda et al., 2004). Le manque d'expression de l'EphB4 dans ces tissus semble être un facteur caractéristique de la désorganisation néovasculaire des membranes proliférantes (Umeda et al., 2004).

Notch

Le Notch, nom donné à un phénotype mutant de drosophile (*Drosophila melanogaster*, fruit fly) caractérisé par des ailes encochées (Morgan, 1917), est un récepteur transmembranaire de 300 kDa (Wharton et al., 1985 ; Kidd et al., 1986). Le Notch est ubiquitaire chez les animaux et exprimé dans une gamme de tissus où il est impliqué dans la régulation de la formation des caractéristiques tissulaires (Lai, 2004). Après activation, Notch est clivé, relâchant ainsi un domaine intracellulaire qui, après translocation dans le noyau, active des gènes cibles (Lai, 2004). Il existe quatre gènes *Notch* (*Notch 1* à *4*) et les principaux ligands incluent les séries de ligands Delta-like (*Dll*), aussi bien que *Jagged1* et *Jagged2*, selon la nomenclature établie pour la drosophile (Lai, 2004). La cascade de signalisation du Notch est importante pour le développement du foie et du rein, la somitogenèse, le développement cardiovasculaire, la neurogenèse et la différenciation des lymphocytes T (Lai, 2004 ; Weinmaster et Kopan, 2006) ; des anomalies dans cette cascade ont été impliquées dans la carcinogenèse (Sjölund et al., 2005).

Cascade de signalisation de Notch/Delta dans l'angiogenèse

Un *knock-out* d'un seul allèle du gène *Dll4* est léthal durant la période embryonnaire (Gale et al., 2004 ; Krebs et al., 2004), provoquant des altérations des caractéristiques du réseau artériel (Duarte et al., 2004 ; Gale et al., 2004 ; Krebs et al., 2004). Le *Dll4* est exprimé sur l'endothélium artériel embryonnaire durant l'embryogenèse, dans les tissus avec une grande proportion de cellules endothéliales durant la période post-embryonnaire, et sur l'endothélium des tumeurs malignes (Mailhos et al., 2001). L'expression de *Dll4* est également élevée dans les capillaires durant le processus d'angiogenèse physiologique qui accompagne le cycle ovarien et est augmentée par un stimulus hypoxique dans des cultures de cellules endothéliales (Mailhos et al., 2001).

La recherche axée sur les contributions de Notch dans le développement vasculaire est encore débutante, mais plusieurs travaux démontrent que l'interférence avec la cascade de Notch semble représenter une stratégie anti-angiogénique utile. En effet, la surexpression d'un inhibiteur de la cascade de Notch a partiellement inhibé le développement vasculaire dans des gels de collagène (Liu et al., 2003), alors que la surexpression de *Dll4* dans les cellules endothéliales a mené à une réduction de l'expression du VEGFR-2 et à une diminution de la migration et de la prolifération

en réponse au VEGF (Williams *et al.*, 2006). De plus, l'inhibition de la migration et de la différenciation des cellules endothéliales au niveau veineux peut être affectée par des inhibiteurs pharmacologiques ou par un excès de DLL4 soluble (Hainaud *et al.*, 2006). Alors que la relation de ces modèles avec les processus impliqués dans la maladie néovasculaire oculaire n'a pas encore été établie, ces études mettent en évidence plusieurs stratégies possibles pour de futures investigations.

Facteur de nécrose tumorale α

Dans la maladie néovasculaire oculaire, les résultats sur le rôle du TNF α sont contradictoires et reflètent probablement la diversité des modèles utilisés. Les premières études ont établi que le TNF α contribue à l'angiogenèse induite par les macrophages (Leibovich *et al.*, 1987) et que ces effets sont principalement la conséquence de ses propriétés inflammatoires, en particulier via le recrutement des leucocytes (Frater-Schroder *et al.*, 1987). Le TNF α induit, de façon marquée, une élévation des taux d'ARN messagers du VEGF dans une lignée de cellules d'un gliome (Ryuto *et al.*, 1996) et dans des cultures de cellules endothéliales choroïdiennes (Hangai *et al.*, 2006), indiquant que plusieurs de ses effets semblent impliquer le VEGF. Dans une souris transgénique déficiente en TNF α , l'accumulation de leucocytes dans les vaisseaux rétiniens, suite à l'administration oculaire de VEGF, est fortement réduite par rapport à un groupe contrôle de souris de type sauvage ; ceci indique que la leucostase induite par le VEGF est initialement déclenchée par le TNF α (Vinores *et al.*, 2007). Les macrophages exprimant le TNF α ont également été détectés dans les membranes de NVC extraites chirurgicalement (Oh *et al.*, 1999b).

D'autres études ont mis en évidence que des souris déficientes en TNF α ou traitées avec un inhibiteur du TNF α présentent une meilleure récupération au niveau vasculaire suite à un épisode d'ischémie induit par l'hyperoxie en comparaison avec des groupes de type sauvage (Gardiner *et al.*, 2005), et que les inhibiteurs du TNF α réduisent la taille et la fuite vasculaire d'une NVC induite par laser (Shi *et al.*, 2006). De façon similaire, dans un modèle de rétinopathie de la prématurité, la néovascularisation rétinienne est réduite chez des souris n'exprimant pas le récepteur TNF-Rp55 (Kociok *et al.*, 2006). Cependant, dans d'autres études employant le modèle de rétinopathie ischémique, il n'existe pas de différence dans un secteur néovasculaire entre les souris n'exprimant pas le TNF α comparées à celles de type sauvage (Vinores *et al.*, 2007). Les raisons des résultats de ces rapports, apparemment contradictoires, avec les différents types *knock-out* ne sont pas claires, mais reflètent les différences présentes dans la méthodologie des expérimentations.

Facteur de croissance fibroblastique 2

Comme pour le TNF α , les modèles expérimentaux n'ont pour l'instant pas défini de façon claire le rôle du facteur de croissance fibroblastique 2 (FGF-2, *Fibroblastic Growth Factor 2*) dans la néovascularisation oculaire. Les FGF acide et basique (bFGF, également connus sous l'abréviation FGF-2) ont démontré leur aptitude à stimuler la prolifération des cellules endothéliales de microvaisseaux en culture, de cellules murales et de péricytes (D'Amore et Smith, 1993). De plus, d'autres études ont mis en évidence la présence de FGF-2 dans des membranes de NVC extraites chirurgicalement (Amin *et al.*, 1994 ; Frank *et al.*, 1996). Alors qu'une perfusion continue de FGF-2, dans les yeux de mini-porcs a pour résultat une néovascularisation choroïdienne bien organisée, les vaisseaux ne pénètrent pas la membrane de Bruch (Soubrane *et al.*, 1994). Chez

le lapin, la néovascularisation sous-rétinienne est induite par des microsphères contenant du FGF-2 (Kimura *et al.*, 1995).

Dans des modèles de NVC induite par laser, les découvertes sont controversées. Une lésion provoquée par un faisceau laser de basse intensité, ne permettant pas de rompre la membrane de Bruch, est suffisante pour induire une NVC chez des souris transgéniques qui surexpriment le FGF-2 au niveau rétinien, alors que ce procédé ne suffit pas chez des souris de type sauvage (Yamada *et al.*, 2000). Ce résultat indique que l'élévation du FGF-2 en elle-même n'est pas suffisante pour provoquer la formation d'une NVC et qu'un facteur additionnel, comme une lésion cellulaire, est requis. Par opposition, des souris exprimant une altération ciblée du gène codant pour le FGF-2 ne présentent pas de réduction d'une NVC induite par laser en comparaison avec les résultats obtenus chez des souris de type sauvage, indiquant que, dans ce modèle, le FGF-2 n'est pas essentiel pour le développement de la NVC (Tobe *et al.*, 1998). Cependant, le VEGF et le FGF-2 présentent des effets synergiques en favorisant le recrutement de cellules murales et la formation d'une néovascularisation fonctionnelle (Kano *et al.*, 2005). Ces effets ont été médiés par l'augmentation de l'expression du PDGF-B sur les cellules endothéliales par le VEGF et de l'expression du PDGFR- β sur les cellules murales par le FGF 2 (Kano *et al.*, 2005).

Érythropoïétine

L'érythropoïétine est la molécule la mieux connue capable de stimuler l'érythropoïèse en réponse à un stimulus hypoxique (Fisher, 2003). De plus, l'érythropoïétine présente la capacité d'agir comme un facteur neuroprotecteur à la fois dans le système nerveux central et la rétine (Junk *et al.*, 2002). Plus récemment, la contribution de l'érythropoïétine dans la maladie néovasculaire oculaire a été discutée. Certaines études démontrent en effet que des taux élevés d'érythropoïétine sont présents dans le vitré de patients présentant une rétinopathie diabétique (Katsura *et al.*, 2005 ; Watanabe *et al.*, 2005a), et qu'un risque augmenté de rétinopathie de la prématurité existe chez l'enfant traité avec de l'érythropoïétine recombinante (Brown *et al.*, 2006).

De plus, des taux d'érythropoïétine sont significativement plus élevés dans les yeux atteints de rétinopathie diabétique proliférative active lorsqu'ils sont comparés à ceux qui présentent des lésions quiescentes et à ceux sans signe d'atteinte oculaire d'origine diabétique (Watanabe *et al.*, 2005a). Les taux vitréens d'érythropoïétine sont aussi élevés dans les yeux présentant un œdème maculaire du diabétique, et à des niveaux comparables à ceux retrouvés dans la rétinopathie diabétique proliférante (Hernandez *et al.*, 2006).

Du fait de ses propriétés neuroprotectrices, les taux élevés d'érythropoïétine semblent représenter une réponse aux altérations de la fonction homéostatique au sein de la rétine, plutôt qu'un facteur contribuant au développement de la rétinopathie (Hernandez *et al.*, 2006).

Intégrines $\alpha_v\beta_3$ et $\alpha_v\beta_5$

Les intégrines $\alpha_v\beta_3$ et $\alpha_v\beta_5$ sont exprimées de façon préférentielle par les cellules endothéliales proliférant activement. De plus, la cascade de signalisation des intégrines — activées par leur liaison à des protéines de la matrice comme la fibronectine et la vitronectine — régule la migration, la prolifération et la survie des cellules endothéliales (Friedlander *et al.*, 1996). Les vaisseaux présents dans des lésions néovasculaires actives de la DMLA expriment uniquement l' $\alpha_v\beta_3$, alors que l' $\alpha_v\beta_3$ et l' $\alpha_v\beta_5$ sont exprimées dans les tissus d'yeux avec une rétinopathie diabétique proliférante ; un arbre

vasculaire mature n'exprime pas ces intégrines (Friedlander et al., 1996).

D'autres études ont démontré que l'inhibition de l' $\alpha_v\beta_3$ par des peptides chez les souris bloque la néovascularisation rétinienne induite par l'hypoxie à la suite d'une administration systémique (Hammes et al., 1996 ; Luna et al., 1996), péri-oculaire (Hammes et al., 1996 ; Luna et al., 1996) ou topique (Riecke et al., 2001).

D'autres agents ont démontré leur capacité à inhiber la néovascularisation lorsqu'ils sont administrés de façon systémique dans des modèles précliniques ; ils comprennent un anticorps monoclonal anti- $\alpha_v\beta_3$, conjugué à la mitomycine C (Kamizuru et al., 2001), et le SB-267268, une petite molécule antagoniste à la fois d' $\alpha_v\beta_3$ et d' $\alpha_v\beta_5$, qui réduit également la surexpression du VEGF et du VEGFR-2 dans la rétine (Wilkinson-Berka et al., 2006). Enfin, une NVC induite par laser chez le rat a pu être inhibée par un peptide antagoniste de l'action de l'intégrine (Yasukawa et al., 2004).

Dans le développement vasculaire embryonnaire, un rôle des intégrines α_5 , qui sont des récepteurs pour la fibronectine, a été démontré chez les souris *knock-out* pour les gènes α_5 : elles ont présenté une distension vasculaire et une complexité vasculaire réduite (Francis et al., 2002). Dans un modèle murin de NVC induite par laser, l'intégrine $\alpha_5\beta_1$ est fortement surexprimée, alors que l'administration d'un antagoniste sélectif d' $\alpha_5\beta_1$ inhibe la néovascularisation de 33 % à 40 % (Umeda et al., 2006). Un inhibiteur de l' $\alpha_5\beta_1$ a également réduit la néovascularisation cornéenne chez des souris (Muether et al., 2007).

Ces études soutiennent l'hypothèse d'une contribution des interactions $\alpha_5\beta_1$ -fibronectine à la pathogenèse de la maladie néovasculaire oculaire.

Métalloprotéinases de la matrice

Les métalloprotéinases de la matrice (MMP, *Matrix Metalloproteinases*) sont une famille de protéases impliquées dans la dégradation de la matrice extracellulaire, étape importante de l'angiogenèse, et semblent également contribuer à la néovascularisation oculaire. Des souris n'exprimant pas MMP-2 présentent une diminution du processus angiogénique dans un modèle de rétinopathie induite par l'oxygène, alors que l'angiogenèse chez des souris déficientes en MMP-9 présente des caractéristiques similaires à celles du type sauvage (Ohno-Matsui et al., 2003). Dans d'autres études, MMP-2 et MMP-9 possèdent des effets synergiques et favorisent la formation d'une NVC suite à la rupture de la membrane de Bruch induite par laser (Lambert et al., 2003).

Les MMP régulent également la biodisponibilité du VEGF : par le relâchement protéolytique d'un domaine de liaison à la matrice du VEGF₁₆₅, des formes libres sont libérées. Les formes libres et liées à la matrice du VEGF₁₆₅ possèdent des propriétés angiogéniques distinctes, la forme libre favorisant l'augmentation de la taille vasculaire et la forme liée, le bourgeonnement vasculaire (Lee et al., 2005). Les MMP sont aussi impliquées dans la diminution post-traductionnelle de l'expression du PEDF, dépendante de l'hypoxie et du VEGF, en induisant sa protéolyse ; la survie de la cellule rétinienne et les activités anti-angiogéniques du PEDF sont abolies par ce clivage (Notari et al., 2005). De plus, les MMP sont associées à l'exposition d'un épitope caché du collagène de type IV, un composant de la membrane basale des vaisseaux sanguins, qui contribue à l'angiogenèse tumorale en médiant un déplacement de la liaison de l'intégrine $\alpha_v\beta_3$ à l'intégrine $\alpha_v\beta_1$ (Xu et al., 2001). Dans des modèles de souris, le blocage de cet épitope par des anticorps monoclonaux inhibe la néovascularisation cornéenne (Xu et al., 2001) et choroïdienne (Jo et al., 2006a). Dans ce dernier cas, la localisation de la MMP-2 dans le site de la lésion précède celle de l'épitope caché, indiquant que la protéolyse est responsable de

l'exposition de l'épitope (Jo et al., 2006a). Compte tenu des effets des MMP dans la régulation de la disponibilité et de l'activité du VEGF et d'autres facteurs, il n'est actuellement pas clair si les MMP jouent un rôle direct ou indirect dans la maladie néovasculaire oculaire et dans quelle mesure leur action s'étend au-delà du rôle établi dans la dégradation de la matrice extracellulaire.

FACTEURS ET MOLÉCULES ANTI-ANGIOGÉNIQUES

Les facteurs anti-angiogéniques qui semblent jouer un rôle dans la néovascularisation oculaire comprennent le facteur dérivé de l'épithélium pigmentaire (PEDF), le VEGFR-1 soluble, un groupe d'isoformes du VEGF obtenues par épissage alternatif et dénommées protéines VEGF_b, et un fragment naturel de la tryptophanyl-ARNt synthase.

Facteur dérivé de l'épithélium pigmentaire

Plusieurs études ont démontré l'effet inhibiteur de la néovascularisation oculaire du PEDF, bien que son rôle précis ne soit pour l'instant pas éclairci. Préalablement défini comme facteur neurotrophique, le PEDF a démontré une activité inhibitrice dans des expérimentations sur la migration des cellules endothéliales et une expression diminuée par l'hypoxie dans des cultures cellulaires. Ces résultats parlent donc en faveur de ses propriétés anti-angiogéniques (Dawson et al., 1999). Dans des études précliniques sur la souris, le PEDF inhibe la néovascularisation rétinienne dans un modèle d'ischémie (Duh et al., 2002) et permet des réductions modestes de la surface néovasculaire totale d'une NVC établie induite par laser (Mori et al., 2002). Cependant, dans une autre étude, le PEDF diminue la formation d'une NVC induite par laser à de faibles concentrations, alors qu'il l'augmente à des taux plus élevés ; des effets de doses similaires caractérisent l'effet du PEDF sur la migration des cellules endothéliales (Apte et al., 2004).

Les études cliniques explorant la relation entre le PEDF et les maladies néovasculaires oculaires sont peu concluantes. Une étude a reporté des taux plus bas de PEDF dans le vitré de patients présentant une rétinopathie diabétique que dans ceux de patients contrôles présentant des décollements de rétine (Ogata et al., 2002a). Dans une autre étude, dans des échantillons vitréens de patients atteints de rétinopathie diabétique proliférative, le PEDF est plus élevé que celui des patients présentant une rétinopathie diabétique inactive ou des patients contrôles sans maladies néovasculaires oculaires ou de patients avec NVC ; dans tous les cas, les taux de PEDF sont bien plus élevés que ceux requis pour prévenir la migration des cellules endothéliales en culture médiée par le VEGF, ce qui ne permet pas de clarifier la pertinence de cette découverte (Duh et al., 2004).

Le VEGFR-1 soluble

Le VEGFR-1 soluble (Flt-1) est une forme courte du récepteur obtenue par épissage alternatif puis sécrétée. Cette isoforme ne comporte que le domaine extracellulaire de liaison au VEGF et elle inhibe l'activité de ce dernier (Kendall et Thomas, 1993). Il a récemment été décrit que le VEGF présent dans la cornée est principalement lié au VEGFR-1 soluble (Ambati et al., 2006). Plusieurs études supportent l'hypothèse que l'absence de réseau vasculaire au niveau de la cornée est due à l'interaction entre le VEGF et le VEGFR-1. Tout d'abord, des yeux de souris traités avec un anticorps qui bloque le VEGFR-1 ont présenté une vascularisation cornéenne. Deuxièmement, cet anticorps favorise une néovascularisation cornéenne chez les souris n'exprimant pas le domaine

tyrosine kinase du VEGFR-1, indiquant que la cascade de signaux transmis par le VEGFR-1 n'est pas essentielle pour la néovascularisation. Finalement, une altération spécifique de l'expression du VEGFR-1 soluble, par l'ablation conditionnelle de gènes ou par une atteinte au niveau de l'ARN, abolit l'absence de réseau vasculaire au niveau de la cornée (Ambati et al., 2006). Ces découvertes démontrent que le VEGFR-1 soluble est un inhibiteur puissant et naturel du VEGF dans l'œil.

Les VEGF_β

Les VEGF_β représentent une famille d'isoformes du VEGF potentiellement anti-angiogéniques ; les isoformes VEGF_β qui ont été identifiées dans le cristallin physiologique, la sclère, la rétine, l'iris et le vitré, sont le VEGF_{165β}, le VEGF_{121β}, le VEGF_{145β} et le VEGF_{189β} (Perrin et al., 2005). Dans les yeux de patients non diabétiques, 64 % du VEGF dans le vitré est représenté par les isoformes de type VEGF_β contre 12 % dans les yeux de patients diabétiques, ce qui montre que la rétinopathie diabétique semble être associée à un changement dans le profil d'épissage des ARNm du VEGF, depuis les isoformes anti-angiogéniques vers les isoformes pro-angiogéniques (Perrin et al., 2005). De plus, le VEGF_{165β} recombinant inhibe la néovascularisation dans un modèle murin de rétinopathie induite par l'oxygène (Konopatskaya et al., 2006). Alors que ces études démontrent les propriétés potentielles anti-angiogéniques des isoformes VEGF_β, les implications de ces découvertes concernant la néovascularisation oculaire ne sont pas complètement élucidées.

Fragment de la tryptophanyl-ARNt synthase

Un fragment naturel de la tryptophanyl-ARNt synthase (T2-TrpRS), une enzyme impliquée dans la synthèse des protéines, a montré son pouvoir d'inhiber l'angiogenèse induite par le VEGF et l'angiogenèse physiologique dans la rétine d'une souris nouveau-née (Otani et al., 2002). Dans un modèle murin de rétinopathie induite par l'oxygène, le T2-TrpRS réduit la formation de bourgeons néovasculaires de 90 % et augmente l'angiogenèse physiologique (Banin et al., 2006). Une approche par triple combinaison, utilisant une petite molécule antagoniste de l' $\alpha_v\beta_3$ avec le T2-TrpRS et un aptamère anti-VEGF, favorise une meilleure inhibition de l'angiogenèse d'une souris nouveau-née que par la combinaison de deux agents uniquement (Dorrell et al., 2007). Cependant, dans la néovascularisation pathologique induite par l'hypoxie, l'aptamère en combinaison avec le T2-TrpRS donne les résultats les plus concluants, tandis que la triple combinaison n'offre pas de bénéfice additionnel (Dorrell et al., 2007).

Le T2-TrpRS est apte à se lier à la cadhérine de l'endothélium vasculaire (VE-cadherin, *Vascular Endothelial Cadherin*) au niveau des jonctions intercellulaires des cellules endothéliales, ce qui explique probablement son mode d'action (Tzima et al., 2005). La VE-cadherine est une protéine dépendante du calcium, spécifique de la cellule endothéliale, qui agit en tant que médiateur de l'adhésion entre les cellules endothéliales et contribue à leur survie (Carmeliet et al., 1999). L'endocytose de la VE-cadherine est également impliquée dans la rupture des jonctions cellulaires endothéliales, un mécanisme probable contribuant à la perméabilité vasculaire par le VEGF (Gavard et Gutkind, 2006).

Autres inhibiteurs

D'autres facteurs endogènes tels que l'angiotatine, l'endostatine, le plasminogène kringle 5, la kallistatine et la thrombospondine 1 jouent un rôle inhibiteur dans l'angiogenèse (Zhang et Ma, 2007).

La pathogenèse de la néovascularisation pathologique choroïdienne et rétinienne est complexe et sa compréhension demeure incomplète. Les domaines de recherche actuels se concentrent sur les contributions de l'hypoxie, de l'inflammation et de la maturation vasculaire dans les maladies oculaires comme la DMLA et la rétinopathie diabétique.

HYPOXIE DANS LA PATHOLOGIE OCULAIRE NÉOVASCULAIRE

L'hypoxie provoque une surexpression des facteurs de croissance, dont la plupart stimulent la prolifération endothéliale. Ces facteurs entraînent également une augmentation de l'expression des intégrines et des protéinases, toutes deux importantes pour la migration cellulaire. La prolifération des cellules endothéliales et leur migration constituent des étapes clés de l'angiogenèse.

La régulation de l'angiogenèse par l'hypoxie est probablement liée à l'expression d'un facteur régulateur de transcription, le facteur induit par l'hypoxie 1 (HIF-1). Il s'agit d'un hétérodimère avec des sous-unités a et b, initialement reconnu comme un facteur liant l'ADN, qui joue le rôle de médiateur de l'activité de l'érythropoïétine lors de l'hypoxie (Pugh et Ratcliffe, 2003).

Alors que le développement vasculaire normal de la rétine ne semble pas être véhiculé par l'expression du VEGF liée à l'hypoxie (Vinores et al., 2006), l'approche expérimentale démontre que pendant la néovascularisation rétinienne et choroïdienne et lors de la formation d'un œdème maculaire diabétique, l'hypoxie induit de façon marquée l'expression du VEGF en stabilisant le facteur de transcription HIF-1 (Ozaki et al., 1999 ; Pages et Pouyssegur, 2005 ; Arjamaa et Nikinmaa, 2006). De plus, dans la rétine ischémique, des taux augmentés d'HIF-1 α sont corrélés, de manière temporelle et spatiale, avec la surexpression de VEGF (Ozaki et al., 1999).

Dans les rétines ischémiques de singe, après une occlusion de branche veineuse rétinienne (OBVR) expérimentale, les taux de VEGF sont élevés, ce qui démontre une corrélation entre l'ischémie (hypoxie) et le VEGF (Miller et al., 1994). L'hyperoxie diminue le relâchement de VEGF dans ce même modèle animal (Pournaras et al., 1997).

Chez les patients diabétiques atteints de rétinopathie, les taux de VEGF dans le vitré (Aiello et al., 1994 ; Augustin et al., 2001) et dans le sang (Stokes et al., 2000) sont élevés et diminuent après une photocoagulation rétinienne ; de même, l'expression du VEGF et celle de ses récepteurs se réduisent après photocoagulation de la rétine (Boulton et al., 1998 ; Smith et al., 1999).

La régression de l'hypoxie par le rétablissement d'une oxygénation normale de la rétine interne et la diminution consécutive du relâchement du VEGF, suite à un traitement laser, contribuent à l'inhibition de la néovascularisation. De la même façon, lorsqu'un apport supplémentaire d'O₂ est fourni pendant trois mois, aux patients présentant un œdème maculaire chronique d'origine diabétique, tous les yeux atteints manifestent une réduction de l'épaisseur maculaire rétinienne et certains des améliorations de l'acuité visuelle (Nguyen et al., 2004). L'arrêt de l'oxygénothérapie entraîne la réapparition de l'œdème maculaire, argument supplémentaire en faveur du rôle de la régression de l'hypoxie dans l'œdème maculaire consécutif.

La vasoconstriction artériolaire serait un autre mécanisme possible reliant l'amélioration de l'oxygénation à l'expression du VEGF. L'étranglement du tissu vasculaire favorise la prolifération des cellules musculaires lisses (Li et al., 1997 ; Hudlicka, 1998 ; Zeidan et al., 2000), augmente le captage de thymidine et la production de VEGF

dans les capillaires (Suzuma *et al.*, 2001). La vasoconstriction diminue la pression hydrostatique au niveau des capillaires et des veinules, et limite l'étirement des cellules endothéliales de la paroi des vaisseaux, ce qui pourrait réduire le potentiel de croissance des cellules endothéliales et de la musculature lisse.

INFLAMMATION DANS LA MALADIE NÉOVASCULAIRE OCULAIRE

Il existe de plus en plus de preuves du rôle de l'inflammation à la fois dans la DMLA (Penfold *et al.*, 2001 ; Kijlstra *et al.*, 2005 ; Donoso *et al.*, 2006) et dans la rétinopathie diabétique (Gardner *et al.*, 2002). Certains haplotypes du facteur H, composant régulateur de la cascade du complément, sont associés à une augmentation du risque de développer une DMLA (Donoso *et al.*, 2006). De plus, une NVC expérimentale induite par laser requiert le facteur C3, un autre composant du système du complément (Bora *et al.*, 2005). Une autre étude a démontré que les dépôts sous-rétiniens des facteurs C3a et C5a se forment précocement au cours du développement d'une NVC induite par laser chez la souris et sont présents au sein des druses de patients atteints de DMLA. L'ablation génétique des récepteurs pour ces molécules réduit l'expression du VEGF et le recrutement des leucocytes (Nozaki *et al.*, 2006). Des taux systémiques élevés de la protéine C réactive, un marqueur de l'inflammation, sont également associés au risque augmenté de développement d'une DMLA. Finalement, les macrophages, médiateurs importants de l'inflammation, sont détectés dans des membranes de NVC extraites chirurgicale-

ment (Grossniklaus *et al.*, 2000 ; Grossniklaus *et al.*, 2002). La formation d'une NVC induite expérimentalement est supprimée en l'absence de macrophages (Espinosa-Heidmann *et al.*, 2003 ; Ishida *et al.*, 2003b ; Sakurai *et al.*, 2003a) chez les souris *knock-out* n'exprimant pas le récepteur 2 des chimiokines C-C, récepteur pour la protéine 1 chimioattractrice des monocytes (Tsutsumi *et al.*, 2003). D'autres études ont démontré que la déplétion des monocytes inhibe la néovascularisation rétinienne pathologique (mais non physiologique), soutenant fortement l'idée d'un rôle de l'inflammation dans la maladie néovasculaire oculaire (fig. 8-7) (Ishida *et al.*, 2003b).

La preuve d'une composante inflammatoire dans la rétinopathie diabétique a été obtenue dans un modèle de diabète par injection de streptozotocine chez le rat (Miyamoto *et al.*, 1999). Comme chez les patients présentant une rétinopathie diabétique (McLeod *et al.*, 1995), le début du diabète, dans ce modèle, est associé à une augmentation de l'expression rétinienne d'ICAM-1 et à une leucostase (Miyamoto *et al.*, 1999). D'autres études démontrent que les leucocytes adhérents sont, du point de vue temporel et spatial, associés aux lésions des cellules endothéliales rétiniennes et que ces effets sont prévenus par l'injection d'un anticorps anti-ICAM-1 (Joussen *et al.*, 2001). L'apoptose stimulée par Fas/Fas ligand (FasL) semble impliquée en tant que médiateur de la lésion dans ce modèle, au sens que le FasL est surexprimé dans les neutrophiles au sein de ces lésions, en association avec une augmentation de Fas dans l'arbre vasculaire rétinien (Joussen *et al.*, 2003). L'administration systémique d'un anticorps anti-FasL inhibe de façon significative l'apoptose des cellules endothéliales aussi bien que la rupture de la barrière hémato-rétinienne, soutenant de ce fait cette hypothèse (Joussen *et al.*, 2003).

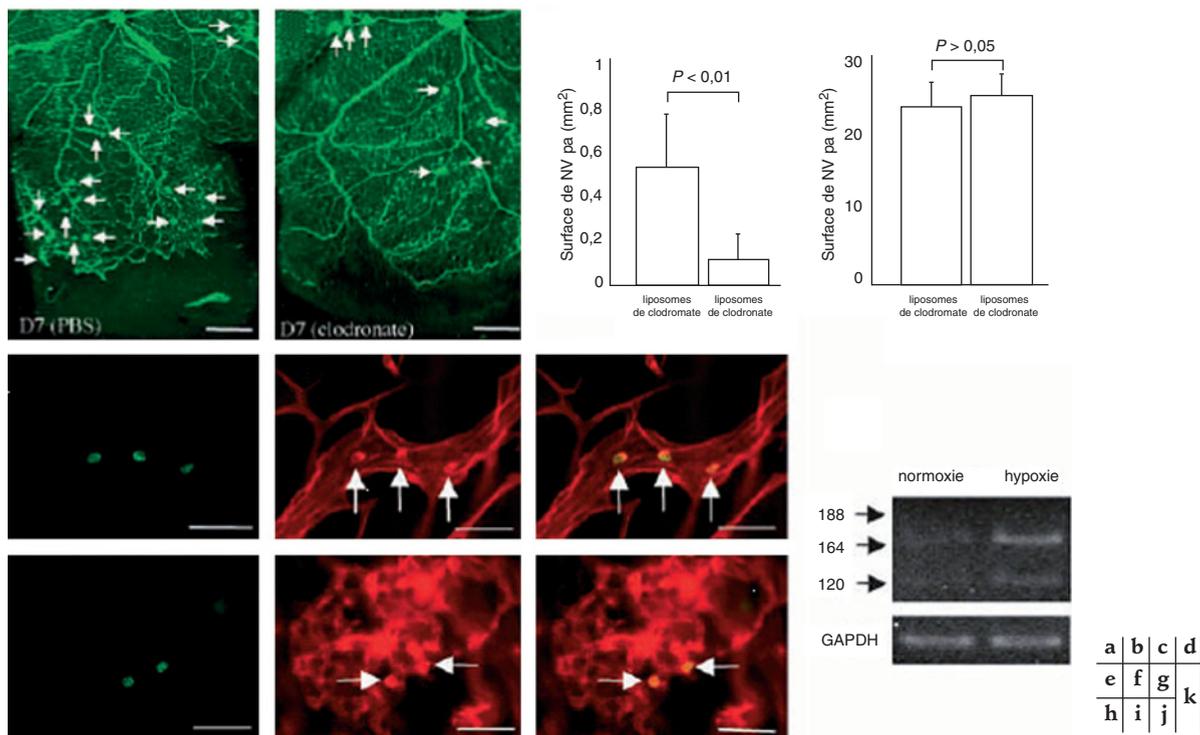


Fig. 8-7 – Rôle des monocytes dans la néovascularisation rétinienne pathologique. a. à d. Au septième jour (J7), la néovascularisation pathologique (flèches) n'est pas inhibée chez des souris (n = 8) traitées avec des liposomes contenant du PBS (groupe contrôle ; a), mais est inhibée chez des souris (n = 8) traitées avec des liposomes de clodronate (b) (barre : 0,5 mm). De plus, la surface de néovascularisation pathologique (paNV) est significativement réduite chez des souris traitées avec des liposomes de clodronate (c), alors que la surface de néovascularisation physiologique (phNV) ne l'est pas (d). e. à j. Une adhésion monocyttaire est observée juste avant et pendant la néovascularisation pathologique (h à j). Une fluorescence verte des anticorps anti-CD13 (e et h) et une fluorescence rouge des ConA couplé à la rhodamine (f et i) identifient les cellules colorées pour ConA comme étant des leucocytes CD13 positifs (flèches) lorsque les images sont superposées (g et j) (barre : 50 µm). k. Expression monocyttaire de l'ARNm du VEGF en normoxie (21 % O₂) et en hypoxie (1 % O₂). Les taux de VEGF sont fortement augmentés en réponse à une stimulation hypoxique. (D'après Ishida *et al.* J Exp Med, 2003b. Avec l'autorisation de l'éditeur.)

Dans un modèle similaire, l'induction du diabète chez les rats mène à une augmentation de 3,2 des taux de VEGF rétiens dans la première semaine, associée à une rupture concomitante et accrue de la barrière hémato-rétinienne. Cette dernière peut être prévenue par l'administration systémique d'une protéine de fusion soluble, le VEGFR-Fc (Qaum *et al.*, 2001). Des études supplémentaires montrent que la progression du diabète conduit à une augmentation de deux à trois fois l'adhésion rétinienne des leucocytes. Le blocage des effets du VEGF, par l'administration d'une protéine VEGFR-Fc, inhibe de façon marquée la leucostase et réduit l'expression d'ICAM-1, supprimant l'expression de la synthase endothéliale de l'oxyde nitrique (Joussen *et al.*, 2002a). De plus, ces souris transgéniques diabétiques n'exprimant ni ICAM-1 ni CD18 (ligand d'ICAM-1 sur les leucocytes) présentent une réduction significative de la lésion cellulaire endothéliale et du nombre de capillaires acellulaires en comparaison avec des souris de type sauvage. Ces données confirment l'importance des leucocytes en tant que médiateurs de ces effets (Joussen *et al.*, 2004).

Il existe également une preuve de la nature inflammatoire spécifique du VEGF_{164/165} dans les modèles de maladies néovasculaires oculaires. Dans un modèle cornéen de néovascularisation, le VEGF₁₆₄ induit une capacité chimiotaxique des monocytes deux fois plus puissante que le VEGF₁₂₀. (Usui *et al.*, 2004). De même, suite à une injection intravitréenne (Ishida *et al.*, 2003a), le VEGF₁₆₄ provoque l'induction d'une surexpression au niveau rétinien d'ICAM-1, de l'adhésion leucocytaire et de la rupture de la barrière hémato-rétinienne. Chez les rats diabétiques, l'inhibition oculaire du VEGF₁₆₄ par le pegaptanib inhibe également la leucostase et favorise de façon significative le rétablissement de la barrière hémato-rétinienne (Ishida *et al.*, 2003a).

Ces études supportent l'hypothèse que l'inflammation joue un rôle central dans les maladies néovasculaires oculaires comme la DMLA et la rétinopathie diabétique et que le VEGF_{164/165} est particulièrement pathogène par son action d'inducteur de l'inflammation oculaire.

MATURATION DE L'ARBRE VASCULAIRE

La maturation de l'arbre vasculaire naissant, qui implique élagage sélectif (remodelage) et recrutement de cellules murales (péricytes et cellules musculaires lisses), est une étape importante du processus angiogénique. Le remodelage est associé à une diminution de la production du VEGF, probablement en réponse à l'hyperoxie relative qui se développe après l'aboutissement de la croissance vasculaire (Gariano et Gardner, 2005). Dans des cultures de prélèvements rétiens de souris nouveau-nées dans lesquelles l'angiogenèse rétinienne, le remodelage vasculaire et le recrutement des cellules murales surviennent normalement, la stabilité des vaisseaux est étroitement régulée par les taux endogènes du VEGF (Curatola *et al.*, 2005). Les leucocytes, composés en partie des lymphocytes T cytotoxiques, semblent contribuer activement à l'élagage vasculaire par le mécanisme d'apoptose des cellules endothéliales, liée au Fas/FasL (fig. 8-8) (Ishida *et al.*, 2003c).

Par l'utilisation d'une variété de modèles de néovascularisation oculaire, il a été démontré que les néovaisseaux deviennent réfractaires au manque de VEGF au cours du temps. Ceci, conformément à l'hypothèse que le recrutement des cellules murales signale la fin de la « fenêtre de plasticité » après laquelle le blocage du VEGF présente des effets limités (Jo *et al.*, 2006b). Cependant, chez des souris transgéniques qui expriment la β -galactosidase sous contrôle d'un promoteur spécifique de la cellule musculaire lisse et du péricyte — ce qui autorise le suivi fin des phases de migration de ces types cellulaires —, la formation d'un réseau capillaire profond représente le signal de maturité de l'arbre vasculaire rétinien plutôt que le recrutement des péricytes (Hoffmann *et al.*,

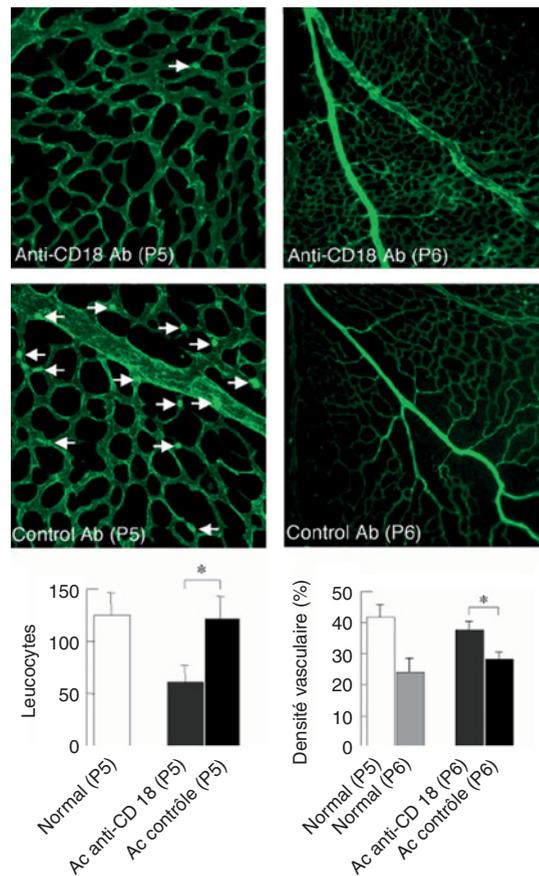


Fig. 8-8 – L'élagage vasculaire est dépendant de l'adhésion leucocytaire. **a.** et **b.** L'administration systémique d'un anticorps (Ac) contre CD18 — une molécule impliquée dans l'adhésion leucocytaire — réduit le nombre de leucocytes adhérents dans la rétine normale de rat au cinquième jour postnatal, contrairement à un anticorps contrôle. **c.** Une réduction significative du nombre de leucocytes adhérents est constatée chez des rats traités avec l'anticorps anti-CD18 ($n = 12$; $59,9 \pm 15,6$) par rapport à ceux traités par un anticorps contrôle ($n = 10$; $119,2 \pm 21,9$, $p < 0,01$). **d.** et **e.** Le blocage de CD18 mène à une suppression de l'élagage vasculaire au sixième jour postnatal en comparaison avec ceux traités avec un anticorps contrôle. **f.** Une réduction significative de la densité vasculaire, dans une surface de cinq diamètres papillaires autour de la papille, est présente chez des rats traités avec un anticorps anti-CD18 ($n = 10$; $36,7 \pm 3,3$ %) et les rats contrôles ($n = 8$; $27,3 \pm 2,7$ %, $p < 0,01$). (D'après Ishida *et al.*, Nat Med, 2003. Avec l'autorisation de l'éditeur.)

| | |
|---|---|
| a | d |
| b | e |
| c | f |

2005). Cette étape, qui aboutit à la formation d'un arbre vasculaire relativement résistant à une oblitération, coïncide avec l'expression de l'Ang1 et du PDGF-B. Dans un modèle de rétinopathie de la prématurité, l'inhibition des signaux d'Ang1/Tie2 augmente de façon significative la néovascularisation, démontrant l'importance de l'Ang1 dans ce processus (Hoffmann *et al.*, 2005). D'autres travaux indiquent que la voie de l'Ang1 joue un rôle important dans la maturation des vaisseaux rétiens. Dans un modèle de souris nouveau-nées, chez lesquelles les cellules murales ne peuvent pas se lier à l'endothélium suite à l'administration systémique d'un anticorps anti-PDGFR- β , la désorganisation de l'arbre vasculaire rétinien est rétablie par l'administration de l'Ang1 (Uemura *et al.*, 2002).

La maturation vasculaire est un processus complexe impliquant la coordination d'une variété de facteurs incluant le VEGF, l'Ang1 et le PDGF-B. Une meilleure compréhension de ces mécanismes nous

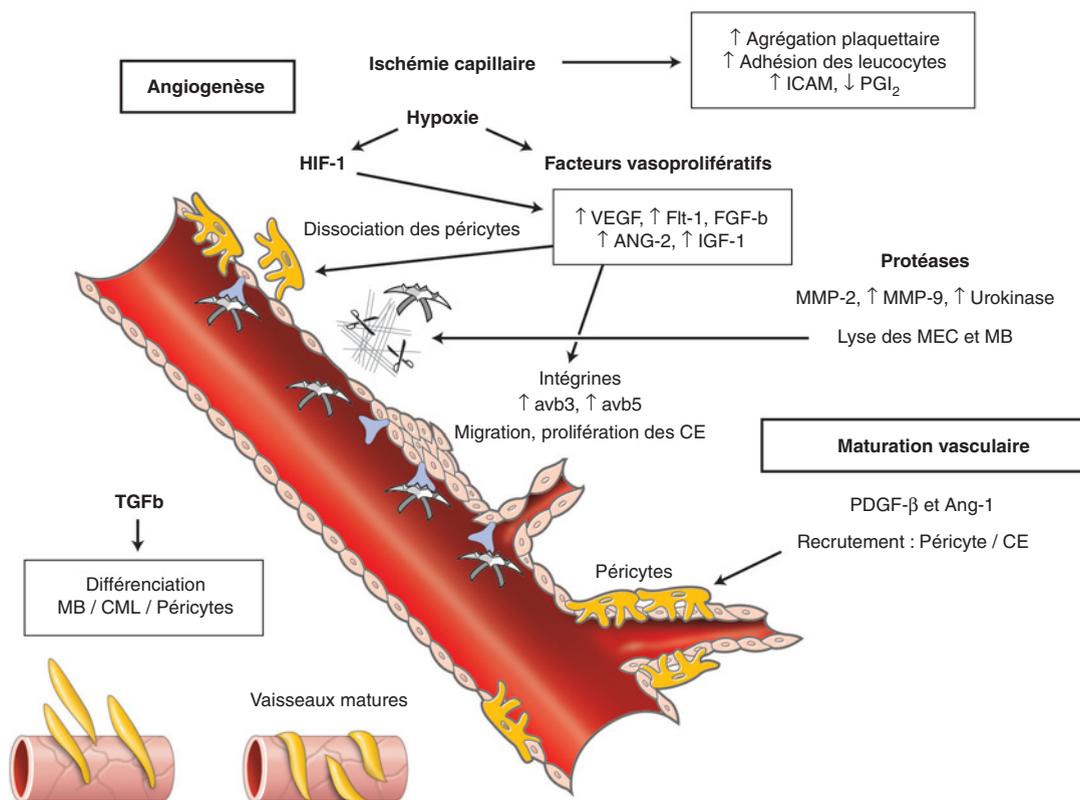


Fig. 8-9 – Représentation schématique des mécanismes angiogéniques, qui contribuent au développement néovasculaire. Les principaux facteurs pré-angiogéniques lors d'une ischémie/hypoxie et le remodelage vasculaire au cours de ces processus sont résumés. MEC, matrice extracellulaire ; MB, membrane basale ; CML, cellules musculaires lisses ; CE, cellules endothéliales.

mènera un jour à des thérapies combinées de blocage des multiples voies, afin d'obtenir de façon efficace la régression des lésions néovasculaires établies. Les étapes successives de l'angiogenèse et de la maturation vasculaire sont illustrées dans la figure 8-9.

THÉRAPIES ANTI-ANGIOGÉNIQUES

THÉRAPIES CIBLANT LE VEGF

Pegaptanib de sodium

Le pegaptanib (*Macugen*, Eyetech/Pfizer) est un oligonucléotide pégylé qui se lie de manière spécifique à l'isoforme 165 du VEGF, inhibant la perméabilité et la néovascularisation vasculaires induites par le VEGF. Il est administré toutes les six semaines par injection intravitréenne (neuf fois par année) pendant au moins deux ans.

Le pegaptanib a été évalué sur un total de mille cent quatre-vingt-six yeux, par randomisation 1:1:1 : 1 des injections intravitréennes entre trois dosages différents et le groupe placebo, dans deux études de phase II/III randomisées, contrôlées et en double aveugle (Gragoudas *et al.*, 2004 ; D'Amico *et al.*, 2006).

Dans une analyse combinée du premier « endpoint » (perte inférieure à quinze lettres par rapport à la visite initiale), la dose de 0,3 mg de pegaptanib a démontré à deux ans une stabilisation de l'acuité visuelle, à plus ou moins trois lignes, chez 59 % des yeux traités contre 45 % des yeux du groupe contrôle. Le traitement est efficace pour tous les sous-types de NVC, à savoir pour les lésions

néovasculaires à prédominance classique (61 % contre 42 %), à prédominance occulte (61 % contre 50 %) et pour les occultes pures (56 % contre 41 %) (Gragoudas *et al.*, 2004).

La chance d'une amélioration significative de l'acuité visuelle est relativement faible (6 % contre 2 % pour le groupe contrôle) (D'Amico *et al.*, 2006). Une analyse consécutive a révélé un pronostic d'amélioration modérée dans un sous-groupe de patients avec des lésions d'évolution récente — vision supérieure à cinquante-quatre lettres et taille de la lésion inférieure à 2 SP (surface papillaire). Il a été observé une stabilisation de l'acuité visuelle à plus ou moins trois lignes chez 76 % des patients traités par pegaptanib, contre 50 % dans le groupe contrôle (Gonzales, 2005). Jusqu'à 20 % des patients ont gagné trois lignes de vision.

La tolérance oculaire et systémique du traitement est excellente. Les complications liées à l'injection sont l'endophtalmie (1,3 % pendant la première année, 0,7 % pendant la deuxième), le décollement de rétine (0,7 % pendant la première année, 1,2 % pendant la deuxième) et la cataracte d'origine traumatique (0,6 % pendant la première année, 0,2 % pendant la deuxième) (Gragoudas *et al.*, 2004). L'administration d'antibiotiques avant l'injection et l'utilisation de povidone iodine se sont révélées nécessaires pour garantir une technique aseptique adéquate. L'utilisation d'un écarteur palpébral, d'un champ opératoire et de gants stériles est recommandée.

Ranibizumab

Le ranibizumab (*Lucentis*, Genentech/Novartis) est un fragment d'anticorps monoclonal recombinant humanisé, conçu pour être capable de se lier à la totalité des cinq isoformes humaines du

VEGF. Dans des études expérimentales animales, cet agent pénètre à travers toutes les couches de la rétine et inhibe le VEGF-A, diminuant ainsi la perméabilité vasculaire et bloquant l'angiogénèse (Krzystolik *et al.*, 2002 ; Ferrara *et al.*, 2003).

Le ranibizumab est administré mensuellement par voie intravitréenne. Lors des études de phase I/II, une amélioration de l'acuité visuelle (ETDRS) observée après traitement par ranibizumab a été associée à la diminution du liquide intra- et sous-rétinien. L'inhibition de la croissance néovasculaire et la diminution de la fuite de colorant ont été mises en évidence par l'angiographie à la fluorescéine pour divers types de lésions néovasculaires.

Ces premières observations ont été confirmées par une étude de phase III, randomisée, multicentrique, contrôlée (étude MARINA), incluant des patients présentant une néovascularisation prédominante occulte ou seulement occulte et une progression récente des lésions. Les patients ont reçu des injections mensuelles de 0,3 ou 0,5 mg de ranibizumab ou un placebo durant une période de plus de vingt-quatre mois.

Les résultats ont démontré que 95 % des yeux traités par ranibizumab ont maintenu ou amélioré leur acuité visuelle (perte inférieure ou égale à quinze lettres) à une année de suivi, en comparaison avec 62 % d'yeux inclus dans le groupe placebo. Une amélioration visuelle de plus de quinze lettres était retrouvée chez 34 % des yeux traités avec la dose de 0,5 mg. À vingt-quatre mois, 90 % des yeux dans le groupe 0,5 mg ont maintenu une vision stable sans perte de plus de quinze lettres, comparé aux 53 % du groupe contrôle. Une amélioration moyenne de sept lettres a été rapportée (Rosenfeld *et al.*, 2006).

Le pronostic en termes de maintien de vision aussi bien qu'en gain était indépendant de l'acuité visuelle initiale, de la taille de la lésion ou de sa composition. L'effet fonctionnel et anatomique était constaté rapidement, dans les trois premiers mois de l'intervention, et maintenu durant toute la durée du suivi de vingt-quatre mois.

Les effets secondaires les plus fréquemment rapportés sont des hémorragies conjonctivales, une douleur au niveau de l'œil, une vision trouble, des inflammations iriennes ou des uvéites, et une augmentation de la pression intraoculaire.

Une inflammation intraoculaire sévère ou une endophtalmie présumée est constatée dans 1,3 % des yeux recevant 0,5 mg. La lésion du cristallin et la déchirure rétinienne comptent pour 0,4 %. Le nombre cumulatif de décès sur deux ans est de 2,5 % dans le groupe contrôle et dans le groupe de 0,5 mg, et de 2,1 % dans le groupe de 0,3 mg. Il n'existe pas d'augmentation significative du taux d'effets secondaires sur les deux années d'injection mensuelle de ranibizumab (Rosenfeld *et al.*, 2006). Le régime de traitement ayant démontré les meilleurs résultats en termes d'acuité visuelle est l'administration mensuelle.

Bevacizumab

Le bevacizumab (*Avastin*) est un anticorps monoclonal humanisé contre le VEGF conçu pour l'administration intraveineuse et approuvé pour le traitement du cancer colorectal métastatique (Hurwitz *et al.*, 2004). Il provient du même anticorps anti-VEGF murin que le ranibizumab.

Bien que non testé dans des études de phase III, il est utilisé sur une base de « *off-label* ». À la suite de la publication de résultats fortement encourageants (Nguyen *et al.*, 2005 ; Rosenfeld *et al.*, 2005a, 2005b), plusieurs rapports confirment la sécurité et l'efficacité à court terme de ce traitement (Avery, 2006 ; Avery *et al.*, 2006 ; Davidorf *et al.*, 2006 ; Iturralde *et al.*, 2006 ; Spaide *et al.*, 2006).

De même, certains tests expérimentaux et électrophysiologiques, effectués chez l'animal et chez l'humain, démontrent une absence

de toxicité au niveau de la rétine (Manzano *et al.*, 2006 ; Maturi *et al.*, 2006 ; Shahar *et al.*, 2006).

Autres agents anti-VEGF

Des études cliniques en phase initiale concernant le traitement des maladies néovasculaires par injection intravitréenne de VEGF-Trap-Eye (Regeneron Pharmaceuticals, Inc.) et de bevasiranib sodium (Opko Health, Inc.) sont en cours. Le VEGF-Trap est une protéine de fusion VEGFR-Fc capable de lier le VEGF et de bloquer ses interactions avec ses récepteurs cellulaires.

Des résultats à court terme d'une étude en phase II, évaluant diverses doses d'agent thérapeutique et impliquant cent cinquante-sept patients atteints de DMLA, ont montré une réduction de l'épaisseur rétinienne après douze semaines de traitement par rapport aux valeurs initiales ; les résultats pour l'ensemble des cinq groupes indiquent une diminution moyenne de 119 µm ($p < 0,0001$). L'augmentation moyenne de l'acuité visuelle pour tous les groupes a été de 5,7 lettres ($p < 0,0001$). À la seizième semaine, l'ensemble de tous les groupes a continué à s'améliorer (Regeneron¹, 2007).

Le bevasiranib, aussi connu sous le terme Cand5, est un petit ARN interférant qui se lie et inactive l'ARN messager du VEGF, inhibant la production de toutes les isoformes du VEGF. Ce mécanisme diffère de celui des autres agents qui empêchent l'interaction du VEGF avec ses récepteurs.

Une étude en phase II évaluant l'efficacité du bevasiranib pour le traitement de la DMLA menée sur cent vingt-neuf patients a démontré sa tolérance et son efficacité, permettant de passer à une phase III, pour évaluation de l'effet du bevasiranib après un traitement d'induction par ranibizumab (Opko Health Inc.², 2007). Le bevasiranib est également évalué pour le traitement de l'œdème diabétique.

CORTICOSTÉROÏDES

Acétate d'anécortave

L'acétate d'anécortave est un dérivé stéroïdien, de type corticoïde angiostatique, conçu pour bloquer la migration des cellules endothéliales en prolifération par l'inhibition des métalloprotéinases.

L'acétate d'anécortave est dépourvu des effets oculaires secondaires conventionnels des stéroïdes, tels que l'augmentation de la pression oculaire et la progression de la cataracte. Il est administré tous les six mois par voie juxta-sclérale.

Les résultats d'une étude de phase III, randomisée, en double aveugle, qui compare l'acétate d'anécortave et la photothérapie dynamique avec vertéporfine, ont montré que 45 % des yeux traités par l'acétate d'anécortave ont perdu moins de trois lignes en comparaison avec 49 % des yeux traités avec la vertéporfine ($p = 0,43$). Les investigateurs soutiennent que deux facteurs ont eu un impact négatif sur les issues de l'étude : le reflux du médicament à travers le site d'incision dans la conjonctive et un intervalle pour le re-traitement plus long et moins optimal entre les injections que celui spécifié pour le médicament. Pour les yeux traités dans les six mois et n'ayant pas présenté de reflux, 57 % (sur soixante-quinze) ont perdu moins de trois lignes d'acuité visuelle (Slakter *et al.*, 2006).

1. http://www.regeneron.com/company/press_detail.asp?v_c_id=283.

2. <http://www.opko.com/pdf/nr5.pdf>.

Une analyse des données provenant de huit cent quatre-vingt-trois patients a rapporté que l'acétate d'anécortave est bien toléré et que son profil de sécurité est excellent (Sickenberg, 2001).

Une thérapie combinée avec des agents anti-inflammatoires, tels que les stéroïdes, pourrait favoriser les résultats du traitement par photothérapie dynamique compte tenu de la réponse inflammatoire transitoire initiée par ce dernier (Schmidt-Erfurth *et al.*, 2003). Il est également possible que la combinaison d'agents agissant contre la perméabilité anormale et l'angiogenèse présente un effet synergique. Dans ce sens, une étude est actuellement en cours pour évaluer la combinaison d'acétate d'anécortave et de triamcinolone versus l'utilisation de chacun d'eux séparément pour des yeux atteints de NVC sous-fovéolaires de type prédominant occulte ou occulte pur.

Triamcinolone acétonide

Les stéroïdes ont des effets directs et indirects sur l'angiogenèse, la perméabilité vasculaire et l'inflammation. *In vitro*, les stéroïdes inhibent l'expression du VEGF, dégradent la membrane basale de la NVC et diminuent l'expression d'ICAM-1 et des métalloprotéinases de la matrice extracellulaire (Kaiser, 2005).

La triamcinolone possède une activité anti-inflammatoire cinq fois plus élevée que l'hydrocortisone et une durée d'action plus longue que d'autres stéroïdes. Bien que cet agent ne soit pas catalogué pour l'utilisation intraoculaire, plusieurs essais cliniques ont permis d'observer les effets de la triamcinolone intravitréenne sur des lésions néovasculaires subfovéolaires (Danis *et al.*, 2000 ; Gillies *et al.*, 2003 ; Spaide *et al.*, 2003 ; Rechtman *et al.*, 2004). À l'heure actuelle, il n'existe pas de données en faveur d'une utilisation de triamcinolone en tant que monothérapie pour le traitement de la NVC consécutive à une DMLA et, par conséquent, son utilisation n'est pas recommandée.

La réponse inflammatoire transitoire initiée par le traitement par photothérapie dynamique soutient l'utilisation d'une thérapie combinée avec la triamcinolone en injection intravitréenne de façon à favoriser une amélioration fonctionnelle. Les données se limitent actuellement à des résultats indicatifs provenant de séries de cas et indiquent un effet prometteur lorsque la photothérapie dynamique et la triamcinolone sont combinées.

Plus précisément, il est nécessaire de déterminer certains facteurs, comme la dose optimale et le schéma d'administration de la triamcinolone. Des informations supplémentaires sont également requises concernant le risque d'effets secondaires, comme la hausse de la pression intraoculaire, l'endophtalmie et le développement de la cataracte.

Finalement, des études de cas prospectives, non comparatives, interventionnelles, ont indiqué que l'association de dexaméthasone intravitréenne et de bevacizumab à la photothérapie dynamique chez les patients avec une NVC due à la DMLA, mène à une amélioration significative et durable de l'acuité visuelle après un seul cycle de traitement. Le profil de sécurité est satisfaisant et le coût inférieur à celui des thérapies qui doivent être administrées plus fréquemment. De plus, les patients présentent une meilleure tolérance au traitement (Augustin *et al.*, 2007).

AUTRES APPROCHES THÉRAPEUTIQUES POTENTIELLES POUR LA DMLA

Des bases théoriques pour les approches visant à inhiber les cibles angiogéniques autres que le VEGF sont constatées à partir de données provenant de petites études impliquant le PEDF et le TNF α .

Pour le premier, dans une étude en phase I, un vecteur adénoviral exprimant le PEDF est administré par injection intravitréenne à vingt-huit patients présentant une DMLA néovasculaire (Campochiaro *et al.*, 2006). Une majorité de patients présentent une vision stable à six mois de l'injection, certains patients ont développé une inflammation oculaire légère à modérée et ont présenté une pression intraoculaire augmentée.

Lors d'une administration jusqu'à dix-huit mois à trois patients atteints de NVC, l'infliximab intraveineux, un anticorps anti-TNF α utilisé pour le traitement d'atteintes arthritiques inflammatoires, a produit une résolution partielle de la maladie néovasculaire oculaire. On rapporte une régression de la membrane sous-rétinienne et une augmentation de l'acuité visuelle (Markomichelakis *et al.*, 2005).

Ces études confirment une contribution probable d'autres voies angiogéniques dans la maladie néovasculaire oculaire.

PERSPECTIVES

Alors que de grands progrès ont été effectués dans le développement de stratégies efficaces pour le traitement des maladies néovasculaires oculaires, tous les patients ne répondent pas aux modalités de traitements existants à l'heure actuelle. Les stratégies futures devraient associer des thérapies combinées dans le but d'inhiber deux mécanismes angiogéniques ou plus. En effet, des modèles expérimentaux démontrent que l'inhibition du VEGF favorise un blocage de l'angiogenèse plus efficace lorsqu'elle est combinée à des agents qui bloquent le PDGF-B (Jo *et al.*, 2006b), des molécules d'adhésion cellulaire comme l' $\alpha_v\beta_3$ et la VE-cadhérine (Dorrell *et al.*, 2007) et l'érythropoïétine (Watanabe *et al.*, 2005a).

De plus, de nouvelles méthodes d'administration de ces agents à des taux thérapeutiques au niveau du segment oculaire postérieur pourraient présenter des bénéfices dans le traitement des maladies néovasculaires oculaires (Lu et Adamis, 2004).

L'administration trans-sclérale par l'utilisation de microsphères imprégnées par un agent thérapeutique — approche des plus prometteuses parmi celles actuellement en cours de développement — a été utilisée pour fournir le pegaptanib de façon contrôlée dans un modèle de lapin (Carrasquillo *et al.*, 2003).

D'autres méthodes sont mises au point afin de fournir un relâchement continu d'agents thérapeutiques au segment oculaire postérieur incluant un implant intravitréen d'acétonide de fluocinolone pour le traitement des uvéites non infectieuses (Retisert¹) et un implant intravitréen composé d'un copolymère biodégradable d'acides lactique et glycolique qui libère lentement de la dexaméthasone pour le traitement de l'œdème maculaire (Posurdex) (Kuppermann *et al.*, 2007).

Des efforts de recherche importants durant les quinze dernières années ont mené à une meilleure compréhension des mécanismes et des facteurs impliqués dans la pathogenèse des maladies néovasculaires oculaires comme la DMLA et la rétinopathie diabétique. Ces efforts ont mené au développement de thérapies anti-angiogéniques afin d'inhiber l'action du VEGF, médiateur central de la néovascularisation oculaire. De plus, de nouvelles cibles prometteuses émergent actuellement et semblent représenter des options supplémentaires pour le traitement des maladies néovasculaires oculaires dans les années à venir.

1. http://www.reisert.com/prescribing_information.pdf.

- ✓ La vasculogénèse est le processus par lequel des néovaisseaux primitifs se forment par différenciation des angioblastes, tandis que l'angiogénèse est le processus par lequel des néovaisseaux se forment à partir d'un arbre microvasculaire préexistant.
- ✓ L'angiogénèse est le mécanisme commun au développement de toutes les couches vasculaires de la rétine humaine, qu'elles soient profondes ou superficielles.
- ✓ Les nombreux modèles de néovascularisation — cornéenne, de la rétinopathie de la prématurité, des modèles d'occlusion veineuse rétinienne et de néovascularisation choroïdienne (NVC) et des modèles de souris transgéniques — sont couramment utilisés pour l'étude de divers mécanismes impliqués dans les maladies néovasculaires oculaires.
- ✓ Les molécules pro-angiogéniques oculaires comprennent le VEGF, le PDGF-B, les angiopoïétines, les éphrines, le Notch, le TNF α , le FGF-2, l'érythropoïétine et le TGF β . De plus, l'expression des intégrines et des métalloprotéinases de la matrice est augmentée dans des conditions d'angiogénèse pathologique.
- ✓ Les facteurs inhibiteurs semblant jouer un rôle dans la néovascularisation oculaire sont le PEDF, le VEGFR-1 soluble, un groupe d'isoformes du VEGF obtenues par épissage alternatif et nommées VEGF β b, et un fragment naturel de la tryptophanyl-ARNt synthase.
- ✓ De grands progrès ont été effectués dans le développement de stratégies efficaces pour le traitement des maladies néovasculaires oculaires, essentiellement par l'application des traitements anti-VEGF et anti-inflammatoires.
- ✓ Les stratégies s'orientent vers l'application des thérapies combinées dans le but d'inhiber plusieurs voies angiogéniques. L'inhibition du VEGF, combinée avec des agents qui bloquent soit le PDGF-B, l' $\alpha_v\beta_3$, la VE-cadhérine ou l'érythropoïétine, favorise un effet anti-angiogénique plus efficace.

BIBLIOGRAPHIE

- Adamson A.P., Shima D.T., Yeo K.T. *et al.* (1993). Synthesis and secretion of vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor by human retinal pigment epithelial cells. *Biochem Biophys Res Commun*, 193 : 631-638.
- Adamson A.P., Miller J.W., Bernal M.T. *et al.* (1994). Increased vascular endothelial growth factor levels in the vitreous of eyes with proliferative diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol*, 118 : 445-450.
- Adamson A.P., Shima D.T., Tolentino M.J. *et al.* (1996). Inhibition of vascular endothelial growth factor prevents retinal ischemia-associated iris neovascularization in a nonhuman primate. *Arch Ophthalmol*, 114 : 66-71.
- Adams R.H., Diella F., Hennig S. *et al.* (2001). The cytoplasmic domain of the ligand ephrinB2 is required for vascular morphogenesis but not cranial neural crest migration. *Cell*, 104 : 57-69.
- Agostini H., Boden K., Unsold A. *et al.* (2005). A single local injection of recombinant VEGF receptor 2 but not of Tie2 inhibits retinal neovascularization in the mouse. *Curr Eye Res*, 30 : 249-257.
- Aiello L.P., Avery R.L., Arrigg P.G. *et al.* (1994). Vascular endothelial growth factor in ocular fluid of patients with diabetic retinopathy and other retinal disorders. *N Engl J Med*, 331 : 1480-1487.
- Aiello L.P., Northrup J.M., Keyt B.A. *et al.* (1995a). Hypoxic regulation of vascular endothelial growth factor in retinal cells. *Arch Ophthalmol*, 113 : 1538-1544.
- Aiello L.P., Pierce E.A., Foley E.D. *et al.* (1995b). Suppression of retinal neovascularization *in vivo* by inhibition of vascular endothelial growth factor (VEGF) using soluble VEGF-receptor chimeric proteins. *Proc Natl Acad Sci USA*, 92 : 10457-10461.
- Amano S., Rohan R., Kuroki M. *et al.* (1998). Requirement for vascular endothelial growth factor in wound- and inflammation-related corneal neovascularization. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 39 : 18-22.
- Ambati B.K., Noza ki M., Singh N. *et al.* (2006). Corneal avascularity is due to soluble VEGF receptor-1. *Nature*, 443 : 993-997.
- Ambati J., Anand A., Fernandez S. *et al.* (2003). An animal model of age-related macular degeneration in senescent Ccl-2- or Ccr-2-deficient mice. *Nat Med*, 9 : 1390-1397.
- Amin R., Puklin J.E. et Frank R.N. (1994). Growth factor localization in choroidal neovascular membranes of age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 35 : 3178-3188.
- Apte R.S., Barreiro R.A., Duh E. *et al.* (2004). Stimulation of neovascularization by the anti-angiogenic factor PEDF. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 45 : 4491-4497.
- Archer D.B. et Gardiner T.A. (1981). Morphologic fluorescein angiographic, and light microscopic features of experimental choroidal neovascularization. *Am J Ophthalmol*, 91 : 297-311.
- Arjamaa O. et Nikinmaa M. (2006). Oxygen-dependent diseases in the retina : role of hypoxia-inducible factors. *Exp Eye Res*, 83 : 473-483.
- Asahara T., Chen D., Takahashi T. *et al.* (1998). Tie2 receptor ligands, angiopoietin-1 and angiopoietin-2, modulate VEGF-induced postnatal neovascularization. *Circ Res*, 83 : 233-240.
- Ashton N. (1957). Retinal vascularization in health and disease : Proctor Award Lecture of the Association for Research in Ophthalmology. *Am J Ophthalmol*, 44 : 7-17.
- Augustin A.J., Keller A., Koch F. *et al.* (2001). Effect of retinal coagulation status on oxidative metabolite and VEGF in 208 patients with proliferative diabetic retinopathy. *Klin Monatsbl Augenheilkd*, 218 : 89-94.
- Augustin A.J., Puls S. et Offermann I. (2007). Triple therapy for choroidal neovascularization due to age-related macular degeneration : verteporfin PDT, bevacizumab, and dexamethasone. *Retina*, 27 : 133-140.
- Avery R.L. (2006). Regression of retinal and iris neovascularization after intravitreal bevacizumab (Avastin) treatment. *Retina*, 26 : 352-354.
- Avery R.L., Pieramici D.J., Rabena M.D. *et al.* (2006). Intravitreal bevacizumab (Avastin) for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology*, 113 : 363-372 e3 65.
- Baffi J., Byrnes G., Chan C.C. *et al.* (2000). Choroidal neovascularization in the rat induced by adenovirus mediated expression of vascular endothelial growth factor. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 41 : 3582-3589.
- Banin E., Dorrell M.I., Aguilar E. *et al.* (2006). T2-TrpRS inhibits preretinal neovascularization and enhances physiological vascular regrowth in OIR as assessed by a new method of quantification. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 47 : 2125-2134.
- Battegay E.J., Rupp J., Iruela-Arispe L. *et al.* (1994). PDGF-BB modulates endothelial proliferation and angiogenesis in vitro via PDGF beta-receptors. *J Cell Biol*, 125 : 917-928.
- Bauer S.M., Bauer R.J. et Velazquez O.C. (2005). Angiogenesis, vasculogenesis, and induction of healing in chronic wounds. *Vasc Endovascular Surg*, 39 : 298-306.
- Beitz J.G., Kim I.S., Calabresi P. *et al.* (1991). Human microvascular endothelial cells express receptors for platelet-derived growth factor. *Proc Natl Acad Sci USA*, 88 : 2021-2025.
- Benelli U., Ross J.R., Nardi M. *et al.* (1997). Corneal neovascularization induced by xenografts or chemical cautery. Inhibition by cyclosporin A. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 38 : 274-282.
- Benjamin L.E., Hemo I. et Keshet E. (1998). A plasticity window for blood vessel remodelling is defined by pericyte coverage of the preformed endothelial network and is regulated by PDGF-B and VEGF. *Development*, 125 : 1591-1598.
- Benjamin L.E., Golijanin D., Itin A. *et al.* (1999). Selective ablation of immature blood vessels in established human tumors follows vascular endothelial growth factor withdrawal. *J Clin Invest*, 103 : 159-165.
- Betsholtz C. (1995). Role of platelet-derived growth factors in mouse development. *Int J Dev Biol*, 39 : 817-825.
- Bhisitkul R.B., Robinson G.S., Moulton R.S. *et al.* (2005). An antisense oligodeoxynucleotide against vascular endothelial growth factor in a nonhuman primate model of iris neovascularization. *Arch Ophthalmol*, 123 : 214-219.
- Bloor C.M. (2005). Angiogenesis during exercise and training. *Angiogenesis*, 8 : 263-271.
- Bora P.S., Sohn J.H., Cruz J.M. *et al.* (2005). Role of complement and complement membrane attack complex in laser-induced choroidal neovascularization. *J Immunol*, 174 : 491-497.
- Boulton M., Foreman D., Williams G. *et al.* (1998). VEGF localisation in diabetic retinopathy. *Br J Ophthalmol*, 82 : 561-568.

- Brantley-Sieders D.M., Caughron J., Hicks D. *et al.* (2004). EphA2 receptor tyrosine kinase regulates endothelial cell migration and vascular assembly through phosphoinositide 3-kinase-mediated Rac1 GTPase activation. *J Cell Sci*, 117 : 2037-2049.
- Brindle N.P., Saharinen P. et Alitalo K. (2006). Signaling and functions of angiopoietin-1 in vascular protection. *Circ Res*, 98 : 1014-1023.
- Brooks H.L. Jr, Caballero S. Jr, Newell C.K. *et al.* (2004). Vitreous levels of vascular endothelial growth factor and stromal-derived factor 1 in patients with diabetic retinopathy and cystoid macular edema before and after intraocular injection of triamcinolone. *Arch Ophthalmol*, 122 : 1801-1807.
- Brown M.S., Baron A.E., France E.K. *et al.* (2006). Association between higher cumulative doses of recombinant erythropoietin and risk for retinopathy of prematurity. *J Aapos*, 10 : 143-149.
- Campochiaro P.A. et Glaser B.M. (1985). Platelet-derived growth factor is chemotactic for human retinal pigment epithelial cells. *Arch Ophthalmol*, 103 : 576-579.
- Campochiaro P.A., Hackett S.F., Viores S.A. *et al.* (1994). Platelet-derived growth factor is an autocrine growth stimulator in retinal pigmented epithelial cells. *J Cell Sci*, 107 (Pt 9) : 2459-2469.
- Campochiaro P.A., Nguyen Q.D., Shah S.M. *et al.* (2006). Adenoviral vector-delivered pigment epithelium-derived factor for neovascular age-related macular degeneration : results of a phase I clinical trial. *Hum Gene Ther*, 17 : 167-176.
- Carmeliet P., Lampugnani M.G., Moons L. *et al.* (1999). Targeted deficiency or cytosolic truncation of the VE-cadherin gene in mice impairs VEGF-mediated endothelial survival and angiogenesis. *Cell*, 98 : 147-157.
- Carrasquillo K.G., Ricker J.A., Rigas I.K. *et al.* (2003). Controlled delivery of the anti-VEGF aptamer EYE001 with poly(lactic-co-glycolic)acid microspheres. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 44 : 2 90-299.
- Chen J., Hicks D., Brantley-Sieders D. *et al.* (2006). Inhibition of retinal neovascularization by soluble EphA2 receptor. *Exp Eye Res*, 82 : 664-673.
- Cheng N., Brantley D.M., Liu H. *et al.* (2002). Blockade of EphA receptor tyrosine kinase activation inhibits vascular endothelial cell growth factor-induced angiogenesis. *Mol Cancer Res*, 1 : 2-11.
- Corjay M., Husain D., Stoltenberg J. *et al.* (1997). Alpha V beta 3, alpha V beta 5, and osteopontin immunostaining in experimental choroidal neovascularization in the monkey. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 38 : s965.
- Curatola A.M., Moscatelli D., Norris A. *et al.* (2005). Retinal blood vessels develop in response to local VEGF-A signals in the absence of blood flow. *Exp Eye Res*, 81 : 147-158.
- D'Amico D.J., Patel M., Adams A.P. *et al.* (2006). Pegaptanib sodium for neovascular age-related macular degeneration : two-year safety results of the two prospective, multicenter, controlled clinical trials. *Ophthalmology*, 113 : 992-1001.
- D'Amore P.A. et Smith S.R. (1993). Growth factor effects on cells of the vascular wall : a survey. *Growth Factors*, 8 : 61-75.
- Danis R.P., Yang Y., Massicotte S.J. *et al.* (1993). Preretinal and optic nerve head neovascularization induced by photodynamic venous thrombosis in domestic pigs. *Arch Ophthalmol*, 111 : 539-543.
- Danis R.P., Ciulla T.A., Pratt L.M. *et al.* (2000). Intravitreal triamcinolone acetonide in exudative age-related macular degeneration. *Retina*, 20 : 244-250.
- Davidorf F.H., Mouser J.G. et Derick R.J. (2006). Rapid improvement of rubeosis iridis from a single bevacizumab (Avastin) injection. *Retina*, 26 : 354-356.
- Davis S., Aldrich T.H., Jones P.F. *et al.* (1996). Isolation of angiopoietin-1, a ligand for the TIE2 receptor, by secretion-trap expression cloning. *Cell*, 87 : 1161-1169.
- Davy A. et Soriano P. (2005). Ephrin signaling in vivo : look both ways. *Dev Dyn*, 232 : 1-10.
- Dawson D.W., Volpert O.V., Gillis P. *et al.* (1999). Pigment epithelium-derived factor : a potent inhibitor of angiogenesis. *Science*, 285 : 245-248.
- Dell S., Peters S., Muther P. *et al.* (2006). The role of PDGF receptor inhibitors and PI3-kinase signaling in the pathogenesis of corneal neovascularization. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 47 : 1928-1937.
- Dirks R.P. et Bloemers H.P. (1995). Signals controlling the expression of PDGF. *Mol Biol Rep*, 22 : 1-24.
- Dodelet V.C. et Pasquale E.B. (2000). Eph receptors and ephrin ligands : embryogenesis to tumorigenesis. *Oncogene*, 19 : 5614-5619.
- Donoso L.A., Kim D., Frost A. *et al.* (2006). The role of inflammation in the pathogenesis of age-related macular degeneration. *Surv Ophthalmol*, 51 : 137-152.
- Dorrell M.I., Aguilar E., Schepke L. *et al.* (2007). Combination angiostatic therapy completely inhibits ocular and tumor angiogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA*, 104 : 967-972.
- Duarte A., Hirashima M., Bedito R. *et al.* (2004). Dosage-sensitive requirement for mouse Dll4 in artery development. *Genes Dev*, 18 : 2474-2478.
- Duh E.J., Yang H.S., Suzuma I. *et al.* (2002). Pigment epithelium-derived factor suppresses ischemia-induced retinal neovascularization and VEGF-induced migration and growth. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 43 : 821-829.
- Duh E.J., Yang H.S., Haller J.A. *et al.* (2004). Vitreous levels of pigment epithelium-derived factor and vascular endothelial growth factor : implications for ocular angiogenesis. *Am J Ophthalmol*, 137 : 668-674.
- Dumont D.J., Yamaguchi T.P., Conlon R.A. *et al.* (1992). tek, a novel tyrosine kinase gene located on mouse chromosome 4, is expressed in endothelial cells and their presumptive precursors. *Oncogene*, 7 : 1471-1480.
- Eklund L. et Olsen B.R. (2006). Tie receptors and their angiopoietin ligands are context-dependent regulators of vascular remodeling. *Exp Cell Res*, 312 : 630-641.
- Engel M., Bjarnegard M., Gerhardt H. *et al.* (2002). Endothelium-specific platelet-derived growth factor-B ablation mimics diabetic retinopathy. *Embo J*, 21 : 4307-4316.
- Erber R., Eichelsbacher U., Powajbo V. *et al.* (2006). EphB4 controls blood vascular morphogenesis during postnatal angiogenesis. *Embo J*, 25 : 628-641.
- Espinosa-Heidmann D.G., Suner I.J., Hernandez E.P. *et al.* (2003). Macrophage depletion diminishes lesion size and severity in experimental choroidal neovascularization. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 44 : 3586-3592.
- Famiglietti E.V., Stopa E.G., McGookin E.D. *et al.* (2003). Immunocytochemical localization of vascular endothelial growth factor in neurons and glial cells of human retina. *Brain Res*, 969 : 195-204.
- Ferrara N., Chen H., Davis-Smyth T. *et al.* (1998). Vascular endothelial growth factor is essential for corpus luteum angiogenesis. *Nat Med*, 4 : 336-340.
- Ferrara N., Gerber H.-P. et LeCouter J. (2003). The biology of VEGF and its receptors. *Nat Med*, 9 : 669-676.
- Fiedler U., Krissl T., Koidl S. *et al.* (2003). Angiopoietin-1 and angiopoietin-2 share the same binding domains in the Tie-2 receptor involving the first Ig-like loop and the epidermal growth factor-like repeats. *J Biol Chem*, 278 : 1721-1727.
- Fiedler U. et Augustin H.G. (2006). Angiopoietins : a link between angiogenesis and inflammation. *Trends Immunol*, 27 : 552-558.
- Fisher J.W. (2003). Erythropoietin : physiology and pharmacology update. *Exp Biol Med (Maywood)*, 228 : 1-14.
- Folkman J. (1971). Tumor angiogenesis : therapeutic implications. *N Engl J Med*, 285 : 1182-1186.
- Folkman J. et Shing Y. (1992). Angiogenesis. *J Biol Chem*, 267 : 10931-10934.
- Francis S.E., Goh K.L., Hovidala-Dilke K. *et al.* (2002). Central roles of alpha₂beta₁ integrin and fibronectin in vascular development in mouse embryos and embryoid bodies. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 22 : 927-933.
- Frank R.N., Amin R.H., Elliott D. *et al.* (1996). Basic fibroblast growth factor and vascular endothelial growth factor are present in epiretinal and choroidal neovascular membranes. *Am J Ophthalmol*, 122 : 393-403.
- Frater-Schroder M., Risau W., Hallmann R. *et al.* (1987). Tumor necrosis factor type alpha, a potent inhibitor of endothelial cell growth in vitro, is angiogenic in vivo. *Proc Natl Acad Sci USA*, 84 : 5277-5281.
- Fredriksson L., Li H. et Eriksson U. (2004). The PDGF family : four gene products form five dime ricisoforms. *Cytokine Growth Factor Rev*, 15 : 197-204.
- Friedlander M., Theesfeld C.L., Sugita M. *et al.* (1996). Involvement of integrins alpha v beta 3 and alpha v beta 5 in ocular neovascular diseases. *Proc Natl Acad Sci USA*, 93 : 9764-9769.
- Fuller T., Korff T., Kilian A. *et al.* (2003). Forward EphB4 signaling in endothelial cells controls cellular repulsion and segregation from ephrinB2 positive cells. *J Cell Sci*, 116 : 2461-2470.
- Funatsu H., Yamashita H., Shimizu E. *et al.* (2001). Relationship between vascular endothelial growth factor and interleukin-6 in diabetic retinopathy. *Retina*, 21 : 469-477.
- Funatsu H., Yamashita H., Ikeda T. *et al.* (2002). Angiotensin II and vascular endothelial growth factor in the vitreous fluid of patients with diabetic macular edema and other retinal disorders. *Am J Ophthalmol*, 133 : 537-543.
- Funatsu H., Yamashita H., Sakata K. *et al.* (2005). Vitreous levels of vascular endothelial growth factor and intercellular adhesion molecule 1 are related to diabetic macular edema. *Ophthalmology*, 112 : 806-816.
- Funatsu H., Yamashita H., Nakamura S. *et al.* (2006). Vitreous levels of pigment epithelium-derived factor and vascular endothelial growth factor are related to diabetic macular edema. *Ophthalmology*, 113 : 294-301.
- Gale N.W., Thurston G., Hackett S.F. *et al.* (2002). Angiopoietin-2 is required for postnatal angiogenesis and lymphatic patterning, and only the latter role is rescued by Angiopoietin-1. *Dev Cell*, 3 : 411-423.
- Gale N.W., Dominguez M.G., Noguera I. *et al.* (2004). Haploinsufficiency of delta-like 4 ligand results in embryonic lethality due to major defects in arterial and vascular development. *Proc Natl Acad Sci USA*, 101 : 15949-15954.
- Gardiner T.A., Gibson D.S., de Gooyer T.E. *et al.* (2005). Inhibition of tumor necrosis factor-alpha improves physiological angiogenesis and reduces pathological neovascularization in ischemic retinopathy. *Am J Pathol*, 166 : 637-644.
- Gardner T.W., Antonetti D.A., Barber A.J. *et al.* (2002). Diabetic retinopathy : more than meets the eye. *Surv Ophthalmol*, 47 Suppl 2 : S253-262.
- Gariano R.F. (2003). Cellular mechanisms in retinal vascular development. *Prog Retin Eye Res*, 22 : 295-306.
- Gariano R.F. et Gardner T.W. (2005). Retinal angiogenesis in development and disease. *Nature*, 438 : 960-966.
- Gavard J. et Gutkind J.S. (2006). VEGF controls endothelial-cell permeability by promoting the beta-arrestin-dependent endocytosis of VE-cadherin. *Nat Cell Biol*, 8 : 1223-1234.
- Gerety S.S., Wang H.U., Chen Z.F. *et al.* (1999). Symmetrical mutant phenotypes of the receptor EphB4 and its specific transmembrane ligand ephrin-B2 in cardiovascular development. *Mol Cell*, 4 : 403-414.
- Gillies M.C., Simpson J.M., Luo W. W. *et al.* (2003). A randomized clinical trial of a single dose of intravitreal triamcinolone acetonide for neovascular age-related macular degeneration : one-year results. *Arch Ophthalmol*, 121 : 667-673.
- Gonzales C.R. (2005). Enhanced efficacy associated with early treatment of neovascular age-related macular degeneration with pegaptanib sodium : an exploratory analysis. *Retina*, 25 : 815-827.

- Gragoudas E.S., Adamis A.P., Cunningham E.T. Jr *et al.* (2004). Pegaptanib for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*, 351 : 2805-2816.
- Grossniklaus H.E., Cingle K.A., Yoon Y.D. *et al.* (2000). Correlation of histologic 2-dimensional reconstruction and confocal scanning laser microscopic imaging of choroidal neovascularization in eyes with age-related maculopathy. *Arch Ophthalmol*, 118 : 625-629.
- Grossniklaus H.E., Ling J.X., Wallace T.M. *et al.* (2002). Macrophage and retinal pigment epithelium expression of angiogenic cytokines in choroidal neovascularization. *Mol Vis*, 8 : 119-126.
- Guo P., Hu B., Gu W.W. *et al.* (2003). Platelet-derived growth factor-B enhances glioma angiogenesis by stimulating vascular endothelial growth factor expression in tumor endothelia and by promoting pericyte recruitment. *Am J Pathol*, 162 : 1083-1093.
- Hainaud P., Contreres J.O., Villemain A. *et al.* (2006). The role of the vascular endothelial growth factor-delta-like 4 ligand/Notch4-ephrin B2 cascade in tumor vessel remodeling and endothelial cell functions. *Cancer Res*, 66 : 8501-8510.
- Hammes H.P., Brownlee M., Jonczyk A. *et al.* (1996). Subcutaneous injection of a cyclic peptide antagonist of vitronectin receptor-type integrins inhibits retinal neovascularization. *Nat Med*, 2 : 529-533.
- Hangai M., Moon Y.S., Kitaya N. *et al.* (2001a). Systemically expressed soluble Tie2 inhibits intraocular neovascularization. *Hum Gene Ther*, 12 : 1311-1321.
- Hangai M., Murata T., Miyawaki N. *et al.* (2001b). Angiopoietin-1 upregulation by vascular endothelial growth factor in human retinal pigment epithelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 42 : 1617-1625.
- Hangai M., He S., Hoffmann S. *et al.* (2006). Sequential induction of angiogenic growth factors by TNF-alpha in choroidal endothelial cells. *J Neuroimmunol*, 171 : 45-56.
- Hayashi S., Asahara T., Masuda H. *et al.* (2005). Functional ephrin-B2 expression for promotive interaction between arterial and venous vessels in post-natal neovascularization. *Circulation*, 111 : 2210-2218.
- He S., Ding Y., Zhou J. *et al.* (2005). Soluble EphB4 regulates choroidal endothelial cell function and inhibits laser-induced choroidal neovascularization. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 46 : 4772-4779.
- Heckenlively J.R., Hawes N.L., Friedlander M. *et al.* (2003). Mouse model of subretinal neovascularization with choroidal anastomosis. *Retina*, 23 : 518-522.
- Heldin C.H., Emlund A., Rorsman C. *et al.* (1989). Dimerization of B-type platelet-derived growth factor receptors occurs after ligand binding and is closely associated with receptor kinase activation. *J Biol Chem*, 264 : 8905-8912.
- Heldin C.H. et Westermarck B. (1999). Mechanism of action and in vivo role of platelet-derived growth factor. *Physiol Rev*, 79 : 1283-1316.
- Hellstrom M., Kalen M., Lindahl P. *et al.* (1999). Role of PDGF-B and PDGFR-beta in recruitment of vascular smooth muscle cells and pericytes during embryonic blood vessel formation in the mouse. *Development*, 126 : 3047-3055.
- Hernandez C., Fonollosa A., Garcia-Ramirez M. *et al.* (2006). Erythropoietin is expressed in the human retina and it is highly elevated in the vitreous fluid of patients with diabetic macular edema. *Diabetes Care*, 29 : 2028-2033.
- Hirai H., Maru Y., Hagiwara K. *et al.* (1987). A novel putative tyrosine kinase receptor encoded by the eph gene. *Science*, 238 : 1717-1720.
- Hoffmann J., Feng Y., von Hagen F. *et al.* (2005). Endothelial survival factors and spatial completion, but not pericyte coverage of retinal capillaries determine vessel plasticity. *Faseb J*, 19 : 2035-2036.
- Holash J., Maisonpierre P.C., Compton D. *et al.* (1999). Vessel cooption, regression, and growth in tumors mediated by angiopoietins and VEGF. *Science*, 284 : 1994-1998.
- Honda M., Sakamoto T., Ishibashi T.T. *et al.* (2000). Experimental subretinal neovascularization is inhibited by adenovirus-mediated soluble VEGF/flt-1 receptor gene transfection : a role of VEGF and possible treatment for SRN in age-related macular degeneration. *Gene Ther*, 7 : 978-985.
- Hudlicka O. (1998). Is physiological angiogenesis in skeletal muscle regulated by changes in microcirculation? *Microcirculation*, 5 : 5-23.
- Hughes S., Yang H. et Chan-Ling T.T. (2000). Vascularization of the human fetal retina : roles of vasculogenesis and angiogenesis. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 41 : 1217-1228.
- Hurwitz H., Fehrenbacher L., Novotny W.W. *et al.* (2004). Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med*, 350 : 2335-2342.
- Husain D., Ryan A., Cuthbertson R. *et al.* (1997). Vascular endothelial growth factor (VEGF) expression is correlated with choroidal neovascularization in a monkey model. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 38 : s501.
- Huynh-Do U., Vindis C., Liu H. *et al.* (2002). Ephrin-B1 transduces signals to activate integrin-mediated migration, attachment and angiogenesis. *J Cell Sci*, 115 : 3073-3081.
- Ishida S., Usui T., Yamashiro K. *et al.* (2003a). VEGF164 is proinflammatory in the diabetic retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 44 : 2155-2162.
- Ishida S., Usui T., Yamashiro K. *et al.* (2003b). VEGF164-mediated inflammation is required for pathological, but not physiological, ischemia-induced retinal neovascularization. *J Exp Med*, 198 : 483-489.
- Ishida S., Yamashiro K., Usui T.T. *et al.* (2003c). Leukocytes mediate retinal vascular remodeling during development and vaso-obliteration in disease. *Nat Med*, 9 : 781-788.
- Iturralde D., Spaide R.F., Meyerle C.B. *et al.* (2006). Intravitreal bevacizumab (Avastin) treatment of macular edema in central retinal vein occlusion : a short-term study. *Retina*, 26 : 279-284.
- Jo N., Ju M., Nishijima K. *et al.* (2006a). Inhibitory effect of an antibody to cryptic collagen type IV epitopes on choroidal neovascularization. *Mol Vis*, 12 : 1243-1249.
- Jo N., Mailhos C., Ju M. *et al.* (2006b). Inhibition of platelet-derived growth factor B signaling enhances the efficacy of anti-vascular endothelial growth factor therapy in multiple models of ocular neovascularization. *Am J Pathol*, 168 : 2036-2053.
- Joussen A.M., Murata T., Tsujikawa A. *et al.* (2001). Leukocyte-mediated endothelial cell injury and death in the diabetic retina. *Am J Pathol*, 158 : 147-152.
- Joussen A.M., Poulaki V., Qin W.W. *et al.* (2002a). Retinal vascular endothelial growth factor induces intercellular adhesion molecule-1 and endothelial nitric oxide synthase expression and initiates early diabetic retinal leukocyte adhesion in vivo. *Am J Pathol*, 160 : 501-509.
- Joussen A.M., Poulaki V., Tsujikawa A. *et al.* (2002b). Suppression of diabetic retinopathy with angiopoietin-1. *Am J Pathol*, 160 : 1683-1693.
- Joussen A.M., Poulaki V., Mitsiades N. *et al.* (2003). Suppression of Fas-FasL-induced endothelial cell apoptosis prevents diabetic blood-retinal barrier breakdown in a model of streptozotocin-induced diabetes. *Faseb J*, 17 : 76-78.
- Joussen A.M., Poulaki V., Le M.L. *et al.* (2004). A central role for inflammation in the pathogenesis of diabetic retinopathy. *Faseb J*, 18 : 1450-1452.
- Junk A.K., Mammis A., Savitz S.I. *et al.* (2002). Erythropoietin administration protects retinal neurons from acute ischemia-reperfusion injury. *Proc Natl Acad Sci USA*, 99 : 10659-10664.
- Kaiser P.K. (2005). Verteporfin therapy in combination with triamcinolone : published studies investigating a potential synergistic effect. *Curr Med Res Opin*, 21 : 705-713.
- Kamizuru H., Kimura H., Yasukawa T. T. *et al.* (2001). Monoclonal antibody-mediated drug targeting to choroidal neovascularization in the rat. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 42 : 2664-2672.
- Kano M.R., Morishita Y., Iwata C. *et al.* (2005). VEGF-A and FGF-2 synergistically promote neovascularization through enhancement of endogenous PDGF-B-PDGFRbeta signaling. *J Cell Sci*, 118 : 3759-3768.
- Katsura Y., Okano T., Matsuno K. *et al.* (2005). Erythropoietin is highly elevated in vitreous fluid of patients with proliferative diabetic retinopathy. *Diabetes Care*, 28 : 2252-2254.
- Kendall R.L. et Thomas K.A. (1993). Inhibition of vascular endothelial cell growth factor activity by an endogenously encoded soluble receptor. *Proc Natl Acad Sci USA*, 90 : 10705-10709.
- Kidd S., Kelley M.R. et Young M.W. (1986). Sequence of the notch locus of *Drosophila melanogaster* : relationship of the encoded protein to mammalian clotting and growth factors. *Mol Cell Biol*, 6 : 3094-3108.
- Kijlstra A., La Heij E. E. et Hendrikse F. (2005). Immunological factors in the pathogenesis and treatment of age-related macular degeneration. *Ocul Immunol Inflamm*, 13 : 3-11.
- Kim I., Kim H.G., Moon S.O. *et al.* (2000a). Angiopoietin-1 induces endothelial cell sprouting through the activation of focal adhesion kinase and plasmin secretion. *Circ Res*, 86 : 952-959.
- Kim I., Kim H.G., So J.N. *et al.* (2000b). Angiopoietin-1 regulates endothelial cell survival through the phosphatidylinositol 3'-Kinase/Akt signal transduction pathway. *Circ Res*, 86 : 24-29.
- Kim I., Moon S.O., Park S.K. *et al.* (2001). Angiopoietin-1 reduces VEGF-stimulated leukocyte adhesion to endothelial cells by reducing ICAM-1, VCAM-1, and E-selectin expression. *Circ Res*, 89 : 477-479.
- Kim I., Oh J.L., Ryu Y.S. *et al.* (2002). Angiopoietin-1 negatively regulates expression and activity of tissue factor in endothelial cells. *FASEB Journal*, 16 : 136-138.
- Kim K.J., Li B., Winer J. *et al.* (1993). Inhibition of vascular endothelial growth factor-induced angiogenesis suppresses tumour growth in vivo. *Nature*, 362 : 841-844.
- Kimura H., Sakamoto T., Hinton D.R. *et al.* (1995). A new model of subretinal neovascularization in the rabbit. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 36 : 2110-2119.
- Kisucka J., Butterfield C.E., Duda D.G. *et al.* (2006). Platelets and platelet adhesion support angiogenesis while preventing excessive hemorrhage. *Proc Natl Acad Sci USA*, 103 : 855-860.
- Kliffen M., Sharma H.S., Mooy C.M. *et al.* (1997). Increased expression of angiogenic growth factors in age-related maculopathy. *Br J Ophthalmol*, 81 : 154-162.
- Koblizek T.I., Weiss C., Yancopoulos G.D. *et al.* (1998). Angiopoietin-1 induces sprouting angiogenesis in vitro. *Curr Biol*, 8 : 529-532.
- Kociok N., Radetzky S., Krohne T.U. *et al.* (2006). Pathological but not physiological retinal neovascularization is altered in TNF-Rp55-receptor-deficient mice. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 47 : 5057-5065.
- Konopatskaya O., Churchill A.J., Harper S.J. *et al.* (2006). VEGF165b, an endogenous C-terminal splice variant of VEGF, inhibits retinal neovascularization in mice. *Mol Vis*, 12 : 626-632.
- Krebs L.T., Shutter J.R., Tanigaki K. *et al.* (2004). Haploinsufficient lethality and formation of arteriovenous malformations in Notch pathway mutants. *Genes Dev*, 18 : 2469-2473.
- Krzystolik M.G., Afshari M.A., Adamis A.P. *et al.* (2002). Prevention of experimental choroidal neovascularization with intravitreal anti-vascular endothelial growth factor antibody fragment. *Arch Ophthalmol*, 120 : 338-346.

- Kuppermann B.D., Blumenkranz M.S., Haller J.A. *et al.* (2007). Randomized controlled study of an intravitreal dexamethasone drug delivery system in patients with persistent macular edema. *Arch Ophthalmol*, 125 : 309-317.
- Lai E.C. (2004). Notch signaling : control of cell communication and cell fate. *Development*, 131 : 965-973.
- Lambert V., Wielockx B., Munaut C. *et al.* (2003). MMP-2 and MMP-9 synergize in promoting choroidal neovascularization. *Faseb J*, 17 : 2290-2292.
- Lashkari K., Hirose T., Yazdany J. *et al.* (2000). Vascular endothelial growth factor and hepatocyte growth factor levels are differentially elevated in patients with advanced retinopathy of prematurity. *Am J Pathol*, 156 : 1337-1344.
- Lee S., Jilani S.M., Nikolova G.V. *et al.* (2005). Processing of VEGF-A by matrix metalloproteinases regulates bioavailability and vascular patterning in tumors. *J Cell Biol*, 169 : 681-691.
- Leibovich S.J., Polverini P.J., Shepard H.M. *et al.* (1987). Macrophage-induced angiogenesis is mediated by tumour necrosis factor-alpha. *Nature*, 329 : 630-632.
- Leveen P., Pekny M., Gebre-Medhin S. *et al.* (1994). Mice deficient for PDGF-B show renal, cardiovascular, and hematological abnormalities. *Genes Dev*, 8 : 1875-1887.
- Li Q., Muragaki Y., Ueno H. *et al.* (1997). Stretch-induced proliferation of cultured vascular smooth muscle cells and a possible involvement of local renin-angiotensin system and platelet-derived growth factor (PDGF). *Hypertens Res*, 20 : 217-223.
- Lindahl P., Johansson B.R., Levee P. *et al.* (1997). Pericyte loss and microaneurysm formation in PDGF-B-deficient mice. *Science*, 277 : 242-245.
- Liu Z.J., Shirakawa T., Li Y. *et al.* (2003). Regulation of Notch1 and Dll4 by vascular endothelial growth factor in arterial endothelial cells : implications for modulating arteriogenesis and angiogenesis. *Mol Cell Biol*, 23 : 14-25.
- Lopez P.F., Sippy B.D., Lambert H.M. *et al.* (1996). Transdifferentiated retinal pigment epithelial cells are immunoreactive for vascular endothelial growth factor in surgically excised age-related macular degeneration-related choroidal neovascular membranes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 37 : 855-868.
- Lu M. *et al.* Adams A.P. (2004). Ocular delivery of angiostatic agents. *Int Ophthalmol Clin*, 44 : 41-51.
- Luna J., Tobe T., Mousa S.A. *et al.* (1996). Antagonists of integrin alpha v beta 3 inhibit retinal neovascularization in a murine model. *Lab Invest*, 75 : 563-573.
- Maekawa H., Oike Y., Kanda S. *et al.* (2003). Ephrin-B2 induces migration of endothelial cells through the phosphatidylinositol-3 kinase pathway and promotes angiogenesis in adult vasculature. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 23 : 2008-2014.
- Mailhos C., Modlich U., Lewis J. *et al.* (2001). Delta4, an endothelial specific notch ligand expressed at sites of physiological and tumor angiogenesis. *Differentiation*, 69 : 135-144.
- Maisonpierre P.C., Suri C., Jones P.F. *et al.* (1997). Angiopoietin-2, a natural antagonist for Tie2 that disrupts in vivo angiogenesis. *Science*, 277 : 55-60.
- Mandriota S.J. *et al.* Pepper M.S. (1998). Regulation of angiopoietin-2 mRNA levels in bovine microvascular endothelial cells by cytokines and hypoxia. *Circ Res*, 83 : 852-859.
- Mann F., Harris W.A. *et al.* Holt C.E. (2004). New views on retinal axon development : a navigation guide. *Int J Dev Biol*, 48 : 957-964.
- Manzano R.P., Peyman G.A., Khan P. *et al.* (2006). Testing intravitreal toxicity of bevacizumab (Avastin). *Retina*, 26 : 257-261.
- Markomichelakis N.N., Theodosiadis P.G. *et al.* Sfikakis P.P. (2005). Regression of neovascular age-related macular degeneration following infliximab therapy. *Am J Ophthalmol*, 139 : 537-540.
- Marx M., Perlmutter R.A. *et al.* Madri J.A. (1994). Modulation of platelet-derived growth factor receptor expression in microvascular endothelial cells during in vitro angiogenesis. *J Clin Invest*, 93 : 131-139.
- Maturi R. K., Bleau L.A. *et al.* Wilson D.L. (2006). Electrophysiologic findings after intravitreal bevacizumab (Avastin) treatment. *Retina*, 26 : 270-274.
- Maulik N. (2004). Angiogenic signal during cardiac repair. *Mol Cell Biochem*, 264 : 13-23.
- McBride J.L. *et al.* Ruiz J.C. (1998). Ephrin-A1 is expressed at sites of vascular development in the mouse. *Mech Dev*, 77 : 201-204.
- McLeod D.S., Lefter D.J., Merges C. *et al.* (1995). Enhanced expression of intracellular adhesion molecule-1 and P-selectin in the diabetic human retina and choroid. *Am J Pathol*, 147 : 642-653.
- Michaelson I. (1948). The mode of development of the vascular system of the retina, with some observations on its significance for certain retinal disease. *Trans Ophthalmol Soc U K*, 68 : 137-180.
- Millauer B., Shawver L.K., Plate K. H. *et al.* (1994). Glioblastoma growth inhibited in vivo by a dominant-negative Flk-1 mutant. *Nature*, 367 : 576-579.
- Miller J.W., Stinson W.G. *et al.* Folkman J. (1993). Regression of experimental iris neovascularization with systemic alpha-interferon. *Ophthalmology*, 100 : 9-14.
- Miller J.W., Adams A.P., Shima D.T. *et al.* (1994). Vascular endothelial growth factor/vascular permeability factor is temporally and spatially correlated with ocular angiogenesis in a primate model. *Am J Pathol*, 145 : 574-584.
- Miyamoto K., Khosrof S., Bursell S.E. *et al.* (1999). Prevention of leukostasis and vascular leakage in streptozotocin-induced diabetic retinopathy via intercellular adhesion molecule-1 inhibition. *Proc Natl Acad Sci USA*, 96 : 10836-10841.
- Morgan T.T. (1917). The theory of the gene. *Am Nat*, 51 : 513-544.
- Mori K., Gehlbach P., Ando A. *et al.* (2002). Regression of ocular neovascularization in response to increased expression of pigment epithelium-derived factor. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 43 : 2428-2434.
- Moyon D., Pardanaud L., Yuan L. *et al.* (2001). Selective expression of angiopoietin 1 and 2 in mesenchymal cells surrounding veins and arteries of the avian embryo. *Mech Dev*, 106 : 133-136.
- Muether P.S., Dell S., Kociok N. *et al.* (2007). The role of integrin alpha5beta1 in the regulation of corneal neovascularization. *Exp Eye Res*, 85 : 356-365.
- Nambu H., Nambu R., Oshima Y. *et al.* (2004). Angiopoietin 1 inhibits ocular neovascularization and breakdown of the blood-retinal barrier. *Gene Ther*, 11 : 865-873.
- Nambu H., Umeda N., Kachi S. *et al.* (2005). Angiopoietin 1 prevents retinal detachment in an aggressive model of proliferative retinopathy, but has no effect on established neovascularization. *J Cell Physiol*, 204 : 227-235.
- Nguyen Q.D., Shah S.M., Van Anden E. E. E. *et al.* (2004). Supplemental oxygen improves diabetic macular edema : a pilot study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 45 : 617-624.
- Nguyen Q.D., Sah S., Tatlipinar S. *et al.* (2005). Bevacizumab suppresses choroidal neovascularisation caused by pathological myopia. *Br J Ophthalmol*, 89 : 1368-1370.
- Norrbby K. (2006). In vivo models of angiogenesis. *J Cell Mol Med*, 10 : 588-612.
- Notari L., Miller A., Martinez A. *et al.* (2005). Pigment epithelium-derived factor is a substrate for matrix metalloproteinase type 2 and type 9 : implications for downregulation in hypoxia. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 46 : 2736-2747.
- Nozaki M., Raisler B.J., Sakurai E. *et al.* (2006). Drusen complement components C3a and C5a promote choroidal neovascularization. *Proc Natl Acad Sci USA*, 103 : 2328-2333.
- Ogata N., Nishikawa M., Nishimura T.T.T. *et al.* (2002a). Inverse levels of pigment epithelium-derived factor and vascular endothelial growth factor in the vitreous of eyes with rhegmatogenous retinal detachment and proliferative vitreoretinopathy. *Am J Ophthalmol*, 133 : 851-852.
- Ogata N., Wada M., Otsuji T.T. *et al.* (2002b). Expression of pigment epithelium-derived factor in normal adult rat eye and experimental choroidal neovascularization. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 43 : 1168-1175.
- Oh H., Takagi H., Suzuma K. *et al.* (1999a). Hypoxia and vascular endothelial growth factor selectively up-regulate angiopoietin-2 in bovine microvascular endothelial cells. *J Biol Chem*, 274 : 15732-15739.
- Oh H., Takagi H., Takagi C. *et al.* (1999b). The potential angiogenic role of macrophages in the formation of choroidal neovascular membranes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 40 : 1891-1898.
- Ohno-Matsui K., Hirose A., Yamamoto S. *et al.* (2002). Inducible expression of vascular endothelial growth factor in adult mice causes severe proliferative retinopathy and retinal detachment. *Am J Pathol*, 160 : 711-719.
- Ohno-Matsui K., Uetama T., Yoshida T. *et al.* (2003). Reduced retinal angiogenesis in MMP-2-deficient mice. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 44 : 5370-5375.
- Ojima T., Takagi H., Suzuma K. *et al.* (2006). EphrinA1 inhibits vascular endothelial growth factor-induced intracellular signaling and suppresses retinal neovascularization and blood-retinal barrier breakdown. *Am J Pathol*, 168 : 331-339.
- Okamoto N.T.T., Hackett SF, Ozaki H, Vinoso MA, LaRochelle W, Zack DJ, Campochiaro PA. (1997). Animal model. Transgenic mice with increased expression of vascular endothelial growth factor in the retina. A new model of intraretinal and subretinal neovascularization. *Am J Pathol*, 151 : 281-291.
- Oliner J., Min H., Leal J. *et al.* (2004). Suppression of angiogenesis and tumor growth by selective inhibition of angiopoietin-2. *Cancer Cell*, 6 : 507-516.
- Oshima Y., Oshima S., Nambu H. *et al.* (2005). Different effects of angiopoietin-2 in different vascular beds : new vessels are most sensitive. *Faseb J*, 19 : 963-965.
- Otani A., Takagi H., Oh H. *et al.* (1999). Expressions of angiopoietins and Tie2 in human choroidal neovascular membranes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 40 : 1912-1920.
- Otani A., Slike B.M., Dorrell M.I. *et al.* (2002). A fragment of human TrpRS as a potent antagonist of ocular angiogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA*, 99 : 178-183.
- Ozaki H., Yu A.Y., Della N. *et al.* (1999). Hypoxia inducible factor-1alpha is increased in ischemic retina : temporal and spatial correlation with VEGF expression. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 40 : 182-189.
- Pages G. *et al.* Pouyssegur J. (2005). Transcriptional regulation of the Vascular Endothelial Growth Factor gene - A concert of activating factors. *Cardiovasc Res*, 65 : 564-573.
- Palmer A. *et al.* Klein R. (2003). Multiple roles of ephrins in morphogenesis, neuronal network, and brain function. *Genes Dev*, 17 : 1429-1450.
- Park Y.S., Kim N.H. *et al.* Jo I. (2003). Hypoxia and vascular endothelial growth factor acutely up-regulate angiopoietin-1 and Tie2 mRNA in bovine retinal pericytes. *Microvasc Res*, 65 : 125-131.
- Partanen J., Armstrong E., Makela T.P. *et al.* (1992). A novel endothelial cell surface receptor tyrosine kinase with extracellular epidermal growth factor homology domains. *Mol Cell Biol*, 12 : 1698-1707.
- Patel J.I., Hykin P.G., Gregor Z.J. *et al.* (2005). Angiopoietin concentrations in diabetic retinopathy. *Br J Ophthalmol*, 89 : 480-483.
- Patel J.I., Tombran-Tink J., Hykin P.G. *et al.* (2006). Vitreous and aqueous concentrations of proangiogenic, antiangiogenic factors and other cytokines in diabetic retinopathy patients with macular edema : Implications for structural differences in macular profiles. *Exp Eye Res*, 82 : 798-806.

- Penfold P.L., Madigan M.C., Gillies M.C. *et al.* (2001). Immunological and aetiological aspects of macular degeneration. *Prog Retin Eye Res*, 20 : 385-414.
- Penn J.S., Tolman B.L. et Lowery L.A. (1993). Variable oxygen exposure causes preretinal neovascularization in the newborn rat. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 34 : 576-585.
- Perrin R.M., Konopatskaya O., Qiu Y. *et al.* (2005). Diabetic retinopathy is associated with a switch in splicing from anti- to pro-angiogenic isoforms of vascular endothelial growth factor. *Diabetologia*, 48 : 2422-2427.
- Pfaff D., Fiedler U. et Augustin H.G. (2006). Emerging roles of the angiopoietin-Tie and the ephrin-Eph systems as regulators of cell trafficking. *J Leukoc Biol*, 80 : 719-726.
- Pournaras C.J., Tsacopoulos M., Strommer K. *et al.* (1990). Experimental retinal branch vein occlusion in miniature pigs induces local tissue hypoxia and vasoproliferative microangiopathy. *Ophthalmology*, 97 : 1321-1328.
- Pournaras C.J., Miller J.W., Gragoudas E.S. *et al.* (1997). Systemic hyperoxia decreases vascular endothelial growth factor gene expression in ischemic primate retina. *Arch Ophthalmol*, 115 : 1553-1558.
- Pugh C.W. et Ratcliffe P.J. (2003). Regulation of angiogenesis by hypoxia : role of the hif system. *Nat Med*, 9 : 677-684.
- Qaum T., Xu Q., Jousseaume A.M. *et al.* (2001). VEGF-initiated blood-retinal barrier breakdown in early diabetes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 42 : 2408-2413.
- Rechtman E., Danis R.P., Pratt L.M. *et al.* (2004). Intravitreal triamcinolone with photodynamic therapy for subfoveal choroidal neovascularisation in age related macular degeneration. *Br J Ophthalmol*, 88 : 344-347.
- Reynaud X. et Dorey C.K. (1994). Extraretinal neovascularization induced by hypoxic episodes in the neonatal rat. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 35 : 3169-3177.
- Riecke B., Chavakis E., Bretzel R.G. *et al.* (2001). Topical application of integrin antagonists inhibits proliferative retinopathy. *Horm Metab Res*, 33 : 307-311.
- Risau W.W. (1997). Mechanisms of angiogenesis. *Nature*, 386 : 671-674.
- Rosenfeld P.J., Fung A.E. et Puliafito C.A. (2005a). Optical coherence tomography findings after an intravitreal injection of bevacizumab (avastin) for macular edema from central retinal vein occlusion. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging*, 36 : 336-339.
- Rosenfeld P.J., Moshfeghi A.A. et Puliafito C.A. (2005b). Optical coherence tomography findings after an intravitreal injection of bevacizumab (avastin) for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging*, 36 : 331-335.
- Rosenfeld P.J., Brown D.M., Heier J.S. *et al.* (2006). Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*, 355 : 1419-1431.
- Ryan S. (1980). Subretinal neovascularization after argon laser photocoagulation. *Graefes Arch Klin Ophthalmol*, 215 : 29-42.
- Ryan S.J. (1982). Subretinal neovascularization. Natural history of an experimental model. *Arch Ophthalmol*, 100 : 1804-1809.
- Ryuto M., Ono M., Izumi H. *et al.* (1997). Induction of vascular endothelial growth factor by tumor necrosis factor alpha in human glioma cells. Possible roles of SP-1. *J Biol Chem*, 271 : 28220-28228.
- Saito M., Hamasaki M. et Shibuya M. (2003). Induction of tube formation by angiopoietin-1 in endothelial cell/fibroblast co-culture is dependent on endogenous VEGF. *Cancer Sci*, 94 : 782-790.
- Saito Y., Park L., Skolik S.A. *et al.* (1996). Experimental preretinal neovascularization by laser-induced venous thrombosis in rats. *Curr Eye Res*, 16 : 26-33.
- Sakurai E., Anand A., Ambati B.K. *et al.* (2003a). Macrophage depletion inhibits experimental choroidal neovascularization. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 44 : 3578-3585.
- Sakurai E., Taguchi H., Anand A. *et al.* (2003b). Targeted disruption of the CD18 or ICAM-1 gene inhibits choroidal neovascularization. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 44 : 2743-2749.
- Sato T.N., Tozawa Y., Deutsch U. *et al.* (1995). Distinct roles of the receptor tyrosine kinases Tie-1 and Tie-2 in blood vessel formation. *Nature*, 376 : 70-74.
- Scharpfenecker M., Fiedler U., Reiss Y. *et al.* (2005). The Tie-2 ligand angiopoietin-2 destabilizes quiescent endothelium through an internal autocrine loop mechanism. *J Cell Sci*, 118 : 771-780.
- Schmidt-Erfurth U., Schlotzer-Schrehard U., Cursiefen C. *et al.* (2003). Influence of photodynamic therapy on expression of vascular endothelial growth factor (VEGF), VEGF receptor 3, and pigment epithelium-derived factor. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 44 : 4473-4480.
- Schwesinger C., Yee C., Rohan R.M. *et al.* (2001). Intrachoroidal neovascularization in transgenic mice overexpressing vascular endothelial growth factor in the retinal pigment epithelium. *Am J Pathol*, 158 : 1161-1172.
- Shahar J., Avery R.L., Heilweil G. *et al.* (2006). Electrophysiologic and retinal penetration studies following intravitreal injection of bevacizumab (Avastin). *Retina*, 26 : 262-269.
- Shi X., Semkova I., Muther P.S. *et al.* (2006). Inhibition of TNF-alpha reduces laser-induced choroidal neovascularization. *Exp Eye Res*, 83 : 1325-1334.
- Sickenberg M. (2001). Early detection, diagnosis and management of choroidal neovascularization in age-related macular degeneration : the role of ophthalmologists. *Ophthalmologica*, 215 : 247-253.
- Sjolund J., Manetopoulos C., Stockhausen M.T. *et al.* (2005). The Notch pathway in cancer : differentiation gone awry. *Eur J Cancer*, 41 : 2620-2629.
- Slakter J.S., Bochow T.W., D'Amico D.J. *et al.* (2006). Anecortave acetate (15 milligrams) versus photodynamic therapy for treatment of subfoveal neovascularization in age-related macular degeneration. *Ophthalmology*, 113 : 3-13.
- Smith G., McLeod D., Foreman D. *et al.* (1999). Immunolocalisation of the VEGF receptors FLT-1, KDR, and FLT-4 in diabetic retinopathy. *Br J Ophthalmol*, 83 : 486-494.
- Smith L.E., Wesolowski E., McLellan A. *et al.* (1994). Oxygen-induced retinopathy in the mouse. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 35 : 101-111.
- Soubrane G., Cohen S.Y., Delayre T.T. *et al.* (1994). Basic fibroblast growth factor experimentally induced choroidal angiogenesis in the minipig. *Curr Eye Res*, 13 : 183-195.
- Spaide R.F., Sorenson J. et Maranan L. (2003). Combined photodynamic therapy with verteporfin and intravitreal triamcinolone acetonide for choroidal neovascularization. *Ophthalmology*, 110 : 1517-1525.
- Spaide R.F., Laud K., Fine H.F. *et al.* (2006). Intravitreal bevacizumab treatment of choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. *Retina*, 26 : 383-390.
- Spilsbury K., Garrett K.L., Shen W.Y. *et al.* (2000). Overexpression of vascular endothelial growth factor (VEGF) in the retinal pigment epithelium leads to the development of choroidal neovascularization. *Am J Pathol*, 157 : 135-144.
- Staton C.A., Stribbling S.M., Tazzyman S. *et al.* (2004). Current methods for assaying angiogenesis in vitro and in vivo. *Int J Exp Pathol*, 85 : 233-248.
- Stokes J., Noble J., Brett L. *et al.* (2000). Distribution of glucocorticoid and mineralocorticoid receptors and 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenases in human and rat ocular tissues. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 41 : 1629-1638.
- Stratmann A., Risau W.W. et Plate K.H. (1998). Cell type-specific expression of angiopoietin-1 and angiopoietin-2 suggests a role in glioblastoma angiogenesis. *Am J Pathol*, 153 : 1459-1466.
- Suri C., Jones P.F., Patan S. *et al.* (1996). Requisite role of angiopoietin-1, a ligand for the Tie2 receptor, during embryonic angiogenesis. *Cell*, 87 : 1171-1180.
- Suzuma I., Hata Y., Clermont A. *et al.* (2001). Cyclic stretch and hypertension induce retinal expression of vascular endothelial growth factor and vascular endothelial growth factor receptor-2 : potential mechanisms for exacerbation of diabetic retinopathy by hypertension. *Diabetes*, 50 : 444-454.
- Tamura M. (2001). Neovascularization in experimental retinal venous obstruction in rabbits. *Jpn J Ophthalmol*, 45 : 144-150.
- Thurston G., Suri C., Smith K. *et al.* (1999). Leakage-resistant blood vessels in mice transgenically overexpressing angiopoietin-1. *Science*, 286 : 2511-2514.
- Thurston G., Rudge J.S., Ioffe E.E. *et al.* (2000). Angiopoietin-1 protects the adult vasculature against plasma leakage. *Nat Med*, 6 : 460-463.
- Tirziu D. et Simons M. (2005). Angiogenesis in the human heart : gene and cell therapy. *Angiogenesis*, 8 : 241-251.
- Tobe T., Ortega S., Luna J.D. *et al.* (1998). Targeted disruption of the FGF-2 gene does not prevent choroidal neovascularization in a murine model. *Am J Pathol*, 153 : 1641-1646.
- Tolentino M.J., Miller J.W., Gragoudas E.S. *et al.* (1996a). Vascular endothelial growth factor is sufficient to produce iris neovascularization and neovascular glaucoma in a nonhuman primate. *Arch Ophthalmol*, 114 : 964-970.
- Tolentino M.J., Miller J.W., Gragoudas E.S. *et al.* (1996b). Intravitreal injections of vascular endothelial growth factor produce retinal ischemia and microangiopathy in an adult primate. *Ophthalmology*, 103 : 1820-1828.
- Tolentino M.J., McLeod D.S., Taomoto M. *et al.* (2002). Pathologic features of vascular endothelial growth factor-induced retinopathy in the nonhuman primate. *Am J Ophthalmol*, 133 : 373-385.
- Tripathi R.C., Li J., Tripathi B.J. *et al.* (1998). Increased level of vascular endothelial growth factor in aqueous humor of patients with neovascular glaucoma. *Ophthalmology*, 105 : 232-237.
- Tsutsumi C., Sonoda K.H., Egashira K. *et al.* (2003). The critical role of ocular-infiltrating macrophages in the development of choroidal neovascularization. *J Leukoc Biol*, 74 : 25-32.
- Tufan A.C. et Satioglu-Tufan N.L. (2005). The chick embryo chorioallantoic membrane as a model system for the study of tumor angiogenesis, invasion and development of anti-angiogenic agents. *Curr Cancer Drug Targets*, 5 : 249-266.
- Tzima E., Reader J.S., Irani-Tehrani M. *et al.* (2005). VE-cadherin links tRNA synthetase cytokine to anti-angiogenic function. *J Biol Chem*, 280 : 2405-2408.
- Uemura A., Ogawa M., Hirashima M. *et al.* (2002). Recombinant angiopoietin-1 restores higher-order architecture of growing blood vessels in mice in the absence of mural cells. *J Clin Invest*, 110 : 1619-1628.
- Umeda N., Ozaki H., Hayashi H. *et al.* (2004). Expression of ephrinB2 and its receptors on fibroproliferative membranes in ocular angiogenic diseases. *Am J Ophthalmol*, 138 : 270-279.
- Umeda N., Kachi S., Akiyama H. *et al.* (2006). Suppression and regression of choroidal neovascularization by systemic administration of an alpha5beta1 integrin antagonist. *Mol Pharmacol*, 69 : 1820-1828.
- Usui T., Ishida S., Yamashiro K. *et al.* (2004). VEGF164(165) as the pathological isoform : differential leukocyte and endothelial responses through VEGFR1 and VEGFR2. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 45 : 368-374.
- Valenzuela D.M., Griffiths J.A., Rojas J. *et al.* (1999). Angiopoietins 3 and 4 : diverging gene counterparts in mice and humans. *Proc Natl Acad Sci USA*, 96 : 1904-1909.
- Vihanto M.M., Plock J., Erni D. *et al.* (2005). Hypoxia up-regulates expression of Eph receptors and ephrins in mouse skin. *FASEB J*, 19 : 1689-1691.
- Vinore S.A., Xiao W.H., Aslam S. *et al.* (2006). Implication of the hypoxia response element of the Vegf promoter in mouse models of retinal and choroidal neovascularization, but not retinal vascular development. *J Cell Physiol*, 206 : 749-758.

- Vinore S.A., Xiao W.H., Shen J. *et al.* (2007). TNF-alpha is critical for ischemia-induced leukostasis, but not retinal neovascularization nor VEGF-induced leakage. *J Neuroimmunol*, 182 : 73-79.
- Wang D., Huang H.J., Kazlauskas A. *et al.* (1999). Induction of vascular endothelial growth factor expression in endothelial cells by platelet-derived growth factor through the activation of phosphatidylinositol 3-kinase. *Cancer Res*, 59 : 1464-1472.
- Watanabe H., Chen Z.F. et Anderson D.J. (1998). Molecular distinction and angiogenic interaction between embryonic arteries and veins revealed by ephrin-B2 and its receptor Eph-B4. *Cell*, 93 : 741-753.
- Watanabe D., Suzuma K., Matsui S. *et al.* (2005a). Erythropoietin as a retinal angiogenic factor in proliferative diabetic retinopathy. *N Engl J Med*, 353 : 782-792.
- Watanabe D., Suzuma K., Suzuma I. *et al.* (2005b). Vitreous levels of angiopoietin 2 and vascular endothelial growth factor in patients with proliferative diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol*, 139 : 476-481.
- Weinmaster G. et Kopan R. (2006). A garden of Notch-ly delights. *Development*, 133 : 3277-3282.
- Wharton K.A., Johansen K.M., Xu T. *et al.* (1985). Nucleotide sequence from the neurogenic locus notch implies a gene product that shares homology with proteins containing EGF-like repeats. *Cell*, 43 : 567-581.
- Wilkinson-Berka J.L., Babic S., De Gooyer T. *et al.* (2004). Inhibition of platelet-derived growth factor promotes pericyte loss and angiogenesis in ischemic retinopathy. *Am J Pathol*, 164 : 1263-1273.
- Wilkinson-Berka J.L., Jones D., Taylor G. *et al.* (2006). SB-267268, a nonpeptidic antagonist of alpha(v)beta3 and alpha(v)beta5 integrins, reduces angiogenesis and VEGF expression in a mouse model of retinopathy of prematurity. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 47 : 1600-1605.
- Williams C.K., Li J.L., Murga M. *et al.* (2006). Up-regulation of the Notch ligand Delta-like 4 inhibits VEGF-induced endothelial cell function. *Blood*, 107 : 931-939.
- Wise G.N. (1956). Retinal neovascularization. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol*, 54 : 729-826.
- Witzenbichler B., Maisonpierre P.C., Jones P. *et al.* (1998). Chemotactic properties of angiopoietin-1 and -2, ligands for the endothelial-specific receptor tyrosine kinase Tie2. *J Biol Chem*, 273 : 18514-18521.
- Wong A.L., Haroon Z.A., Werner S. *et al.* (1997). Tie2 expression and phosphorylation in angiogenic and quiescent adult tissues. *Circ Res*, 81 : 567-574.
- Xu J., Rodriguez D., Petitclerc E. *et al.* (2001). Proteolytic exposure of a cryptic site within collagen type IV is required for angiogenesis and tumor growth in vivo. *J Cell Biol*, 154 : 1069-1079.
- Yamada H., Yamada E., Kwak N. *et al.* (2000). Cell injury unmasks a latent proangiogenic phenotype in mice with increased expression of FGF-2 in the retina. *J Cell Physiol*, 185 : 135-142.
- Yasukawa T., Hoffmann S., Eichler W. *et al.* (2004). Inhibition of experimental choroidal neovascularization in rats by an alpha(v)-integrin antagonist. *Curr Eye Res*, 28 : 359-366.
- Zamora D.O., Davies M.H., Planck S.R. *et al.* (2005). Soluble forms of EphrinB2 and EphB4 reduce retinal neovascularization in a model of proliferative retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 46 : 2175-2182.
- Zeidan A., Nordstrom I., Dreja K. *et al.* (2000). Stretch-dependent modulation of contractility and growth in smooth muscle of rat portal vein. *Circ Res*, 87 : 228-234.
- Zhang J. et Hughes S. (2006). Role of the ephrin and Eph receptor tyrosine kinase families in angiogenesis and development of the cardiovascular system. *J Pathol*, 208 : 453-461.
- Zhang S.X., Wang J.J., Gao G. *et al.* (2006). Pigment epithelium-derived factor downregulates vascular endothelial growth factor (VEGF) expression and inhibits VEGF-VEGF receptor 2 binding in diabetic retinopathy. *J Mol Endocrinol*, 37 : 1-12.
- Zhang S.X. et Ma J.X. (2007). Ocular neovascularization : Implication of endogenous angiogenic inhibitors and potential therapy. *Prog Retin Eye Res*, 26 : 1-37.
- Zhou J., Pham L., Zhang N. *et al.* (2005). Neutrophils promote experimental choroidal neovascularization. *Mol Vis*, 11 : 414-424.

Page blanche

GÉNÉTIQUE ET PATHOLOGIE VASCULAIRE OCULAIRE

P. Escher, D. F. Schorderet

GÉNÉRALITÉS SUR LES VEGF ET LEURS RÉCEPTEURS

Une croissance et une perméabilité anormales des vaisseaux sanguins sont des caractéristiques de nombreuses maladies cécitantes, telles que la rétinopathie diabétique, la forme exsudative de la dégénérescence maculaire ou la rétinopathie de la prématurité (Garner, 1994). Les développements de la biologie cellulaire et moléculaire ont permis d'identifier le facteur de croissance VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor*) comme un acteur crucial de l'angiogenèse (Ferrara, 2002). Pour exercer son activité biologique dans la formation des vaisseaux sanguins et lymphatiques, le VEGF se lie à des récepteurs exprimés principalement à la surface de cellules endothéliales (Mukhopadhyay *et al.*, 2004 ; Ng *et al.*, 2006 ; Shibuya et Claesson-Welsh, 2006).

Les VEGF font partie d'une superfamille de facteurs de croissance dite à motif « cysteine knot », caractérisée par huit résidus cystéine conservés (Sun et Davies, 1995). Le génome humain code cinq protéines de cette famille : VEGF (dorénavant dénommé VEGF-A), PlGF (*Placental Growth Factor*), VEGF-B, -C et -D. Ce sont des glycoprotéines sécrétées qui se lient à leurs récepteurs sous la forme d'homodimère. Parmi les récepteurs aux VEGF, on retrouve les récepteurs à activité tyrosine kinase VEGFR-1 (*VEGF Receptor 1*), -2 et -3, les protéines membranaires neuropiline (NRP)-1 et -2, ainsi que des héparan sulfate protéoglycans (Ng *et al.*, 2006 ; Shibuya et Claesson-Welsh, 2006 ; Otrrock *et al.*, 2007). La liaison des VEGF aux VEGFR induit une dimérisation de ces derniers et une élévation des concentrations de calcium intracellulaire. Il s'ensuit des autophosphorylations dans le domaine tyrosine kinase intracellulaire, permettant la transmission du signal. Les différentes combinaisons de liaison entre facteurs de croissance et récepteurs génèrent des réponses biologiques diverses, discutées dans ce chapitre.

FAMILLE DES VEGF

VEGF-A (VEGF)

VEGF-A a été identifié à l'origine pour son effet marqué sur la perméabilité des vaisseaux sanguins et fut dénommé VPF (*Vascular Permeability Factor*) (Dvorak, 2006). C'est le facteur de croissance au potentiel pro-angiogénique le plus important découvert à ce jour (Ferrara, 2002). Il stimule spécifiquement la prolifération des cellules épithéliales et, *in vivo*, l'angiogenèse. Le caractère essentiel des fonctions biologiques de VEGF est démontré par la létalité précoce, entre les jours 11 et 12 du développement embryonnaire, des souris où un allèle du gène *vegfa* a été invalidé (Carmeliet *et al.*, 1996 ; Ferrara *et al.*, 1996). Dans ces embryons, la vasculogenèse et

l'angiogenèse sont fortement perturbées, résultant en de graves malformations cardiovasculaires.

Le gène VEGF-A est composé de huit exons. Par épissage alternatif, trois isoformes sont générées, dénommées selon le nombre d'acides aminés présents VEGF₁₈₉, VEGF₁₆₅ (absence de l'exon 7) et VEGF₁₂₁ (absence des exons 6 et 7) (Houck *et al.*, 1991 ; Tischer *et al.*, 1991) (fig. 9-1). Les différentes isoformes de VEGF ont des propriétés biochimiques spécifiques. Les exons 6 et 7 codent des domaines protéiques basiques qui permettent la liaison à l'héparine et aux héparan sulfates. Ainsi, VEGF₁₈₉ est essentiellement localisé à la surface cellulaire et dans la matrice extracellulaire, régions où les héparan sulfates s'accumulent (Houck *et al.*, 1992 ; Park *et al.*, 1993). VEGF₁₆₅ a une affinité diminuée pour les héparan sulfates et n'est que partiellement séquestré dans ces mêmes régions extracellulaires. Quant à VEGF₁₂₁, ne possédant pas de site de liaison à l'héparine, il diffuse librement. Les isoformes VEGF₁₈₉ et VEGF₁₆₅ pourraient constituer un réservoir de facteurs de croissance relâchés dans le milieu extracellulaire sous l'action de protéases. Par exemple, la protéase plasmine coupe VEGF₁₆₅ et VEGF₁₈₉ pour relâcher le fragment biologiquement actif VEGF₁₁₀ (Key *et al.*, 1996). En effet, toutes ces isoformes de VEGF-A contiennent la région codée par les exons 3 et 4, suffisante et nécessaire pour se lier aux récepteurs VEGFR-1 et VEGFR-2 (De Vries et

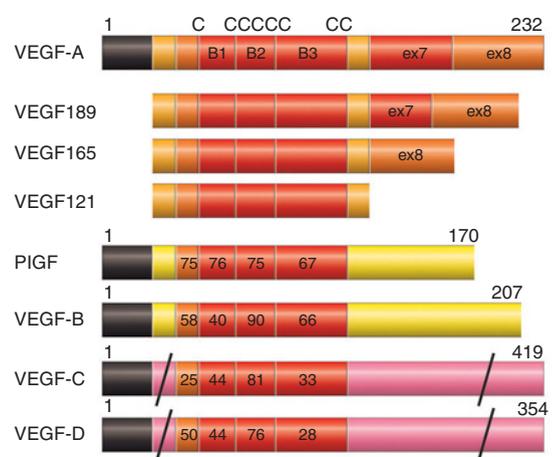


Fig. 9-1 – La famille des VEGF. La séquence signal caractéristique des protéines sécrétées est indiquée en noir et les domaines de liaison aux récepteurs VEGFR, avec huit résidus cystéine (8) conservés, en rouge. Le domaine de liaison forme une structure à trois boucles (B). La conservation des acides aminés dans ces régions est indiquée en pourcentage. Pour VEGF-A, l'épissage alternatif des exons (ex) 6 à 8 est illustré au niveau de la séquence protéique.

al., 1992 ; Terman *et al.*, 1992). Les isoformes VEGF₁₂₁ et VEGF₁₈₉ seules ne suffisent pas à la formation d'un réseau robuste de vaisseaux sanguins (Carmeliet *et al.*, 1999 ; Grunstein *et al.*, 2000 ; Stalmans *et al.*, 2002), mais VEGF₁₆₅ est capable d'induire l'établissement de vaisseaux sanguins fonctionnels, probablement à cause de sa propriété d'être séquestré à la membrane cellulaire et dans la matrice extracellulaire grâce au domaine de liaison à l'héparine, tout en restant partiellement mobile (Grunstein *et al.*, 2000 ; Ishida *et al.*, 2003).

Le stimulus physiologique le plus puissant pour induire la transcription du gène *VEGF-A* est l'hypoxie (Levy *et al.*, 1997). Des études sur le promoteur du gène *VEGF-A* ont permis d'identifier des sites de liaison au facteur de transcription HIF-1 α (*Hypoxia-Inducible Factor 1 α*) (Forsythe *et al.*, 1996).

PIGF et VEGF-B

Parmi les membres de la famille des VEGF, PIGF et VEGF-B ont la plus grande similarité de séquence avec VEGF-A (fig. 9-1). Cependant, l'étude de modèles murins transgéniques suggère que leur activité biologique n'est pas essentielle. En effet, des souris avec une délétion ciblée du gène *Plgf* sont quasiment normales, mis à part une récupération compromise après un infarctus du myocarde ainsi qu'un défaut dans la formation de vaisseaux coronaires collatéraux (Carmeliet *et al.*, 2001). La même observation est faite dans des souris où le gène *Vegf-b* a été inactivé, avec, en plus, un cœur de taille réduite (Bellomo *et al.*, 2000).

L'ARN pré-messager de PIGF subit un épissage alternatif et donne naissance à quatre isoformes, dénommées PIGF-1, -2, -3 et -4 (Maglione *et al.*, 1991 ; Maglione *et al.*, 1993 ; Yang *et al.*, 2003). Seules les formes PIGF-2 et -4 possèdent un motif de liaison à l'héparine. Par épissage alternatif, deux protéines distinctes par leur terminaison carboxyterminale sont produites à partir du gène *Vegf-b* (Olofsson *et al.*, 1996a ; Olofsson *et al.*, 1996b). Seul VEGF-B₁₆₇ contient un domaine de liaison à l'héparine, permettant son attachement à la membrane cellulaire, alors que VEGF-B₁₈₆ peut librement circuler. À la différence de VEGF-A, ni PIGF, ni VEGF-B ne se lient au récepteur VEGFR-2, mais uniquement à VEGFR-1 (Park *et al.*, 1994 ; Olofsson *et al.*, 1998) (cf. *infra*). Cette propriété spécifique est actuellement évaluée comme approche thérapeutique.

VEGF-C et VEGF-D

Ces deux membres de la famille des VEGF sont caractérisés par la présence d'extensions amino- et carboxyterminales (Otrock *et al.*, 2007) (fig. 9-1). Les gènes *VEGF-C* et *VEGF-D* présentent une structure génomique conservée à sept exons, les exons 3 et 4 codant le domaine de liaison aux récepteurs. Alors que les formes natives de VEGF-C et VEGF-D se lient sélectivement à VEGFR-3, les formes tronquées par digestion protéolytique des extensions amino- et carboxyterminales se lient également à VEGFR-2 (Joukov *et al.*, 1997 ; Achen *et al.*, 1998). VEGF-C et -D stimulent la prolifération et la survie de cellules endothéliales, mais leur activité biologique essentielle est la formation des vaisseaux lymphatiques (Karpanen et Makinen, 2006). En effet, des souris avec une délétion ciblée du gène *vegfc* ne montrent aucun développement de vaisseaux lymphatiques à partir des veines embryonnaires et meurent *in utero* (Karkkainen *et al.*, 2004). En présence d'un seul allèle du gène *vegfc*, les souris développent des œdèmes pulmonaires et cutanés.

Autres VEGF

Il existe deux autres membres de la famille VEGF, mais leur importance dans les pathologies humaines est de caractère anecdotique. Tout d'abord, le virus Orf de la famille des *poxviridae*, genre *parapoxvirus*, code différentes isoformes d'une protéine nommée

VEGF-E, possédant environ 20 % d'identité avec le VEGF-A (Lyttle *et al.*, 1994). L'infection virale cause une dermatite pustuleuse, caractérisée par une prolifération et une dilatation des cellules endothéliales du derme. Enfin, VEGF-F, un hétérodimère structuralement apparenté à VEGF₁₆₅, a été récemment identifié dans le venin de vipères. VEGF-E et -F se lient exclusivement à VEGFR-2 (Ogawa *et al.*, 1998 ; Meyer *et al.*, 1999 ; Suto *et al.*, 2005).

RÉCEPTEURS AUX VEGF

VEGFR-1 (Flt-1)

Le gène *VEGFR-1* (*flt-1* chez la souris) code une protéine de 1 338 acides aminés, divisée en trois régions principales : un domaine extracellulaire formé de sept domaines globulaires de type immunoglobuline (*Ig-like domains*), un domaine transmembranaire et une région intracellulaire comportant le domaine tyrosine kinase avec une extension carboxyterminale (Shibuya et Claesson-Welsh, 2006) (fig. 9-2). Par épissage alternatif, une forme tronquée est générée, ne comportant que les six premiers domaines de type immunoglobuline. Cette forme soluble est dénommée sVEGFR-1 (Shibuya *et al.*, 1990). Le site de liaison au ligand couvre le deuxième et le troisième domaine de type immunoglobuline, et les quatre premiers sont nécessaires à la dimérisation du récepteur (Wiesmann *et al.*, 1997).

L'autophosphorylation de résidus tyrosine intracellulaires (Y1169, Y1213, Y1242, Y1327, Y1333) par l'activité tyrosine kinase intrinsèque permet la liaison et l'activation de la phospholipase C et de la phosphatidylinositol-3 kinase (Shibuya et Claesson-Welsh, 2006).

L'activation subséquente de la voie des MAP (*Mitogen-Activated Protein*) kinases régule la prolifération des cellules endothéliales. Cependant, en comparaison avec les autres récepteurs VEGFR, l'activité tyrosine kinase de VEGFR-1 est remarquablement faible. De plus, les fonctions de VEGFR-1 pourraient être différentes pendant le développement embryonnaire et à l'âge adulte. En effet, des souris avec une délétion ciblée du gène *vegfr-1* meurent entre les jours 8,5 et 9 du développement embryonnaire à cause d'une hyperprolifération des cellules endothéliales, accompagnée d'une désorganisation des vaisseaux sanguins (Fong *et al.*, 1995). Ce phénotype suggère que, lors du développement embryonnaire précoce, VEGFR-1 a une activité inhibitrice sur la vasculogénèse. De plus, l'activité tyrosine kinase n'est pas nécessaire à ce stade du développement, vu que des souris où seul le domaine tyrosine kinase a été détruit, développent des vaisseaux sanguins essentiellement normaux (Hiratsuka *et al.*, 1998). L'ancrage de VEGFR-1 dans la membrane cellulaire est cependant essentiel : chez la souris, la délétion des domaines transmembranaire et intracellulaire résulte en une létalité de 50 % des embryons entre les jours 8,5 et 9 du développement embryonnaire à cause d'une désorganisation des vaisseaux sanguins (Hiratsuka *et al.*, 2005). Ces résultats suggèrent aussi que VEGFR-1 est un inhibiteur de l'angiogénèse embryonnaire. Le mécanisme pourrait être une compétition pour la liaison de VEGF-A, VEGFR-1 possédant une très haute affinité pour VEGF-A ($K_d = 10^{-12}$), dix fois plus forte que celle de VEGFR-2. La forme tronquée soluble sVEGFR-1 peut également servir à cette fonction de récepteur « piège » (cf. *infra*). L'activité tyrosine kinase, quant à elle, semble être importante pour la migration correcte des cellules endothéliales et hématopoïétiques (Shibuya, 2001).

VEGFR-2 (KDR)

VEGFR-2, aussi dénommé KDR, est le principal récepteur impliqué dans la vasculogénèse et l'angiogénèse (fig. 9-2). Lorsque le gène *vegfr-2* est inactivé dans des souris, les embryons meurent entre les

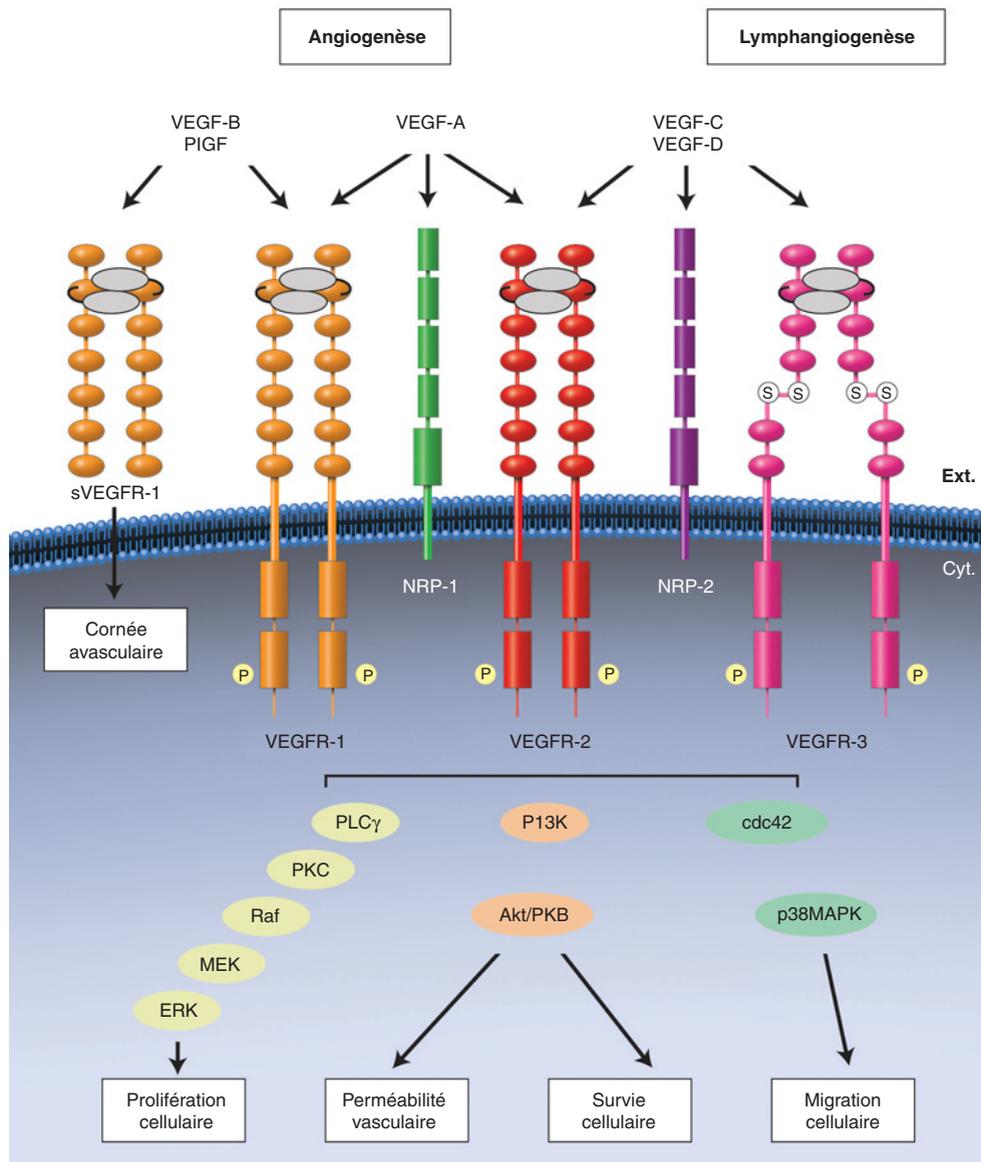


Fig. 9-2 – **Signalisation cellulaire du système VEGF/VEGFR.** Les voies de signalisation sont décrites en détail dans le texte. *cyt.*, cytoplasmique ; *ext.*, matrice extracellulaire.

jours 8,5 et 9 du développement en raison d'une absence de vaisseaux sanguins et d'une forte réduction des cellules hématopoïétiques (Shalaby *et al.*, 1995). Les annexes embryonnaires ne sont pas vascularisées dans ces embryons, suggérant un rôle essentiel dans la survie, le maintien et le développement des cellules souches endothéliales. De plus, l'expression de VEGFR-2 est nécessaire pour une migration correcte des cellules souches endothéliales (Shalaby *et al.*, 1997) Le gène *VEGFR-2* humain code une protéine de 1 356 acides aminés, mais cette chaîne peptidique de 150 kDa est fortement glycosylée pour atteindre 230 kDa avant insertion dans la membrane cellulaire. À l'exception de PlGF et VEGF-B, tous les membres de la famille des VEGF se lient à VEGFR-2 (Otrock *et al.*, 2007). Ce récepteur à activité tyrosine kinase est très similaire à VEGFR-1, le domaine tyrosine kinase étant à 80 % identique. De nombreux résidus tyrosine intracellulaires sont autophosphorylés, notamment Y951, Y1054, Y1175 et Y1214. La phosphorylation en Y951 permet la liaison et la phosphorylation de la protéine adaptatrice TSAd (*T-cell Specific Adapter*) (Matsumoto *et al.*, 2005). Celle-ci va alors interagir avec la tyrosine kinase intracellulaire Src. Il s'ensuit une réorganisation du cytosquelette par la modulation des

filaments d'actine initiant la migration des cellules endothéliales en réponse à VEGF-A. La phospholipase Cγ est activée par l'autophosphorylation du résidu Y1175. Il en résulte l'activation de la voie des MAP kinases par une cascade de phosphorylations passant par la protéine kinase C (PKC), la kinase intracellulaire Raf et la MAP kinase MEK (Ng *et al.*, 2006). La phosphotyrosine Y1175 lie également la molécule adaptatrice Shb qui module l'activité de la phosphatidylinositol-3 kinase (PI3K) et de la protéine kinase Akt, impliqués dans la survie cellulaire (Holmqvist *et al.*, 2004). Lorsque, dans des souris, le résidu Y1175 est muté en phénylalanine, les embryons meurent au jour 9,5 du développement à cause d'une vasculogenèse fortement perturbée (Sakurai *et al.*, 2005). Toutes ces données expérimentales démontrent le rôle essentiel de VEGFR-2 dans la survie, la prolifération et la migration des cellules endothéliales ainsi que dans la vasculogenèse et l'angiogenèse *in vivo*.

VEGFR-3 (Flt-4)

Le récepteur à activité tyrosine kinase VEGFR-3 (Flt-4 chez la souris) est un acteur principal de la lymphangiogenèse, c'est-à-dire la

formation de vaisseaux lymphatiques à partir de vaisseaux veineux (Karpanen et Makinen, 2006). Cette activité spécifique est assurée par la liaison des facteurs de croissance lymphatiques VEGF-C et -D, mais non du facteur pro-angiogénique VEGF-A. La structure générale de VEGFR-3 diffère de celle de VEGFR-1 et VEGFR-2, par le clivage protéolytique de la partie extracellulaire au niveau du cinquième domaine de type immunoglobuline et l'attachement subséquent de la partie clivée au récepteur ancrée dans la membrane cellulaire par des ponts disulfures (fig. 9-2). Le domaine intracellulaire tyrosine kinase est conservé à 80 % comparé à VEGFR-1 et -2. La transduction du signal initiée par VEGFR-3 reste peu étudiée, mais l'autophosphorylation du résidu tyrosine Y1337 permet la liaison des protéines adaptatrices Shc et Grb2, qui vont activer la voie des MAP kinases (Dixelius et al., 2003). Des résultats *in vitro* suggèrent aussi l'existence d'une hétérodimérisation de VEGFR-3 avec VEGFR-2 induisant l'autophosphorylation de résidus tyrosine différents de ceux de l'homodimère VEGFR-3. Lors du développement embryonnaire précoce, VEGFR-3 exerce également une activité biologique dans la formation des vaisseaux sanguins. En effet, des souris avec une délétion ciblée du gène *vegfr-3* meurent au jour 9,5 du développement embryonnaire à cause de défauts dans la formation du plexus vasculaire primaire (Dumont et al., 1998). Aux stades postérieurs du développement et dans les tissus adultes, VEGFR-3 est quasiment exclusivement exprimé dans les cellules endothéliales lymphatiques, plutôt au niveau des capillaires lymphatiques et non des vaisseaux collecteurs.

En accord avec une fonction essentielle de VEGFR-3 dans la prolifération et la survie des cellules endothéliales lymphatiques ainsi que dans le maintien des vaisseaux lymphatiques, la maladie de Milroy, une forme congénitale d'œdème lymphatique à transmission autosomique dominante, est causée par des mutations du domaine tyrosine kinase de VEGFR-3 (Irrthum et al., 2000 ; Karkkainen et al., 2000).

Neuropilines

Les neuropilines (NRP) sont des glycoprotéines transmembranaires de type I avec cinq domaines extracellulaires et une courte région intracellulaire d'environ 40 acides aminés sans activité apparente pour la transduction du signal. Les domaines extracellulaires a1/a2 de type CUB (motif de 110 acides aminés avec quatre cystéines conservées, semblable au domaine de type immunoglobuline) ainsi que b1/b2, de type facteur V/VIII, contiennent les sites de liaison aux ligands, tandis que le domaine c de type MAM (motif de 170 acides aminés avec quatre cystéines conservées) est nécessaire à la dimérisation. Les NRP ont été décrites à l'origine pour leur rôle dans le développement du système nerveux. En effet, les NRP sont des récepteurs pour les sémaphorines/collapsines, une famille de protéines sécrétées ou transmembranaires, constituant des signaux répulsifs essentiels pour guider correctement la projection axonale (Eichmann et al., 2005). Ensuite, il a été montré que NRP-1 lie VEGF-A, -B et PlGF et que NRP-2 lie VEGF-A, -C et PlGF (Soker et al., 1998 ; Shibuya et Claesson-Welsh, 2006). Dans le système vasculaire, NRP-1 est exprimé principalement sur les cellules endothéliales artérielles et NRP-2 sur les cellules endothéliales veineuses et lymphatiques (Herzog et al., 2001). Cette distribution tissulaire a suggéré que NRP-1 est un corécepteur pour VEGFR-1 et -2, alors que NRP-2 l'est pour VEGFR-2 et -3. En accord avec cette hypothèse, les souris avec une délétion ciblée de *nrp-1* meurent au jour 14 du développement embryonnaire, présentant des malformations aortiques et une vascularisation corticale incomplète (Kawasaki et al., 1999). Par ailleurs, les souris avec une délétion du gène *nrp-2* sont viables, avec un système cardiovasculaire quasiment normal, mais elles présentent une réduction dramatique, voire une absence de capillaires et de vaisseaux lymphatiques fins dans tous les tissus (Yuan et al., 2002).

La signalisation initiée par les neuropilines reste obscure, mais des études montrent une dualité de ces récepteurs dans l'angiogenèse et la lymphangiogenèse, la liaison aux VEGF activant ces processus, mais la liaison à la sémaphorine 3F les inhibant.

Héparan sulfate protéoglycans (HSPG)

Les héparan sulfate protéoglycans sont des protéines liées covalamment à des chaînes du glycosaminoglycan héparan sulfate. Les HSPG sont présents en abondance à la surface cellulaire et dans la matrice extracellulaire (Bernfield et al., 1999). Les VEGF contenant un motif de liaison à l'héparine peuvent se lier avec une affinité faible aux HSPG. Notamment, VEGF₁₆₅ peut se lier à glypican-1, un HSPG exprimé par les cellules endothéliales (Gengrinovitch et al., 1999). Non seulement glypican-1 peut alors fonctionner comme chaperonne, en préservant l'activité biologique des VEGF en milieu oxydatif, mais cette liaison module aussi l'affinité des VEGF à leurs récepteurs VEGFR-1 et -2. D'une manière générale, les isoformes des VEGF associées aux HSPG pourraient constituer un réservoir de facteurs de croissance facilement mobilisables sous une forme active dans le milieu extracellulaire, et ce sans recourir à la transcription des gènes (Ng et al., 2006).

VEGF/VEGFR DANS L'ŒIL

VEGF LORS DU DÉVELOPPEMENT OCULAIRE

Lors du développement de l'œil, ce sont les VEGF produits par les astrocytes de la rétine qui déterminent la vascularisation de la rétine (Uemura et al., 2006). Ces astrocytes pénètrent la rétine depuis le nerf optique et établissent un réseau délicat de cellules s'étalant vers la périphérie. Puis, les cellules endothéliales vasculaires migrent le long du réseau astrocytaire préétabli. Les astrocytes remplissent donc un rôle essentiel, et il y a absence de vasculature rétinienne chez les espèces de vertébrés n'ayant pas d'astrocytes rétiens (Schnitzer, 1988).

VEGF₁₆₅ DANS LA PATHOLOGIE PROLIFÉRANTE NÉOVASCULAIRE

Un lien direct entre l'abondance de VEGF-A et la stimulation de la néovascularisation a été observé aussi bien chez des patients que dans des modèles expérimentaux de néovascularisation rétinienne, choroïdienne, irienne et cornéenne (Adamis et al., 1994 ; Aiello et al., 1994 ; Pierce et al., 1995 ; Amano et al., 1998). Lorsque VEGF-A est sélectivement inhibé dans ces modèles, l'angiogenèse est supprimée. À l'inverse, si VEGF-A est surexprimé, une néovascularisation caractéristique des syndromes proliférants néovasculaires intraoculaires, tels que la rétinopathie diabétique, la rétinopathie de la prématurité et la forme exsudative de la dégénérescence maculaire liée à l'âge, est observée (Ferrara, 2002 ; Ng et al., 2006). Dans toutes ces pathologies, VEGF-A cause non seulement une néovascularisation proliférante, mais encore une hyperperméabilité des vaisseaux sanguins et des hémorragies intravitréennes, aboutissant finalement à la cécité. VEGF-A est donc le facteur de croissance nécessaire et suffisant à la néovascularisation observée dans ces diverses pathologies oculaires.

Dans l'œil sain, le VEGF₁₆₅ sécrété par l'épithélium pigmentaire est nécessaire à la fonction des capillaires choroïdiens, mais non à la formation des vaisseaux rétiens (Grunstein et al., 2000 ; Stalmans et al., 2002 ; Ishida et al., 2003). C'est VEGF₁₆₅ qui a le plus fort potentiel de perméabiliser les vaisseaux sanguins et de détruire la barrière hémato-rétinienne, les dommages vasculaires pouvant être significativement réduits par l'inhibition spécifique de cette isoforme.

De plus, VEGF₁₆₅ semble également stimuler la réponse inflammatoire et la migration chimiotactique des globules blancs dans les vaisseaux endommagés, amplifiant encore le phénomène de néovascularisation. D'après ces données, il apparaît que VEGF₁₆₅ est le facteur de croissance de la famille des VEGF avec le plus grand effet pathogène dans l'œil. Conséquemment, les approches thérapeutiques ciblées sur cette isoforme sont les plus prometteuses dans le traitement des maladies de l'angiogenèse oculaire (Gragoudas et al., 2004).

Récemment, une famille particulière d'isoformes du VEGF a été mise en évidence, les VEGF_{xxx}b (Bates et al., 2002). Par épissage alternatif en 5' de l'ARN pré-messager, un exon 9 est inclus en dernière position à la place de l'exon 8 des isoformes standards. Les autres événements d'épissage alternatif en amont existent pour cette série b puisque des isoformes VEGF₁₆₅b, VEGF₁₂₁b, VEGF₁₄₅b et VEGF₁₈₉b ont été identifiées dans le cristallin physiologique, la sclère, la rétine, l'iris et le vitré (Perrin et al., 2005) — d'où la dénomination générale VEGF_{xxx}b. Les VEGF_{xxx}b portent une séquence protéique carboxyterminale différente des VEGF : il s'avère que cette modification altère la liaison du VEGF aux héparan sulfates et à la neuropiline. *In vivo*, dans un modèle de néovascularisation cornéenne chez le lapin, le VEGF₁₆₅b n'est pas angiogénique et inhibe l'angiogenèse induite par le VEGF₁₆₅ (Woolard et al. 2004).

PLGF ET VEGFR-1 DANS LA RÉTINOPATHIE DE LA PRÉMATURITÉ

Parmi les pathologies oculaires néovasculaires, la rétinopathie de la prématurité présente la particularité de passer par deux stades cliniques (Keshet, 2003). Tout d'abord, l'inhibition de l'expression de VEGF-A dans le stade hyperoxique dû à l'apport extérieur d'oxygène, cause une régression des vaisseaux sanguins rétinien, compromettant l'irrigation rétinienne. Ensuite, lorsque le nouveau-né commence à respirer de son propre chef, il y a une néovascularisation compensatoire néfaste, causée par l'induction de VEGF-A dans ces vaisseaux rétinien ischémiques. Les vaisseaux sanguins nouvellement formés sont hyperperméables et croissent de manière incontrôlée à travers la membrane limitante interne vers le corps vitré, causant finalement la perte de la vue par décollement de la rétine (Alon et al., 1995). Chez la souris, seul VEGFR-1 est exprimé dans les vaisseaux de rétines néonatales, et l'administration de PIGF, un ligand spécifique de VEGFR-1, prévient la régression des vaisseaux dans un modèle de rétinopathie de la prématurité (Shih et al., 2003). Il reste à élucider si les mécanismes sont similaires chez l'homme, et si l'application de ligands spécifiques est une approche thérapeutique pour d'autres pathologies néovasculaires.

VEGFR-1 DANS LA CORNÉE

Pour assurer une vision optimale, il est absolument nécessaire que la cornée n'ait pas de vaisseaux sanguins. Pendant longtemps, cette absence de vascularisation restait inexplicable, d'autant plus que le VEGF-A pro-angiogénique est exprimé dans la cornée et que celle-ci se trouve à proximité des tissus conjonctifs fortement vascularisés. Ce n'est que très récemment que les mécanismes moléculaires précis ont été découverts (Ambati et al., 2006). Ainsi, le récepteur VEGFR-1 est spécifiquement exprimé dans la cornée sous sa forme soluble, sVEGFR-1, et non sous sa forme transmembranaire. Le sVEGFR-1 agit comme récepteur « piège » pour le VEGF-A exprimé dans la cornée. La suppression, génétique ou biochimique, de sVEGFR-1 dans les cornées de souris résulte en une rapide vascularisation cornéenne. Chez l'homme, des patients atteints d'aniridie, due à des mutations dans le gène homéotique PAX6, présentent également une cornée vascularisée. En accord avec le rôle crucial de sVEGFR-1 dans l'absence de vascularisation cornéenne, ces cornées n'expriment pas ce récepteur soluble. À titre anecdotique, il est intéressant de noter que le lamantin de Floride (*Trichechus manatus latirostris*), un mammifère marin de l'ordre des Siréniens, est le seul animal connu qui ait des cornées uniformément vascularisées et que, justement, il n'exprime pas de sVEGFR-1.

MALADIES GÉNÉTIQUES DE L'ANGIOGÈNE OCULAIRE

En plus des effets pathophysiologiques sur l'angiogenèse oculaire directement liés au système VEGF/VEGFR, il existe plusieurs maladies oculaires génétiques se manifestant par une vasculogenèse ou une angiogenèse anormale (tableau 9-1, fig. 9-3).

Tableau 9.1

Localisations chromosomiques des gènes impliqués dans l'angiogenèse oculaire. Les numéros OMIM (*Online Mendelian Inheritance in Man*) se réfèrent à la banque de données des maladies génétiques^a. Les numéros OMIM précédés d'un dièse indiquent que les mutations dans le gène mentionné sont causales pour la maladie.

| Gène | Localisation | Pathologie | OMIM |
|------------------|--------------|--|--------------------|
| <i>ALK-1</i> | 12q11-14 | Syndrome d'Osler-Rendu-Weber, type II | #600376 |
| <i>Col18A1</i> | 21q22.3 | Syndrome de Knolbloch | #267750 |
| <i>Endogline</i> | 9q34.1 | Syndrome d'Osler-Rendu-Weber, type I | #187300 |
| <i>Fzd4</i> | 11q14-21 | Vitréorétinopathie exsudative familiale, type I | #133780 |
| <i>Lrp5</i> | 11q13.4 | Vitréorétinopathie exsudative familiale, type IV | #601813 |
| <i>NDP</i> | Xp11.4 | Vitréorétinopathie exsudative familiale, type II | #305390 |
| | | Maladie de Norrie | #310600 |
| | | Maladie de Coats | 300216 |
| <i>NRP-1</i> | 10p11.22 | | |
| <i>NRP-2</i> | 2q33.3 | | |
| <i>PAX6</i> | 11p13 | Kératite héréditaire Aniridie, type II | #148190 #106210 |
| <i>PIGF</i> | 14q24 | | |
| <i>TIMP3</i> | 22q12.1-13.2 | Dystrophie de Sorsby | #136900 |
| <i>VEGF-A</i> | 6q23.1 | | |
| <i>VEGF-B</i> | 11q13 | | |
| <i>VEGF-C</i> | 4q34 | | |
| <i>VEGF-D</i> | Xp22.2 | | |
| <i>VEGFR-1</i> | 13q12.2-3 | | |
| <i>VEGFR-2</i> | 4q12 | | |
| <i>VEGFR-3</i> | 5q35.3 | Maladie de Milroy | #153100 |
| <i>VHL</i> | 3p25-26 | Maladie de von Hippel-Lindau | #193300 |

a. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?db=OMIM>.

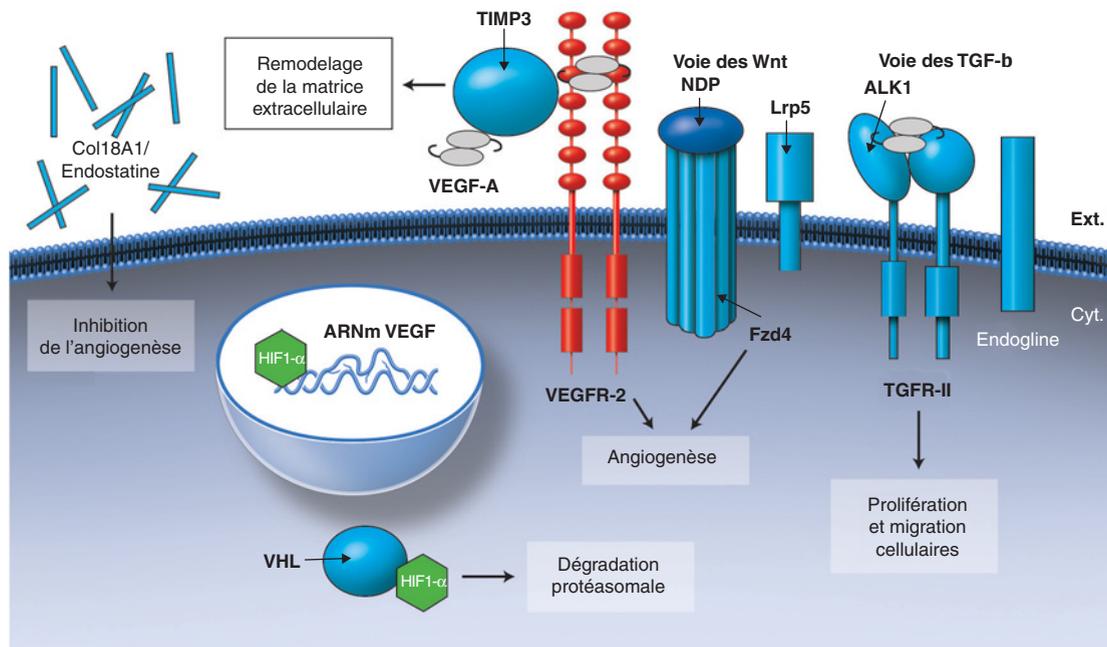


Fig. 9-3 – **Pathologies héréditaires de l'angiogenèse oculaire.** En bleu sont représentées les protéines mutées chez des patients affectés de maladies discutées dans le texte. *cyt.*, cytoplasmique ; *ext.*, matrice extracellulaire.

MALADIE DE VON HIPPEL-LINDAU

La maladie de von Hippel-Lindau illustre au niveau oculaire le lien direct entre VEGF et l'angiogenèse tumorale. Cette affection à transmission dominante autosomique — dénommée aussi angiomatose cérébello-rétinienne — est caractérisée par des hémangioblastomes du système nerveux central et de la rétine, des tumeurs du sac endolymphatique, des phéochromocytomes et des kystes tumoraux du rein et du pancréas (Richard *et al.*, 2007). Elle touche environ une personne sur 36 000 à 40 000. Les manifestations cliniques apparaissent habituellement entre dix-huit et trente ans, avec une pénétrance complète à l'âge de soixante ans. La maladie de von Hippel-Lindau est due à des mutations dans le gène suppresseur de tumeurs *VHL* (Von Hippel-Lindau) (Latif *et al.*, 1993). En présence d'oxygène, la protéine *VHL* est essentielle pour associer le facteur de transcription *HIF1- α* à une E3 ubiquitine ligase afin d'être dégradé dans le protéasome (Ivan *et al.*, 2001 ; Jaakkola *et al.*, 2001 ; Hon *et al.*, 2002). Si l'activité biologique de *VHL* est entravée par des mutations, alors *HIF1- α* peut s'accumuler dans le noyau de cellules endothéliales et activer la transcription du gène *VEGF* de manière incontrôlée, notamment en conditions normoxiques (Iliopoulos *et al.*, 1996). La production anormalement élevée de *VEGF* est à l'origine de la prolifération caractéristique des hémangioblastomes. À l'inverse, une surexpression de *VHL* par vecteurs adénoviraux inhibe l'angiogenèse rétinienne et irienne dans un modèle animal d'ischémie rétinienne (Akiyama *et al.*, 2004).

L'hémangioblastome rétinien est habituellement traité par cryothérapie et par photocoagulation au laser (Richard *et al.*, 2007).

DYSTROPHIE DE SORSBY

La dystrophie de Sorsby est une dégénérescence maculaire à transmission dominante autosomique due à des mutations dans le gène *TIMP3* (*Tissue Inhibitor of Metalloproteinase 3*) (Sorsby *et al.*, 1949 ; Weber *et al.*, 1994). Cette maladie se manifeste par des

lésions maculaires, tout d'abord des œdèmes, puis des exsudations et, enfin, des hémorragies. La lésion se propage peu à peu vers la périphérie et s'accompagne d'une atrophie de la choriocapillaire, une hyperplasie du pigment épithélial et une néovascularisation choroïdienne. Au niveau histologique, on observe des dépôts lipidiques de type drusen souple sur la partie interne de la membrane de Bruch. Avec l'avancée de la maladie, ces dépôts sont observés sur tout le fundus. Ceci constitue donc une barrière pour l'approvisionnement des photorécepteurs depuis leur support nutritif qu'est la choroïde. En cas de rupture, des vaisseaux sanguins nouvellement formés peuvent progresser depuis la choriocapillaire vers l'épithélium pigmentaire. Cette maladie présente donc des similitudes cliniques avec la dégénérescence maculaire liée à l'âge, mais se déclare habituellement entre la troisième et la quatrième décennie. *TIMP3* est un inhibiteur endogène de l'activité protéolytique des métalloprotéinases de la matrice, une famille d'endopeptidases de la matrice extracellulaire dépendantes de zinc (Apte *et al.*, 1994). C'est donc une protéine importante pour la formation, le maintien et la dégradation de la matrice extracellulaire. Les dépôts lipidiques observés pourraient être dus à un déséquilibre entre la formation et la dégradation des composantes de la membrane de Bruch avec, en parallèle, une perte du caractère anti-angiogénique de cette lame et une susceptibilité accrue à la néovascularisation choroïdienne (Anand-Apte *et al.*, 1997). Mais *TIMP3* peut aussi interférer directement avec l'activité biologique de *VEGF-A* en bloquant sa liaison à *VEGFR-2* : la migration de cellules endothéliales stimulée par *VEGF-A* est alors inhibée (Qi *et al.*, 2003). Il reste cependant à élucider pourquoi une perturbation de l'interaction fonctionnelle de deux protéines ubiquitaires, *VEGF-A* et *TIMP3*, a un effet limité à l'œil.

VITRÉORÉTINOPATHIE EXSUDATIVE FAMILIALE

La vitréorétinopathie exsudative familiale est caractérisée par un arrêt prématuré de la vascularisation de la rétine périphérique

(Criswick et Schepens, 1969). La forme typique associe une large zone de rétine avasculaire en périphérie temporale, des anastomoses artérioveineuses et des proliférations néovasculaires en bordure de l'ischémie, une masse fibrovasculaire temporale périphérique et une configuration particulière des vaisseaux rétinien qui sont étirés vers la périphérie temporale et qui forment un angle aigu en sortant de la papille (Gaudric et al., 1982). Alors que des formes asymptomatiques sont fréquentes, des complications graves peuvent apparaître dès la petite enfance ou se développer dans les deux premières décennies de la vie, notamment des hémorragies intravitréennes, des exsudations lipidiques intrarétiniennes, des œdèmes et ectopies maculaires, une rétraction du vitré entraînant la formation d'un pli rétinien tendu de la papille à la périphérie temporale et le décollement de la rétine (Gaudric et al., 1982).

L'analyse génétique des familles affectées a permis d'identifier l'importance d'une voie de signalisation différente de VEGF/VEGFR dans l'angiogenèse, celle des Wnt (« Wint »). Les Wnt sont des protéines sécrétées se liant à des récepteurs à sept domaines transmembranaires de la famille des GPCR (*G-protein coupled receptors*) (Gordon et Nusse, 2006). Leur signalisation est importante dans le développement embryonnaire précoce et dans la formation de tumeurs. Des défauts dans l'angiogenèse avaient notamment été observés dans des modèles transgéniques murins de Wnt-2 et Wnt-5a. En accord avec un rôle des Wnt dans l'angiogenèse rétinienne, une partie des vitréorétinopathies exsudatives familiales à transmission dominante autosomique est due à des mutations du gène *FZD4* (*frizzled-4*) et du gène *LRP5* (*Low density lipoprotein Receptor-related Protein 5*), respectivement un récepteur et un corécepteur pour les ligands Wnt. Les mutations de *FZD4* recensées dans les familles touchées résultent en un récepteur défectueux, incapable d'activer au niveau intracellulaire la protéine kinase C et la protéine kinase CAMKII (*calcium/calmodulin-dependent protein kinase II*) (Robitaille et al., 2002). Il est intéressant de noter que les mutations dans le gène du corécepteur *LRP5* sont présentes dans des familles à transmission aussi bien dominante que récessive (Jiao et al., 2004 ; Toomes et al., 2004). Enfin, les vitréorétinopathies exsudatives familiales liées au chromosome X sont dues à des mutations du gène *Norrin*, codant la protéine NDP (*Norrie Disease Protein*), également présentes chez les patients atteints de la maladie de Norrie (cf. *infra*) (Chen et al., 1993). NDP est une protéine sécrétée similaire aux facteurs de croissance à motif « cysteine knot » tels que les VEGF (Meitingner et al., 1993). Elle est un ligand atypique, mais spécifique, du récepteur *FZD4* (Xu et al., 2004). À l'instar des ligands Wnt, NDP induit ainsi une signalisation dépendante de *FZD4*/*LRP*.

MALADIE DE NORRIE

La maladie de Norrie est une affection héréditaire liée au chromosome X, n'atteignant donc que des garçons (Norrie, 1933 ; Andersen et Warburg, 1961). Dès les premières semaines de vie apparaît une leucocorie bilatérale due à une masse blanc jaunâtre rétrocrystallienne de rétine immature, avec quelques vaisseaux à sa surface et des procès ciliaires étirés (Wu et al., 2007). Le pseudogliome peut rapidement causer la cécité par atrophie bulbaire. Comme pour les vitréorétinopathies exsudatives familiales liées au chromosome X, la maladie de Norrie est due à des mutations de *NDP* (Berger et al., 1992 ; Meindl et al., 1992) (cf. *supra*). Cependant, même si les phénotypes oculaires présentent des similitudes, la maladie de Norrie s'accompagne fréquemment d'un retard psychomoteur et de nombreuses anomalies systémiques (cardiaques, pulmonaires, squelettiques, urogénitales et gastro-intestinales) (Wu et al., 2007). En accord avec une fonction importante de *NDP*/*FZD4* dans la vascularisation de l'œil et de l'oreille (Xu et al., 2004), une surdité de

perception bilatérale est constatée chez un tiers des patients vers l'âge de vingt à trente ans. Enfin, il reste à déterminer en détail la relation entre la localisation des mutations dans le gène *Norrin* et les différents phénotypes cliniques associés (Meindl et al., 1995 ; Torrente et al., 1997 ; Walker et al., 1997).

MALADIE DE COATS

Cette maladie sporadique — également dénommée télangiectasie rétinienne ou anévrysme miliaire de Leber — affecte quasi exclusivement des garçons (Coats, 1908 ; Leber, 1912). Elle est caractérisée par une vascularisation incomplète de la rétine et une hyperperméabilité des vaisseaux rétinien. L'accumulation progressive de dépôts lipidiques intra- et sous-rétiniens peut entraîner un décollement exsudatif de la rétine (Gastaud, 2001). Il est intéressant de noter qu'une mutation somatique du gène *Norrin*, spécifiquement présente dans la rétine, peut également causer la maladie de Coats (Black et al., 1999). Ceci souligne encore le caractère essentiel du facteur de croissance NDP dans le développement d'une vascularisation rétinienne normale.

SYNDROME D'OSLER-RENDU-WEBER

Les complications oculaires sont très rares dans cette télangiectasie hémorragique familiale à transmission dominante autosomique. Les symptômes les plus fréquents sont des télangiectasies cutanées et une anémie hypochrome (Haithema et al., 1996). Des malformations des vaisseaux rétinien et des télangiectasies conjonctivales, pouvant se manifester par des larmes sanguinolentes, ont néanmoins été observées chez certains patients (Brant et al., 1989). L'incidence de cette maladie est élevée en France (au minimum un pour 10 000), avec des foyers importants dans le Jura, l'Ain et les Deux-Sèvres (au-dessus d'un pour 2 500) (Lesca et al., 2004).

La télangiectasie hémorragique familiale de type 1 est causée par des mutations du gène *Endogline*, qui code un corécepteur accessoire de type III pour les facteurs de croissance TGFβ (McAllister et al., 1994).

La télangiectasie hémorragique familiale de type 2 est causée par des mutations du gène *ALK1* (*Activin receptor-Like Kinase 1*), qui code un corécepteur de type I pour les facteurs de croissance TGFβ (Berg et al., 1997). À ce jour et à notre connaissance, aucune complication oculaire n'a été rapportée chez des patients avec des mutations dans *ALK1*.

Les facteurs de croissance TGFβ s'associent à la fois à un corécepteur de type II, tel que le TGFR-II, et un corécepteur de type I, tel qu'*ALK1* ou *ALK5*. Selon le type de corécepteur de type I recruté, les effets biologiques du TGFβ sur les cellules endothéliales sont différents : prolifération et migration via *ALK1*, inhibition de la prolifération via *ALK5* (Bobik, 2006). Le corécepteur accessoire endogline s'est avéré nécessaire à l'équilibre entre ces deux voies de signalisation : un défaut de son expression favorise la voie *ALK1* et la prolifération cellulaire (Lebrin et al.).

KÉRATITE HÉRÉDITAIRE

La kératite héréditaire se caractérise par une opacification et une vascularisation cornéenne, souvent associée à une hypoplasie de la macula (Kivlin et al., 1986). C'est une affection à transmission dominante autosomique, due à des mutations du gène homéotique *PAX6* (Mirzayans et al., 1995). Des mutations dans *PAX6* sont également responsables de l'aniridie ; la présence d'anomalies de l'iris dans certains cas familiaux de kératite suggère que celle-ci

pourrait être une forme d'aniridie (Jordan *et al.*, 1992 ; Pearce *et al.*, 1995). Des souris avec une délétion ciblée d'un allèle *Pax6* montrent également une vascularisation cornéenne, due à l'absence du récepteur à VEGF soluble, sVEGFR-1 (Ambati *et al.*, 2006). Cependant, les mécanismes moléculaires d'une régulation de l'angiogenèse par *PAX6* restent à être découverts.

SYNDROME DE KNOBLOCH

Cette affection à transmission récessive autosomique est caractérisée par une forte myopie et une dégénérescence vitréorétinienne entraînant un décollement de la rétine (Knobloch et Layer, 1971 ; Passos-Bueno *et al.*, 1994). Elle n'est donc pas une affection de l'angiogenèse oculaire à proprement parler, mais résulte des conséquences au niveau oculaire d'une migration aberrante des cellules

endothéliales. En effet, ce sont des mutations dans le gène *COL18A1* (collagène, type XVIII, chaîne α_1) qui causent ce syndrome (Sertie *et al.*, 2000). Or, un fragment carboxyterminal du *COL18A1*, dénommé endostatine, a été identifié comme inhibiteur de l'angiogenèse, bloquant la prolifération des cellules endothéliales (O'Reilly *et al.*, 1997). L'endostatine est localisée dans les membranes basales et matrices extracellulaires, où elle se lie aux héparan sulfate protéoglycans glypican-1 et -4 (Karumanchi *et al.*, 2001). Au niveau oculaire, l'endostatine est un facteur important pour la régression postnatale des vaisseaux sanguins à la limite de la rétine et du corps vitré, et le *COL18A1* attache les fibres de collagène du corps vitré à la membrane limitante interne (Fukai *et al.*, 2002). Ces deux activités biologiques peuvent expliquer la forte myopie, la dégénérescence vitréorétinienne et le décollement de la rétine observée chez les patients atteints du syndrome de Knobloch.

À RETENIR

- ✓ Le facteur de croissance VEGF est l'acteur principal de l'angiogenèse. En se liant à ses récepteurs, il régule la prolifération, la migration et la survie des cellules endothéliales vasculaires. Il est donc indispensable à la formation des vaisseaux sanguins, aussi bien dans la rétine que dans la choroïde.
- ✓ L'existence de cinq membres dans la famille des VEGF et la présence de trois récepteurs majeurs, contribuent à une régulation complexe des différents aspects de l'angiogenèse lors du développement embryonnaire et à l'âge adulte.
- ✓ Une activité anormalement élevée de VEGF est constatée dans toutes les pathologies de néovascularisation oculaire. Notamment, des formes familiales de pathologies oculaires, telles que la maladie de von Hippel-Lindau et la dystrophie de Sorsby, sont associées à des mutations dans des gènes impliqués dans la voie des VEGF.
- ✓ En plus de cette voie de signalisation, il existe des pathologies héréditaires impliquant des voies de signalisation accessoires de l'angiogenèse, par exemple la voie des Wnt et celle de TGF β .

BIBLIOGRAPHIE

- Achen M.G., Jeltsch M., Kukk E. *et al.* (1998). Vascular endothelial growth factor D (VEGF-D) is a ligand for the tyrosine kinases VEGF receptor 2 (Flk1) and VEGF receptor 3 (Flt4). *Proc Natl Acad Sci USA*, 95 : 548-553.
- Adamis A.P., Miller J.W., Bernal M.T. *et al.* (1994). Increased vascular endothelial growth factor levels in the vitreous of eyes with proliferative diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol*, 118 : 445-450.
- Aiello L.P., Avery R.L., Arrigg P.G. *et al.* (1994). Vascular endothelial growth factor in ocular fluid of patients with diabetic retinopathy and other retinal disorders. *N Engl J Med*, 331 : 1480-1487.
- Akiyama H., Tanaka T., Itakura H. *et al.* (2004). Inhibition of ocular angiogenesis by an adenovirus carrying the human von Hippel-Lindau tumor-suppressor gene in vivo. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 45 : 1289-1296.
- Alon T., Hemo I., Itin A. *et al.* (1995). Vascular endothelial growth factor acts as a survival factor for newly formed retinal vessels and has implications for retinopathy of prematurity. *Nat Med*, 1 : 1024-1028.
- Amano S., Rohan R., Kuroki M. *et al.* (1998). Requirement for vascular endothelial growth factor in wound- and inflammation-related corneal neovascularization. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 39 : 18-22.
- Ambati B.K., Nozaki M., Singh N. *et al.* (2006). Corneal avascularity is due to soluble VEGF receptor-1. *Nature*, 443 : 993-997.
- Anand-Apte B., Pepper M.S., Voest E. *et al.* (1997). Inhibition of angiogenesis by tissue inhibitor of metalloproteinase-3. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 38 : 817-823.
- Andersen S.R. et Warburg M. (1961). Norrie's disease : congenital bilateral pseudotumor of the retina with recessive X-chromosomal inheritance ; preliminary report. *Arch Ophthalmol*, 66 : 614-618.
- Apte S.S., Mattei M.G. et Olsen B.R. (1994). Cloning of the cDNA encoding human tissue inhibitor of metalloproteinases-3 (TIMP-3) and mapping of the TIMP3 gene to chromosome 22. *Genomics*, 19 : 86-90.
- Bates D.O., Cui T.G., Doughty J.M. *et al.* (2002). VEGF165b, an inhibitory splice variant of vascular endothelial growth factor, is down-regulated in renal cell carcinoma. *Cancer Res*, 62 : 4123-31.
- Bellomo D., Headrick J.P., Silins G.U. *et al.* (2000). Mice lacking the vascular endothelial growth factor-B gene (Vegfb) have smaller hearts, dysfunctional coronary vasculature, and impaired recovery from cardiac ischemia. *Circ Res*, 86 : E29-35.
- Berg J.N., Gallione C.J., Stenzel T.T. *et al.* (1997). The activin receptor-like kinase 1 gene : genomic structure and mutations in hereditary hemorrhagic telangiectasia type 2. *Am J Hum Genet*, 61 : 60-67.
- Berger W., Van de Pol D., Warburg M. *et al.* (1992). Mutations in the candidate gene for Norrie disease. *Hum Mol Genet*, 1 : 461-465.
- Bernfield M., Gotte M., Park P.W. *et al.* (1999). Functions of cell surface heparan sulfate proteoglycans. *Annu Rev Biochem*, 68 : 729-777.
- Black G.C., Perveen R., Bonshok R. *et al.* (1999). Coats' disease of the retina (unilateral retinal telangiectasis) caused by somatic mutation in the NDP gene : a role for norrin in retinal angiogenesis. *Hum Mol Genet*, 8 : 2031-2035.
- Bobik A. (2006). Transforming growth factor-betas and vascular disorders. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 26 : 1712-1720.
- Brant A.M., Schachat A.P. et White R.I. (1989). Ocular manifestations in hereditary hemorrhagic telangiectasia (Rendu-Osler-Weber disease). *Am J Ophthalmol*, 107 : 642-646.
- Carmeliet P., Ferreira V., Breier G. *et al.* (1996). Abnormal blood vessel development and lethality in embryos lacking a single VEGF allele. *Nature*, 380 : 435-439.
- Carmeliet P., Ng Y.S., Nuyens D. *et al.* (1999). Impaired myocardial angiogenesis and ischemic cardiomyopathy in mice lacking the vascular endothelial growth factor isoforms VEGF164 and VEGF188. *Nat Med*, 5 : 495-502.
- Carmeliet P., Moons L., Luttun A. *et al.* (2001). Synergism between vascular endothelial growth factor and placental growth factor contributes to angiogenesis and plasma extravasation in pathological conditions. *Nat Med*, 7 : 575-583.
- Chen Z.Y., Battinelli E.M., Fielder A. *et al.* (1993). A mutation in the Norrie disease gene (NDP) associated with X-linked familial exudative vitreoretinopathy. *Nat Genet*, 5 : 180-183.
- Coats G. (1908). Forms of retinal diseases with massive exudation. *Roy Lond Ophthal Hosp Rep*, 17.
- Criswick V.G. et Schepens C.L. (1969). Familial exudative vitreoretinopathy. *Am J Ophthalmol*, 68 : 578-594.
- De Vries C., Escobedo J.A., Ueno H. *et al.* (1992). The fms-like tyrosine kinase, a receptor for vascular endothelial growth factor. *Science*, 255 : 989-991.
- Dixelius J., Makinen T., Wirzenius M. *et al.* (2003). Ligand-induced vascular endothelial growth factor receptor-3 (VEGFR-3) heterodimerization with VEGFR-2 in primary lymphatic endothelial cells regulates tyrosine phosphorylation sites. *J Biol Chem*, 278 : 40973-40979.
- Dumont D.J., Jussila L., Taipale J. *et al.* (1998). Cardiovascular failure in mouse embryos deficient in VEGF receptor-3. *Science*, 282 : 946-949.
- Dvorak H.F. (2006). Discovery of vascular permeability factor (VPF). *Exp Cell Res*, 312 : 522-526.
- Eichmann A., Makinen T. et Alitalo K. (2005). Neural guidance molecules regulate vascular remodeling and vessel navigation. *Genes Dev*, 19 : 1013-1021.

- Ferrara N., Carver-Moore K., Chen H. *et al.* (1996). Heterozygous embryonic lethality induced by targeted inactivation of the VEGF gene. *Nature*, 380 : 439-442.
- Ferrara N. (2002). VEGF and the quest for tumour angiogenesis factors. *Nat Rev Cancer*, 2 : 795-803.
- Fong G.H., Rossant J., Gertsenstein M. *et al.* (1995). Role of the Flt-1 receptor tyrosine kinase in regulating the assembly of vascular endothelium. *Nature*, 376 : 66-70.
- Forsythe J.A., Jiang B.H., Iyer N.V. *et al.* (1996). Activation of vascular endothelial growth factor gene transcription by hypoxia-inducible factor 1. *Mol Cell Biol*, 16 : 4604-4613.
- Fukui N., Eklund L., Mameros A.G. *et al.* (2002). Lack of collagen XVIII/endostatin results in eye abnormalities. *Embo J*, 21 : 1535-1544.
- Garner A. (1994). Pathobiology of ocular disease. In : Garner A. & Klintworth G.K. (éd.). *Pathobiology of ocular disease*. Marcel Dekker, New York : 1625-1710.
- Gastaud P. (2001). La maladie de Coats : Table-ronde de la SFO sur les vasculopathies rétinienues. *J Fr Ophtalmol*, 24 : 976-983.
- Gaudric A., Chauvenet C., Debbasch S. *et al.* (1982). Décollement rétinien exsudatif et ischémie choroïdienne. *Bull Mem Soc Fr Ophtalmol*, 94 : 97-101.
- Gengrinovitch S., Berman B., David G. *et al.* (1999). Glypican-1 is a VEGF165 binding proteoglycan that acts as an extracellular chaperone for VEGF165. *J Biol Chem*, 274 : 10816-10822.
- Gordon M.D. et Nusse R. (2006). Wnt signaling : multiple pathways, multiple receptors, and multiple transcription factors. *J Biol Chem*, 281 : 22429-22433.
- Gragoudas E.S., Adamis A.P., Cunningham E.T. Jr *et al.* (2004). Pegaptanib for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*, 351 : 2805-2816.
- Grunstein J., Masbad J.J., Hickey R. *et al.* (2000). Isoforms of vascular endothelial growth factor act in a coordinate fashion To recruit and expand tumor vasculature. *Mol Cell Biol*, 20 : 7282-7291.
- Haithema T., Westermann C.J.J., Overtoom T.T.C. *et al.* (1996). Hereditary hemorrhagic telangiectasia (Osler-Weber-Rendu disease) : New insights in pathogenesis, complications, and treatment. *Arch Intern Med*, 156 : 714-719.
- Herzog Y., Kalchauer C., Kahane N. *et al.* (2001). Differential expression of neuropilin-1 and neuropilin-2 in arteries and veins. *Mech Dev*, 109 : 115-119.
- Hiratsuka S., Minowa O., Kuno J. *et al.* (1998). Flt-1 lacking the tyrosine kinase domain is sufficient for normal development and angiogenesis in mice. *Proc Natl Acad Sci USA*, 95 : 9349-9354.
- Hiratsuka S., Nakao K., Nakamura K. *et al.* (2005). Membrane fixation of vascular endothelial growth factor receptor 1 ligand-binding domain is important for vasculogenesis and angiogenesis in mice. *Mol Cell Biol*, 25 : 346-354.
- Holmqvist K., Cross M.J., Rolny C. *et al.* (2004). The adaptor protein shb binds to tyrosine 1175 in vascular endothelial growth factor (VEGF) receptor-2 and regulates VEGF-dependent cellular migration. *J Biol Chem*, 279 : 22267-22275.
- Hon W.C., Wilson M.I., Harlos K. *et al.* (2002). Structural basis for the recognition of hydroxyproline in HIF-1 alpha by pVHL. *Nature*, 417 : 975-978.
- Houck K.A., Ferrara N., Winer J. *et al.* (1991). The vascular endothelial growth factor family : identification of a fourth molecular species and characterization of alternative splicing of RNA. *Mol Endocrinol*, 5 : 1806-1814.
- Houck K.A., Leung D.W., Rowland A.M. *et al.* (1992). Dual regulation of vascular endothelial growth factor bioavailability by genetic and proteolytic mechanisms. *J Biol Chem*, 267 : 26031-26037.
- Iliopoulos O., Levy A.P., Jiang C. *et al.* (1996). Negative regulation of hypoxia-inducible genes by the von Hippel-Lindau protein. *Proc Natl Acad Sci USA*, 93 : 10595-10599.
- Irrthum A., Karkkainen M.J., Devriendt K. *et al.* (2000). Congenital hereditary lymphedema caused by a mutation that inactivates VEGFR3 tyrosine kinase. *Am J Hum Genet*, 67 : 295-301.
- Ishida S., Usui T., Yamashiro K. *et al.* (2003). VEGF164-mediated inflammation is required for pathological, but not physiological, ischemia-induced retinal neovascularization. *J Exp Med*, 193 : 483-489.
- Ivan M., Kondo K., Yang H. *et al.* (2001). HIF1alpha targeted for VHL-mediated destruction by proline hydroxylation : implications for O₂ sensing. *Science*, 292 : 464-468.
- Jaakkola P., Mole D.R., Tian Y.M. *et al.* (2001). Targeting of HIF-alpha to the von Hippel-Lindau ubiquitylation complex by O₂-regulated prolyl hydroxylation. *Science*, 292 : 468-472.
- Jiao X., Ventruo V., Trese M.T. *et al.* (2004). Autosomal recessive familial exudative vitreoretinopathy is associated with mutations in LRP5. *Am J Hum Genet*, 75 : 878-884.
- Jordan T., Hanson I., Zaletayev D. *et al.* (1992). The human PAX6 gene is mutated in two patients with aniridia. *Nat Genet*, 1 : 328-332.
- Joukov V., Sorsa T., Kumar V. *et al.* (1997). Proteolytic processing regulates receptor specificity and activity of VEGF-C. *Embo J*, 16 : 3898-3911.
- Karkkainen M.J., Ferrell R.E., Lawrence E.C. *et al.* (2000). Missense mutations interfere with VEGFR-3 signalling in primary lymphoedema. *Nat Genet*, 25 : 153-159.
- Karkkainen M.J., Haiko P., Sainio K. *et al.* (2004). Vascular endothelial growth factor C is required for sprouting of the first lymphatic vessels from embryonic veins. *Nat Immunol*, 5 : 74-80.
- Karpanen T. et Makinen T. (2006). Regulation of lymphangiogenesis – From cell fate determination to vessel remodeling. *Exp Cell Res*, 312 : 575-583.
- Karumanchi S.A., Jha V., Ramchandran R. *et al.* (2001). Cell surface glypicans are low-affinity endostatin receptors. *Mol Cell*, 7 : 811-822.
- Kawasaki T., Kitsukawa T., Bekku Y. *et al.* (1999). A requirement for neuropilin-1 in embryonic vessel formation. *Development*, 126 : 4895-4902.
- Keshet E. (2003). Preventing pathological regression of blood vessels. *J Clin Invest*, 112 : 27-29.
- Keyt B.A., Berleau L.T., Nguyen H.V. *et al.* (1996). The carboxyl-terminal domain (111-165) of vascular endothelial growth factor is critical for its mitogenic potency. *J Biol Chem*, 271 : 7788-7795.
- Kivlin J.D., Apple D.J., Olson R.J. *et al.* (1986). Dominantly inherited keratitis. *Arch Ophthalmol*, 104 : 1621-1623.
- Knobloch W.H. et Layer J.M. (1971). Retinal detachment and encephalocele. *J Pediatr Ophthalmol*, 8 : 181-184.
- Latif F., Tory K., Gnarr J. *et al.* (1993). Identification of the von Hippel-Lindau disease tumor suppressor gene. *Science*, 260 : 1317-1320.
- Leber T. (1912). Ueber eine durch Vorkommen multipler Miliaraneurysmen charakterisierte Form von Retinaldegeneration. *Graefes Arch Klin Ophthalmol*, 84 : 1-14.
- Lebrin F., Goumans M.-J., Jonker L. *et al.* (2004). Endoglin promotes endothelial cell proliferation and TGF-β/ALK1 signal transduction. *EMBO J*, 23 : 4018-4028.
- Lesca G., Plauchu H., Coulet F. *et al.* (2004). Molecular screening of ALK1/ACVRL1 and ENG genes in hereditary hemorrhagic telangiectasia in France. *Hum Mutat*, 23 : 289-299.
- Levy A.P., Levy N.S., Iliopoulos O. *et al.* (1997). Regulation of vascular endothelial growth factor by hypoxia and its modulation by the von Hippel-Lindau tumor suppressor gene. *Kidney Int*, 51 : 575-578.
- Lyttle D.J., Fraser K.M., Fleming S.B. *et al.* (1994). Homologs of vascular endothelial growth factor are encoded by the poxvirus orf virus. *J Virol*, 68 : 84-92.
- Maglione D., Guerriero V., Viglietto G. *et al.* (1991). Isolation of a human placenta cDNA coding for a protein related to the vascular permeability factor. *Proc Natl Acad Sci USA*, 88 : 9267-9271.
- Maglione D., Guerriero V., Viglietto G. *et al.* (1993). Two alternative mRNAs coding for the angiogenic factor, placenta growth factor (PlGF), are transcribed from a single gene of chromosome 14. *Oncogene*, 8 : 925-931.
- Matsumoto T., Bohman S., Dixelius J. *et al.* (2005). VEGF receptor-2 Y951 signaling and a role for the adapter molecule TSA1 in tumor angiogenesis. *Embo J*, 24 : 2342-2353.
- McAllister K.A., Grogg K.M., Johnson D.W. *et al.* (1994). Endoglin, a TGF-beta binding protein of endothelial cells, is the gene for hereditary haemorrhagic telangiectasia type 1. *Nat Genet*, 8 : 345-351.
- Meindl A., Berger W., Meitinger T. *et al.* (1992). Norrie disease is caused by mutations in an extracellular protein resembling C-terminal globular domain of mucins. *Nat Genet*, 2 : 139-143.
- Meindl A., Lorenz B., Achatz H. *et al.* (1995). Missense mutations in the NDP gene in patients with a less severe course of Norrie disease. *Hum Mol Genet*, 4 : 489-490.
- Meitinger T., Meindl A., Bork P. *et al.* (1993). Molecular modelling of the Norrie disease protein predicts a cystine knot growth factor tertiary structure. *Nat Genet*, 5 : 376-380.
- Meyer M., Clauss M., Lepple-Wienhues A. *et al.* (1999). A novel vascular endothelial growth factor encoded by Orf virus, VEGF-E, mediates angiogenesis via signalling through VEGFR-2 (KDR) but not VEGFR-1 (Flt-1) receptor tyrosine kinases. *Embo J*, 18 : 363-374.
- Mirzayans F., Pearce W.G., MacDonald I.M. *et al.* (1995). Mutation of the PAX6 gene in patients with autosomal dominant keratitis. *Am J Hum Genet*, 57 : 539-548.
- Mukhopadhyay D., Zeng H. et Bhattacharya R. (2004). Complexity in the vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor (VPF/VEGF)-receptors signaling. *Mol Cell Biochem*, 264 : 51-61.
- Ng Y.S., Krille D. et Shima D.T. (2006). VEGF function in vascular pathogenesis. *Exp Cell Res*, 312 : 527-537.
- Norrie G. (1933). Nogle Blindhedsarsager : en oversigt. *Hospitalstidende*, 76.
- O'Reilly M.S., Boehm T., Shing Y. *et al.* (1997). Endostatin : an endogenous inhibitor of angiogenesis and tumor growth. *Cell*, 88 : 277-285.
- Ogawa S., Oku A., Sawano A. *et al.* (1998). A novel type of vascular endothelial growth factor, VEGF-E (NZ-7 VEGF), preferentially utilizes KDR/Flk-1 receptor and carries a potent mitotic activity without heparin-binding domain. *J Biol Chem*, 273 : 31273-31282.
- Olofsson B., Pajusola K., Kaipainen A. *et al.* (1996a). Vascular endothelial growth factor B, a novel growth factor for endothelial cells. *Proc Natl Acad Sci USA*, 93 : 2576-2581.
- Olofsson B., Pajusola K., von Euler G. *et al.* (1996b). Genomic organization of the mouse and human genes for vascular endothelial growth factor B (VEGF-B) and characterization of a second splice isoform. *J Biol Chem*, 271 : 19310-19317.
- Olofsson B., Korpelainen E., Pepper M.S. *et al.* (1998). Vascular endothelial growth factor B (VEGF-B) binds to VEGF receptor-1 and regulates plasminogen activator activity in endothelial cells. *Proc Natl Acad Sci USA*, 95 : 11709-11714.
- Otrock Z.K., Mahfouz R.A., Makarem J.A. *et al.* (2007). Understanding the biology of angiogenesis : review of the most important molecular mechanisms. *Blood Cells Mol Dis*, 39 : 212-220.
- Park J.E., Keller G.A. et Ferrara N. (1993). The vascular endothelial growth factor (VEGF) isoforms : differential deposition into the subepithelial extracellular matrix and bioactivity of extracellular matrix-bound VEGF. *Mol Biol Cell*, 4 : 1317-1326.

- Park J.E., Chen H.H., Winer J. *et al.* (1994). Placenta growth factor. Potentiation of vascular endothelial growth factor bioactivity, in vitro and in vivo, and high affinity binding to Flt-1 but not to Flk-1/KDR. *J Biol Chem*, 269 : 25646-25654.
- Passos-Bueno M.R., Marie S.K., Monteiro M. *et al.* (1994). Knobloch syndrome in a large Brazilian consanguineous family : confirmation of autosomal recessive inheritance. *Am J Med Genet*, 52 : 170-173.
- Pearce W.G., Mielke B.W., Hassard D.T. *et al.* (1995). Autosomal dominant keratitis : a possible aniridia variant. *Can J Ophthalmol*, 30 : 131-137.
- Perrin R.M., Konopatskaya O., Qiu Y. *et al.* (2005). Diabetic retinopathy is associated with a switch in splicing from anti- to pro-angiogenic isoforms of vascular endothelial growth factor. *Diabetologia*, 48 : 2422-2427.
- Pierce E.A., Avery R.L., Foley E.D. *et al.* (1995). Vascular endothelial growth factor/vascular permeability factor expression in a mouse model of retinal neovascularization. *Proc Natl Acad Sci USA*, 92 : 905-909.
- Qi J.H., Ebrahem Q., Moore N. *et al.* (2003). A novel function for tissue inhibitor of metalloproteinases-3 (TIMP3) : inhibition of angiogenesis by blockade of VEGF binding to VEGF receptor-2. *Nat Med*, 9 : 407-415.
- Richard S., Ladrone C., Gad S. *et al.* (2007). Génétique et angiogénèse : l'exemple de la maladie de von Hippel-Lindau. *Bull Cancer*, 94, numéro spécial Angiogenèse : S170-179.
- Robitaille J., MacDonald M.L., Kaykas A. *et al.* (2002). Mutant frizzled-4 disrupts retinal angiogenesis in familial exudative vitreoretinopathy. *Nat Genet*, 32 : 326-330.
- Sakurai Y., Ohgimoto K., Kataoka Y. *et al.* (2005). Essential role of Flk-1 (VEGF receptor 2) tyrosine residue 1173 in vasculogenesis in mice. *Proc Natl Acad Sci USA*, 102 : 1076-1081.
- Schnitzer J. (1988). Astrocytes in the guinea pig, horse, and monkey retina : their occurrence coincides with the presence of blood vessels. *Glia*, 1 : 74-89.
- Sertie A.L., Sossi V., Camargo A.A. *et al.* (2000). Collagen XVIII, containing an endogenous inhibitor of angiogenesis and tumor growth, plays a critical role in the maintenance of retinal structure and in neural tube closure (Knobloch syndrome). *Hum Mol Genet*, 9 : 2051-2058.
- Shalaby F., Rossant J., Yamaguchi T.P. *et al.* (1995). Failure of blood-island formation and vasculogenesis in Flk-1-deficient mice. *Nature*, 376 : 62-66.
- Shalaby F., Ho J., Stanford W.L. *et al.* (1997). A requirement for Flk1 in primitive and definitive hematopoiesis and vasculogenesis. *Cell*, 89 : 981-990.
- Shibuya M., Yamaguchi S., Yamane A. *et al.* (1990). Nucleotide sequence and expression of a novel human receptor-type tyrosine kinase gene (flt) closely related to the fms family. *Oncogene*, 5 : 519-524.
- Shibuya M. (2001). Structure and dual function of vascular endothelial growth factor receptor-1 (Flt-1). *Int J Biochem Cell Biol*, 33 : 409-420.
- Shibuya M. et Claesson-Welsh L. (2006). Signal transduction by VEGF receptors in regulation of angiogenesis and lymphangiogenesis. *Exp Cell Res*, 312 : 549-560.
- Shih S.C., Ju M., Liu N. *et al.* (2003). Selective stimulation of VEGFR-1 prevents oxygen-induced retinal vascular degeneration in retinopathy of prematurity. *J Clin Invest*, 112 : 50-57.
- Soker S., Takashima S., Miao H.Q. *et al.* (1998). Neuropilin-1 is expressed by endothelial and tumor cells as an isoform-specific receptor for vascular endothelial growth factor. *Cell*, 92 : 735-745.
- Sorsby A., Mason M.E.J. et Gardner N. (1949). A fundus dystrophy with unusual features (late onset and dominant inheritance of a central retinal lesion showing oedema haemorrhage and exudates developing into generalized choroidal atrophy with massive pigment proliferation). *Br J Ophthalmol*, 33 : 67-97.
- Stalmans I., Ng Y.S., Rohan R. *et al.* (2002). Arteriolar and venular patterning in retinas of mice selectively expressing VEGF isoforms. *J Clin Invest*, 109 : 327-336.
- Sun P.D. et Davies D.R. (1995). The cystine-knot growth-factor superfamily. *Annu Rev Biophys Biomol Struct*, 24 : 269-291.
- Suto K., Yamazaki Y., Morita T. *et al.* (2005). Crystal structures of novel vascular endothelial growth factors (VEGF) from snake venoms : insight into selective VEGF binding to kinase insert domain-containing receptor but not to fms-like tyrosine kinase-1. *J Biol Chem*, 280 : 2126-2131.
- Terman B.I., Dougher-Vermazen M., Carrion M.E. *et al.* (1992). Identification of the KDR tyrosine kinase as a receptor for vascular endothelial cell growth factor. *Biochem Biophys Res Commun*, 187 : 1579-1586.
- Tischer E., Mitchell R., Hartman T. *et al.* (1991). The human gene for vascular endothelial growth factor. Multiple protein forms are encoded through alternative exon splicing. *J Biol Chem*, 266 : 11947-11954.
- Toomes C., Bottomley H.M., Jackson R.M. *et al.* (2004). Mutations in LRP5 or FZD4 underlie the common familial exudative vitreoretinopathy locus on chromosome 11q. *Am J Hum Genet*, 74 : 721-730.
- Torrente I., Mangino M., Gennarelli M. *et al.* (1997). Two new missense mutations (A105T and C110G) in the norrin gene in two Italian families with Norrie disease and familial exudative vitreoretinopathy. *Am J Med Genet*, 72 : 242-244.
- Uemura A., Kusuhara S., Katsuta H. *et al.* (2006). Angiogenesis in the mouse retina : a model system for experimental manipulation. *Exp Cell Res*, 312 : 676-683.
- Walker J.L., Dixon J., Fenton C.R. *et al.* (1997). Two new mutations in exon 3 of the NDP gene : S73X and S101F associated with severe and less severe ocular phenotype, respectively. *Hum Mutat*, 9 : 53-56.
- Weber B.H., Vogt G., Pruett R.C. *et al.* (1994). Mutations in the tissue inhibitor of metalloproteinases-3 (TIMP3) in patients with Sorsby's fundus dystrophy. *Nat Genet*, 8 : 352-356.
- Wiesmann C., Fuh G., Christinger H.W. *et al.* (1997). Crystal structure at 1.7 Å resolution of VEGF in complex with domain 2 of the Flt-1 receptor. *Cell*, 91 : 695-704.
- Woolard J., Wang W.Y., Bevan H.S. *et al.* (2004). VEGF165b, an inhibitory vascular endothelial growth factor splice variant: mechanism of action, in vivo effect on angiogenesis and endogenous protein expression. *Cancer Res*, 64 : 7822-35.
- Wu W.C., Drenser K., Trese M. *et al.* (2007). Retinal phenotype-genotype correlation of pediatric patients expressing mutations in the Norrie disease gene. *Arch Ophthalmol*, 125 : 225-230.
- Xu Q., Wang Y., Dabdoub A. *et al.* (2004). Vascular development in the retina and inner ear : control by Norrin and Frizzled-4, a high-affinity ligand-receptor pair. *Cell*, 116 : 883-895.
- Yang W., Ahn H., Hinrichs M. *et al.* (2003). Evidence of a novel isoform of placenta growth factor (PlGF-4) expressed in human trophoblast and endothelial cells. *J Reprod Immunol*, 60 : 53-60.
- Yuan L., Moyon D., Pardanaud L. *et al.* (2002). Abnormal lymphatic vessel development in neuropilin 2 mutant mice. *Development*, 129 : 4797-4806.

TROISIÈME PARTIE

**PATHOLOGIE SYSTÉMIQUE
ET ATTEINTES VASCULAIRES OCULAIRES**

Page blanche

SÉMIOLOGIE DES ATTEINTES VASCULAIRES RÉTINIENNES

J.-A. C. Pournaras, E. Mendrinou, C. J. Pournaras

Les atteintes vasculaires rétinienne manifestent au cours de leur évolution certaines lésions caractéristiques. Selon la pathologie sous-jacente, les vaisseaux peuvent adapter leur diamètre (cf. chapitre 3) en fonction des conditions rhéologiques, des altérations pariétales, dégénératives, infectieuses ou inflammatoires. Ainsi, un rétrécissement vasculaire, une tortuosité veineuse, une dilatation vasculaire, une sclérose vasculaire, des micro- et macroanévrismes artériels ou des engainements vasculaires sont observés. À un stade plus évolué, certaines lésions traduisent une souffrance ischémique secondaire à une occlusion capillaire, comme les exsudats cotonneux, l'œdème ischémique et les hémorragies. Des troubles de la perméabilité entraînent la formation d'un œdème extracellulaire. Sa persistance s'associe à la formation des exsudats durs. Les néovaisseaux représentent une complication spécifique survenant aux niveaux rétinien, papillaire et irien liée à l'ischémie ou aux conditions inflammatoires.

vaisseaux. Lorsqu'ils sont permanents, ils reflètent des modifications irréversibles de la paroi vasculaire.

Les patients jeunes présentent une vasoconstriction généralisée correspondant à la réactivité vasculaire aux changements de la pression de perfusion (fig. 10-1). Au contraire, chez les patients plus âgés, compte tenu de la sclérose artériolaire, les parois vasculaires perdent cette capacité de régulation et l'image clinique ne correspond plus au degré de l'atteinte hypertensive. Les études épidémiologiques confirment une vasoconstriction plus prononcée chez les patients jeunes hypertendus que chez les patients âgés (Wong *et al.*, 2003). Une vasoconstriction irrégulière chez les individus jeunes évoque des altérations anatomiques liées à une sclérose pariétale pathologique plutôt qu'à la sénescence.

ALTÉRATIONS DES VAISSAUX RÉTINIENS

RÉTRÉCISSEMENT ARTÉRIOLAIRE

Physiopathologie

Comme énoncé dans le chapitre 3, la réactivité des vaisseaux est uniforme, compte tenu du fait que la régulation du débit sanguin dépend de mécanismes liés à la fois aux modifications de la pression intravasculaire et au métabolisme des tissus qui entourent les vaisseaux. Au cours de l'évolution de diverses microangiopathies ischémiques, les altérations de la paroi vasculaire et du métabolisme rétinien peuvent entraîner des modifications morphologiques des vaisseaux et des altérations de leur réactivité.

La réactivité vasculaire est affectée par le remplacement progressif de la musculature lisse par un tissu fibreux ou par une hyalinose de la paroi, survenant habituellement dans le cadre d'une artériosclérose. Les secteurs de constriction correspondraient à une réactivité physiologique. La réactivité des artérioles sclérosées étant altérée, elle ne permet pas une vasoconstriction efficace : il se forme une dilatation lors des augmentations de la pression systémique.

Les irrégularités de calibre sont donc fréquentes dans le cadre d'une hypertension artérielle, mais elles peuvent s'observer au cours de l'évolution de nombreuses pathologies vasculaires systémiques ou oculaires (tableau 10-1).

Éléments cliniques

Les rétrécissements localisés peuvent être visualisés sur les artères de calibre normal ou déjà rétrécies, et donnent un aspect irrégulier aux



Fig. 10-1 – Rétrécissement artériolaire généralisé suite à une crise hypertensive sévère, chez un patient hypertendu, âgé de 38 ans. Le rétrécissement est associé à l'apparition de quelques exsudats cotonneux et à des lésions rétinienne profondes secondaires à des foyers d'ischémie choroïdienne. a. Photographie couleur. b. Photographie anérythre.

Tableau 10-I
Diagnostic différentiel du rétrécissement artériel généralisé.

| | |
|-------------------------|---|
| Pathologies oculaires | Occlusion de l'artère centrale de la rétine Rétinopathie diabétique proliférante Neurorétinite virale Neurorétinite syphilitique Photocoagulation panrétinienne Séquelles d'une atrophie optique secondaire Rétinopathie liée au cancer Rétinite pigmentaire Dégénérescence progressive des cônes et des bâtonnets Microphthalmie congénitale Sidérose rétinienne (corps métallique intraoculaire) Forte hypermétropie |
| Pathologies systémiques | Hypertension artérielle Artériosclérose Syndrome vasospastique Artérite à cellules géantes Polyartérite noueuse Migraine |
| Syndromes rares | Syndrome de Hollenhorst (syndrome d'infarctus choriorétinien) Syndrome de Wagner (dégénérescence hyaloïdo-rétinienne) Syndrome de Chédiak-Higashi (albinisme oculocutané) Syndrome de Curschmann-Steinert (dystrophie myotonique) Syndrome de Zellweger (syndrome cérébro-hépatorenal) Syndrome de Lijo Pavia-Lis (syndrome rétinohypophysaire) Maladie de Tay-Sachs (gangliosidose) Syndrome de Hunter, syndrome de Sanfilippo-Good (mucopolysaccharidoses) Maladie de Jansky-Bielschowsky (lipofuscinose céroïde) |
| Divers | Maladies rénales Arrêt cardiaque Origine médicamenteuse (chloroquinine, hydroxychloroquinine, quinacrine, amodiaquine, plomb) Maladie des caissons (oxygène hyperbare) |

MODIFICATIONS DE LA PAROI VASCULAIRE

L'artériosclérose survient généralement en fonction de l'âge et de façon accélérée au cours de l'évolution d'une hypertension artérielle. La physiopathologie et la description clinique de la sclérose artériolaire sont rapportées aux chapitres 6 et 12.

TORTUOSITÉ VASCULAIRE

Physiopathologie

La tortuosité veineuse est un indicateur d'une stase veineuse, d'une obstruction du flux sanguin plus ou moins complète, d'une diminution du flux artériel, d'une hypoxie rétinienne ou d'une hyperviscosité. La tortuosité visualisée secondaire aux diverses pathologies semble dépendre des contraintes anatomiques au voisinage des vaisseaux (tableau 10-II).

Bien que les branches artériolaires augmentent en sinuosité durant l'évolution d'une hypertension artérielle, la signification de cette tortuosité n'est pas totalement élucidée. Certaines mutations peuvent être responsables d'une tortuosité vasculaire artériolaire (Gould et al., 2006).

Éléments cliniques

Dans le contexte d'une occlusion veineuse, la sinuosité veineuse est augmentée et ce réseau vasculaire prend son aspect clinique le plus caractéristique (fig. 10-2).



Fig. 10-2 – Occlusion de la veine centrale de la rétine. Notez la tortuosité vasculaire plus marquée au niveau veineux.

Les syndromes d'hyperviscosité peuvent entraîner une tortuosité de préférence veineuse. L'étiologie et les manifestations cliniques des syndromes d'hyperviscosité sont détaillées au chapitre 15.

Des tortuosités prononcées sont observées dans l'évolution des diverses microangiopathies ischémiques, notamment au niveau des réseaux veineux, tout comme dans les vaisseaux de drainage des angiomes rétiens (fig. 10-3).

Dans le cadre des occlusions veineuses rétinienne, des vaisseaux non oblitérés se transforment progressivement en canaux anastomotiques présentant une sinuosité extrêmement élevée.

Les canaux des vaisseaux de suppléance ou des vaisseaux collatéraux, favorisant une communication entre un territoire de drainage affecté et les territoires adjacents physiologiques, sont très fréquents. Ils se développent en présence d'un débit sanguin suffisant afin que la pression de perfusion dans le territoire affecté soit maintenue. Ainsi, le drainage se fait vers les voies de moindre résistance entraînant progressivement la dilatation de ces canaux préférentiels (fig. 10-4).

Un nombre restreint de vaisseaux collatéraux peut maintenir un drainage efficace et, par voie de conséquence, un débit artériel adéquat vers les territoires affectés.

Dans le cadre d'une occlusion veineuse, les vaisseaux collatéraux s'établissent aux zones frontières entre le territoire affecté et le

territoire adjacent ; ils fonctionnent également comme des voies secondaires permettant de relier la partie distale et proximale d'une branche veineuse rétinienne occluse (fig. 10-5).

Dans le cas d'une occlusion de la veine centrale de la rétine, ils sont présents entre le réseau capillaire rétinien, celui du nerf optique et les capillaires de la choroïde, formant les canaux anastomotiques rétino-optico-ciliaires (cf. chapitre 22). Au niveau de la papille, la présence de canaux anastomotiques représente un facteur favorisant le rétablissement de la fonction de drainage, qui peut aller jusqu'à la régression complète de la stase veineuse dans le cadre d'une occlusion de la veine centrale de la rétine.

Tableau 10-II
Diagnostic différentiel de la tortuosité vasculaire rétinienne.

| | |
|-------------------------|---|
| Pathologies oculaires | Occlusions veineuses Rétinopathie hypertensive Tortuosité congénitale Rétinopathie de la prématurité (« plus disease ») Maladie d'Eales Maladie de Coats Glaucome à angle ouvert Toxocarose Sarcome granulocytique de l'orbite |
| Pathologies systémiques | Syndromes d'hyperviscosité Insuffisance respiratoire chronique Syndrome de von Hippel-Lindau Coarctation de l'aorte Trisomie 21 Malnutrition aiguë |
| Syndromes rares | Maladie de Rendu-Osler-Weber Maladie de Fabry Maladie de Nicolas-Favre Syndrome de Bazzana (syndrome oculo-auriculaire angiospastique) Syndrome du « cri du chat » Syndrome de Mosse (polycythémie-cirrhose hépatique) Syndrome de Maroteaux-Lamy (mucopolysaccharidose) Syndrome d'Engelmann (dysplasie diaphysale) Syndrome de Kenny-Caffey (dysplasie osseuse) |

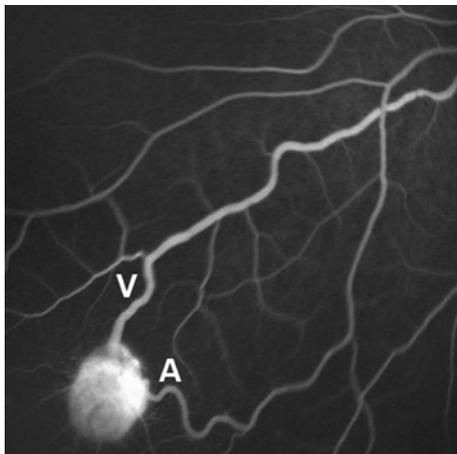


Fig. 10-3 – **Syndrome de von Hippel-Lindau.** L'artère et la veine de drainage de l'angiome présentent une tortuosité accentuée. A, artère ; V, veine.



Fig. 10-4 – **Occlusion de branche veineuse rétinienne.** a. Nombreux vaisseaux collatéraux visibles principalement dans le territoire de l'occlusion de branche veineuse supérieure. b. Les vaisseaux collatéraux sont mieux individualisés à l'angiographie à la fluorescéine. Flèche : vaisseau collatéral.

Des veines en « chapelet » correspondent à une pathologie obstructive progressive chronique, la plus fréquente étant la rétinopathie diabétique préproliférante. Elles sont également visibles dans les occlusions veineuses, la maladie d'Eales, la drépanocytose, les syndromes d'hyperviscosité, les leucémies, les dysprotéïnémies (fig. 10-6).

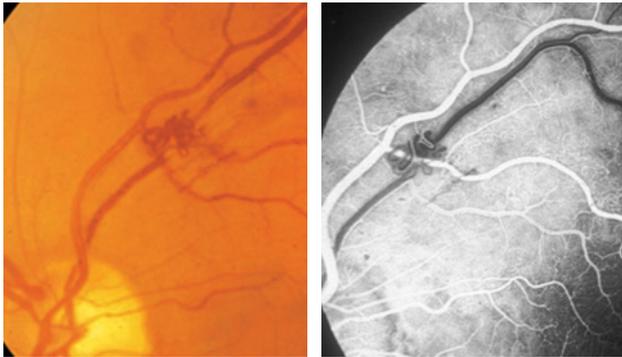


Fig. 10-5 – Occlusion de branche veineuse rétinienne. Formation de vaisseaux collatéraux entre le secteur veineux proximal et distal de l'occlusion, apparue au niveau d'un croisement artérioveineux. **a.** Photographie couleur. **b.** Cliché anérythre.



Fig. 10-6 – Nombreux secteurs de veines en « chapelet » dans le cadre d'une rétinopathie diabétique non proliférante sévère. Cliché anérythre.



Fig. 10-7 – Dilatation des veines rétinienne dans un syndrome d'hyperviscosité. Patient présentant une myélofibrose idiopathique associée à une métaplasie myéloïde.

DILATATION VEINEUSE

Physiopathologie

La dilatation de la circulation veineuse correspond à un phénomène passif secondaire à des troubles rhéologiques (fig. 10-7).

Éléments cliniques

Dans diverses pathologies, les veines présentent un aspect dilaté, sans être forcément associé à une tortuosité accentuée (tableau 10-III).

Tableau 10-III

Diagnostic différentiel de dilatation veineuse rétinienne.

| | |
|-------------------------|---|
| Pathologies oculaires | <ul style="list-style-type: none"> Occlusions veineuses Rétinopathie diabétique Syndrome d'ischémie oculaire Œdème papillaire Rétinopathie de la prématurité (« plus disease ») Périphlébite Hémangiome rétinien Anévrysme artérioveineux Dilatation veineuse congénitale |
| Pathologies systémiques | <ul style="list-style-type: none"> Syndromes d'hyperviscosité Fistule carotido-caveuse Thrombose du sinus caveuse Drépanocytose Anémie aplasique Anémie macrocytaire Syndrome de l'arc aortique Artérite de Takayasu Artérite à cellules géantes Syndrome de von Hippel-Lindau Lupus érythémateux disséminé Polyartérite noueuse Sclérodémie Insuffisance cardiaque Maladies respiratoires Mucoviscidose Syndrome de la veine cave |
| Syndromes rares | <ul style="list-style-type: none"> Maladie de Fabry Syndrome de Dejerine-Roussy (syndrome rétro-lenticulaire) Syndrome de Gansslen (ictère familial hémolytique) |
| Divers | <ul style="list-style-type: none"> Maladies fébriles aiguës (mononucléose infectieuse, influenza, rickettsiose, septicémie) Hémangiome de la fosse postérieure Hémorragie sous-arachnoïdienne Ingestion de méthyl-alcool |

ENGAINEMENT VASCULAIRE

Physiopathologie

L'engainement vasculaire constitue l'une des manifestations les plus précoces de la vascularite rétinienne ; il caractérise un processus inflammatoire au niveau de la paroi des vaisseaux.

Les parois vasculaires des grands vaisseaux rétiens sont essentiellement transparentes et non visibles à l'examen clinique. La

présence d'une colonne sanguine circulant dans l'arbre vasculaire rend leur observation possible. Les changements de la paroi vasculaire sont plus apparents au niveau du bord latéral du vaisseau — l'observation tangentielle de la paroi s'effectue sur une épaisseur pratiquement deux fois plus importante que celle observée au centre du vaisseau.

Malgré le développement de foyers de chorioretinite à proximité du réseau vasculaire, le processus inflammatoire n'affecte que rarement la circulation vasculaire rétinienne. Des engainements vasculaires peuvent tout de même se produire, en particulier au niveau des branches veineuses. Néanmoins, les engainements consécutifs à des pathologies inflammatoires touchent aussi bien les veines que les artères (cf. chapitre 14).

Des reliquats embryonnaires sur la papille peuvent prendre l'apparence d'un engainement vasculaire (papille de Bergmeister).

Éléments cliniques

L'engainement vasculaire représente un signe clinique habituellement retrouvé dans les vascularites (tableau 10-IV ; pour plus de détails : cf., au chapitre 14, tableau 14-1). Il peut s'associer à la présence d'occlusions vasculaires, d'exsudats lipidiques, d'hémorra-

gies intrarétiniennes, d'un processus néovasculaire et d'hémorragies vitréennes. Un diagnostic différentiel peut être fait avec la sclérose en plaques (fig. 10-8a). Un engainement total de l'ensemble de la paroi d'un vaisseau peut donner l'aspect ophtalmoscopique d'un cordon blanchâtre (vaisseau « fantôme ») (fig. 10-8b).

Des modifications de la paroi veineuse surviennent dans le cadre d'une occlusion veineuse rétinienne chronique, correspondant à une fibrose de la paroi vasculaire. D'aspect uniforme, elle peut parfois être confondue avec un engainement pariétal.

Tableau 10-IV
Diagnostic différentiel de l'engainement vasculaire.

| | |
|-------------------------|--|
| Pathologies oculaires | Rétinites virales Pars planite Endophtalmie bactérienne Maladie de Vogt-Koyanagi-Harada Ophtalmie sympathique Chorioretinopathie de type <i>birdshot</i> Syndrome des taches blanches évanescents (MEWDS) Maladie de Eales Vascularite rétinienne idiopathique avec anévrysmes et neurorétinite |
| Pathologies systémiques | Maladie de Behçet Collagénoses Granulomateuse de Wegener Polyartérite noueuse Artérite de Takayasu Sclérose en plaques Lymphome Leucémie Maladie de Crohn Syphilis Tuberculose Sarcoidose Maladie de Lyme Maladie des griffes du chat Mononucléose infectieuse Toxoplasmose (péri-artérite segmentaire de Kyrieleis) Toxocarose Brucellose Candidose Leptospirose Coccidioïdomycose Onchocercose Rickettsiose Filariose Amibiase |

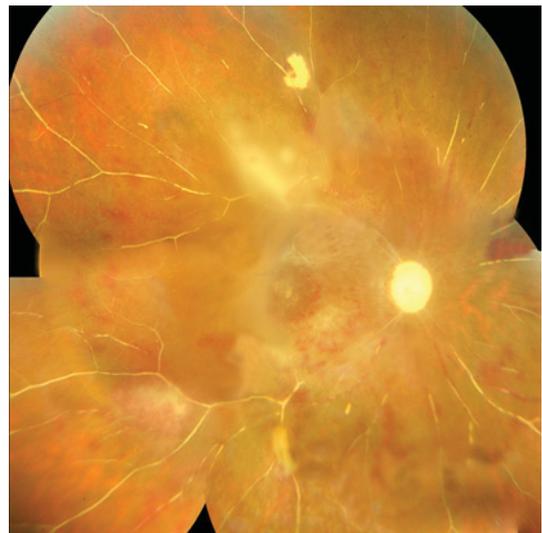
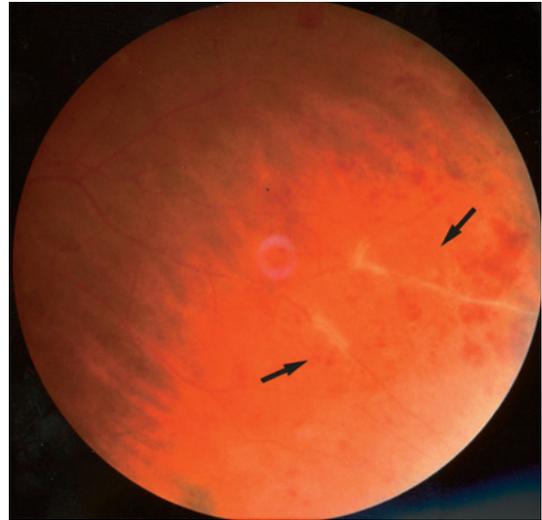


Fig. 10-8 – Engainement vasculaire. a. Vascularite avec engainement marqué des vaisseaux situés à la périphérie de la rétine dans le cadre d'une sclérose en plaques. b. Engainement des vaisseaux dans le cadre d'un lupus érythémateux disséminé ; aspect de vaisseaux fantômes.

a
b

EXSUDAT COTONNEUX

Physiopathologie

L'exsudat cotonneux est le résultat d'un processus ischémique secondaire à une occlusion artériolaire terminale précapillaire des couches internes de la rétine. L'hypoxie focale mène à la formation d'un œdème intracellulaire ischémique et au blocage du flux

axoplasmique rétrograde et antérograde dans les fibres nerveuses superficielles, donnant à la lésion son aspect typique blanchâtre.

L'œdème rétinien ischémique diffus possède les mêmes caractéristiques anatomiques et correspond au même mécanisme physiopathogénique que les exsudats cotonneux localisés. La différence principale réside dans l'étendue du territoire affecté par le processus ischémique. Les lésions sont distribuées dans le territoire approvisionné par l'artère occluse (cf. chapitre 17). En fonction de sa durée d'évolution, il entraîne des dommages ischémiques progressivement irréversibles, conduisant à une atrophie et à un amincissement rétinien. Néanmoins, dans le contexte de vasospasmes, la survenue d'un œdème transitoire fait exception. La symptomatologie peut être de courte durée et potentiellement réversible, favorisant une récupération fonctionnelle.

Éléments cliniques

Le nodule cotonneux est une lésion de petite taille, de couleur gris blanchâtre, unique ou multiple (fig. 10-9). Cette lésion présente des contours irréguliers, parfois confluent. Il est fréquemment observé au niveau du pôle postérieur et autour de la papille ; il survient parfois au-delà de la périphérie moyenne. Il est évident qu'il ne peut se localiser au niveau de la fovéa, dépourvue de fibres nerveuses.



Fig. 10-9 – Exsudats cotonneux dans le cadre d'une rétinopathie hypertensive.

Lorsqu'ils sont nombreux en périphérie rétinienne moyenne, les nodules cotonneux traduisent une poussée évolutive de la rétinopathie diabétique (tableau 10-V). Leur localisation péripapillaire doit faire suspecter une poussée d'hypertension artérielle. Ils tendent à disparaître dans les semaines qui suivent.

L'angiographie à la fluorescéine révèle une zone de non-perfusion capillaire entourée parfois de lésions microanévrismales.

ŒDÈME MACULAIRE

Physiopathologie

L'œdème extracellulaire représente une atteinte non spécifique, secondaire à une altération de la barrière hémato-rétinienne interne, touchant essentiellement les couches internes de la rétine. Il peut aussi bien concerner le territoire irrigué par les couches des capillaires internes que des capillaires plus profonds jusqu'au niveau de la couche plexiforme externe. L'œdème extracellulaire

Tableau 10-V

Diagnostic différentiel de l'exsudat cotonneux.

| | |
|-------------------------|---|
| Pathologies oculaires | Rétinopathie diabétique Occlusions veineuses Rétinopathie hypertensive Rétinopathie du VIH Rétinite à CMV Rétinopathie de Purtscher et Purtscher-like Rétinopathie induite par l'interféron α Rétinite pigmentaire |
| Pathologies systémiques | Hypertension maligne Hypotension systémique majeure Syndromes d'hyperviscosité Anémies primaires et secondaires Collagénoses Syndrome de l'arc aortique Artérite de Takayasu Artérite à cellules géantes Pancréatite aiguë Embole de liquide amniotique Microembolies après chirurgie cardiaque Endocardite bactérienne subaiguë Septicémies Maladies rénales Amyloïdose primaire |

de la couche interne est mieux visualisé qu'une atteinte au niveau papillaire survenant lors d'une crise de rétinopathie hypertensive de stade IV. L'œdème rétinien est délimité par des dépôts d'exsudats lipidiques distribués généralement autour de la zone œdématisée, alors qu'ils adoptent un aspect radiaire en région maculaire (fig. 10-10 et 10-11).

L'œdème des couches profondes de la rétine est plus fréquemment observé au pôle postérieur, mais il peut s'étendre vers la périphérie. La rétine adopte alors une apparence épaissie, et la zone maculaire se caractérise par une disparition du reflet fovéolaire.

Au niveau périfovéolaire, l'œdème maculaire cystoïde se traduit par un épaississement de la rétine maculaire. Les analyses récentes par tomographie en cohérence optique (OCT) révèlent que l'œdème maculaire cystoïde est formé de logettes intrarétiniennes qui peuvent occuper toute l'épaisseur de la rétine, et pas uniquement la plexiforme externe (fig. 10-12). Le liquide est contenu entre les résidus de quelques membranes cellulaires des cellules gliales qui persistent intactes.

Bien qu'il s'agisse d'un œdème extracellulaire, une autre hypothèse soutient que l'œdème maculaire cystoïde correspond à un œdème intracellulaire exagéré des cellules gliales (cf. chapitre 5).

L'œdème maculaire est non seulement associé à des microangiopathies liées à une occlusion veineuse rétinienne, mais également à des uvéites, ou suite à une intervention chirurgicale (opération de la cataracte, par exemple). Il peut également être lié à l'évolution d'une membrane épitrévitineuse entraînant une contraction membranaire et une rupture de la barrière hémato-rétinienne interne (fig. 10-13, tableau 10-VI).

Éléments cliniques

Dans sa forme précoce, il est parfois difficile de reconnaître l'œdème rétinien sans examens spécialisés, tels que l'angiographie à la fluorescéine ou l'OCT (fig. 10-10 et 10-12). Dans sa forme clinique



Fig. 10-10 – Occlusion de la veine hémicentrale de la rétine. **a.** Présence d'un œdème maculaire associé à des exsudats lipidiques accumulés dans la zone maculaire inférieure. **b.** Présence d'une exsudation importante dans le territoire affecté et en région maculaire, aux temps tardifs de l'angiographie.



Fig. 10-11 – Œdème papillaire associé à une « étoile maculaire » partielle survenant dans le cadre d'une crise hypertensive.

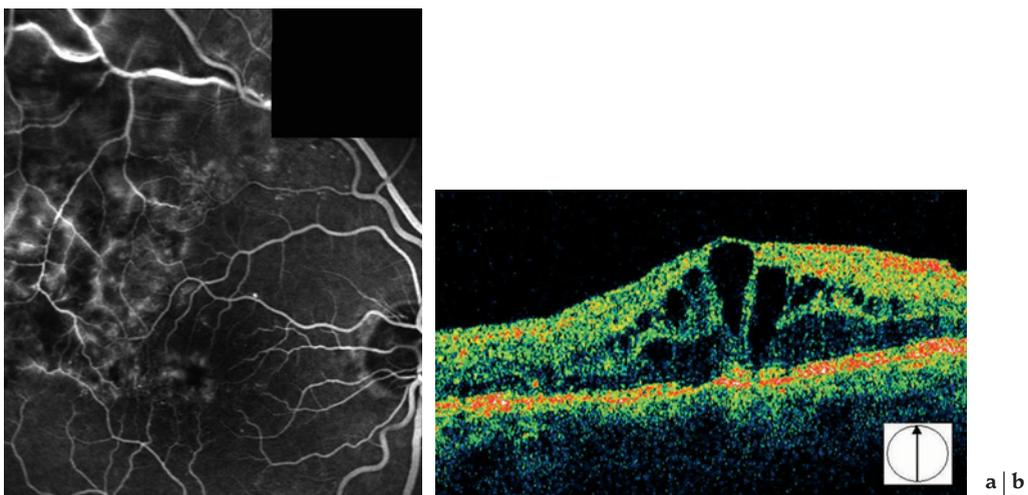


Fig. 10-12 – Œdème maculaire dans le cadre d'une occlusion de branche veineuse temporale supérieure. **a.** L'angiographie à la fluorescéine met en évidence une exsudation au niveau maculaire. **b.** Des logettes intrarétiniennes sont visibles sur toute l'épaisseur de la rétine à l'OCT.

Tableau 10-VI
Diagnostic différentiel de l'œdème maculaire.

| | |
|-------------------------|--|
| Pathologies oculaires | Rétinopathie diabétique Occlusions veineuses Syndrome d'ischémie oculaire Rétinopathie hypertensive Dégénérescence maculaire liée à l'âge Membrane épirétinienne Uvéite antérieure ou postérieure Pars planite Rétinopathie de type <i>birdshot</i> Télangiectasies juxtafovéales Maladie de Coats Syndrome d'Irvine-Gass Après chirurgie pour décollement de rétine Hypotonie postopératoire Capsulotomie au laser Nd:Yag Photocoagulation panrétinienne Tumeurs choroïdiennes Hémangiome de la choroïde Rétinopathies traumatiques Rétinopathie solaire Rétinopathie pigmentaire <i>Optic pit</i> Dystrophie maculaire dominante Atrophie gyrée |
| Pathologies systémiques | Amibiase Brucellose Leucémies Maladie de Crohn Syndrome de von Hippel-Lindau Syndrome de Felty Maladie de Fabry Syndrome de Hunter Panencéphalite sclérosante subaiguë |
| Divers | Origine médicamenteuse Méningococcémie |



Fig. 10-13 – Œdème maculaire dans le cadre d'une membrane épirétinienne. Notez la présence d'une importante exsudation dans la zone maculaire à l'angiographie à la fluorescéine.

classique, il correspond à un épaississement de la rétine. Dans sa forme kystique, les bords de ces lésions sont parfois reconnaissables.

Exceptionnellement, les kystes fovéolaires de l'œdème extracellulaire peuvent se rompre, donnant l'aspect d'un trou lamellaire.

Malgré les progrès thérapeutiques, l'œdème maculaire représente toujours une complication majeure, compte tenu de ses répercussions fonctionnelles sur l'acuité visuelle des patients.

EXSUDAT DUR

Physiopathologie

L'exsudat dur (sec, lipidique, profond) correspond à une accumulation de matériel extracellulaire localisé entre les diverses couches de la rétine, associant des débris cellulaires et des macrophages. Il représente l'expression d'un œdème rétinien en résorption au long cours dans des régions de rupture de la barrière hémato-rétinienne interne survenant au niveau artériolaire ou capillaire.

Ces exsudats sont caractéristiques des atteintes rétinienne associées à des altérations de la barrière hémato-rétinienne et la formation d'un œdème extracellulaire, comme, par exemple, les rétinopathies diabétique et hypertensive (tableau 10-VII).

Tableau 10-VII
Diagnostic différentiel de l'exsudat dur.

| | |
|-------------------------|---|
| Pathologies oculaires | Rétinopathie diabétique Rétinopathie hypertensive Macroanévrisme rétinien Dégénérescence maculaire liée à l'âge Télangiectasies rétinienne Maladie de Coats Rétinites virales Périphlébites rétinienne Rétinopathie radique |
| Pathologies systémiques | Hypertension maligne Syphilis Maladie des griffes de chat Sclérose en plaques Borréliose Tuberculose Toxoplasmose Maladie de Behçet Parasitoses Rickettsiose Leptospirose Coccidioïdomycoses |

Dans le cas de l'hypertension artérielle, les exsudats durs ainsi que les hémorragies rétinienne sont proportionnels à la sévérité de l'évolution de la pathologie systémique sous-jacente et au degré d'endommagement des parois vasculaires (cf. chapitre 12).

Éléments cliniques

Les exsudats se présentent sous forme de dépôts jaunes habituellement disposés en couronne autour des anomalies micro- et macrovasculaires dont ils sont issus (fig. 10-14 et 10-15). Parfois, ils se distribuent de manière irrégulière dans les couches profondes de la rétine.

Les exsudats adoptent une configuration dite en « étoile maculaire » à partir de la zone fovéolaire, en suivant la couche des fibres de Henle (couche plexiforme externe) (fig. 10-16).



Fig. 10-14 – Exsudats durs dans le cadre d'une rétinopathie diabétique non proliférante.

Tableau 10-VIII
Diagnostic différentiel du microanévrisme.

| | |
|-------------------------|---|
| Pathologies oculaires | Rétinopathie diabétique Occlusions veineuses Rétinopathie hypertensive Syndrome d'ischémie oculaire Drépanocytose Anémie aplasique Syndromes d'hyperviscosité Artérite de Takayasu Maladie d'Eales Maladie de Coats Uvéite chronique Choroïdite Rétinopathie radique Rétinoblastome Rétinopathie induite par l'interféron α Télangiectasies hémorragiques héréditaires de Osler |
| Pathologies systémiques | Lupus érythémateux disséminé Endocardite bactérienne subaiguë Syndrome des anévrysmes artérioveineux cérébro-rétiniens (syndrome de Bonnet-Dechaume-Blanc) |

MICROANÉVRYSMES RÉTINIENS

Physiopathologie

L'anévrysmes survenant au niveau d'un capillaire rétinien, ou microanévrisme, résulte d'une altération de la paroi vasculaire secondaire à une perte des péricytes et/ou des cellules endothéliales. Il représente un signe indirect d'une occlusion capillaire. Le diabète et l'hypertension artérielle représentent les causes les plus fréquentes (tableau 10-VIII).

Éléments cliniques

Le microanévrisme apparaît sous forme d'une lésion punctiforme rouge de petite taille. Cette lésion prédomine au pôle postérieur (fig. 10-17). Il peut être le siège d'une thrombose et disparaître spontanément.

Dans la rétinopathie diabétique, l'augmentation ou la diminution du nombre de microanévrismes est un bon indice de progression de la pathologie systémique (cf. chapitre 13).

HÉMORRAGIES

Physiopathologie

Au niveau rétinien, la majorité des hémorragies provient du réseau capillaire ou des branches veineuses post-capillaires. Elles peuvent exceptionnellement survenir par une dissolution de la paroi de veines de grand calibre ou de la rupture de lésions des artéioles rétinienne, comme les macroanévrismes, pouvant produire des hémorragies très étendues. Des variations de la pression sanguine entraînant des modifications du débit sanguin provoquent des lésions de l'endothélium et de la paroi vasculaire. Ces dernières consistent en une souffrance ischémique entraînant des altérations des cellules endothéliales et des péricytes (cf. chapitres 12 et 13). La fragilisation des parois vasculaires mène à la rupture de la barrière hémato-rétinienne interne lors des changements brutaux de la pression de perfusion.

Dans le cadre de la microangiopathie ischémique, le saignement peut survenir lors de la variation de la pression de perfusion — augmentation de la pression systémique, augmentation de la pression veineuse lors de la manœuvre de Valsalva, stase veineuse

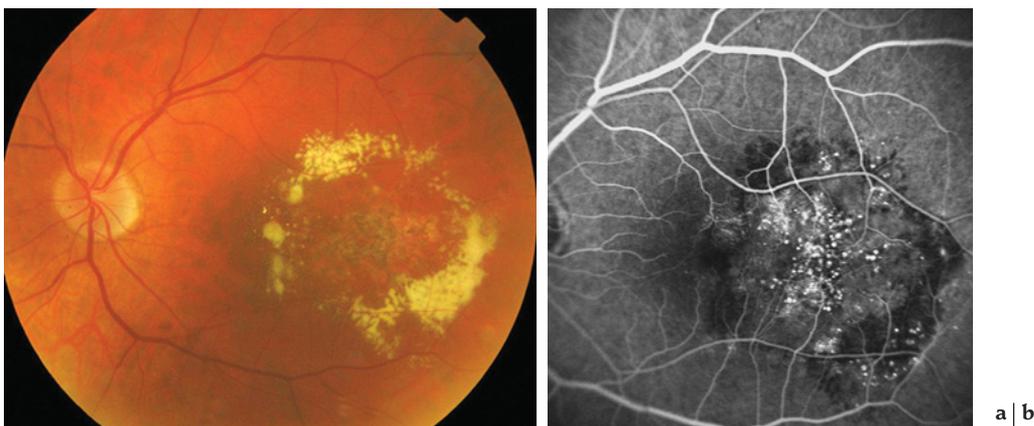


Fig. 10-15 – Multiples exsudats durs entourant un angiome caverneux rétinien. a. La photographie couleur révèle une couronne d'exsudat entourant un angiome dont quelques dilatations ont été traitées par laser. b. L'angiographie initiale en ICG met en évidence des lésions punctiformes hyperfluorescentes de la lésion entourées d'une zone hypofluorescente correspondant aux exsudats lipidiques.

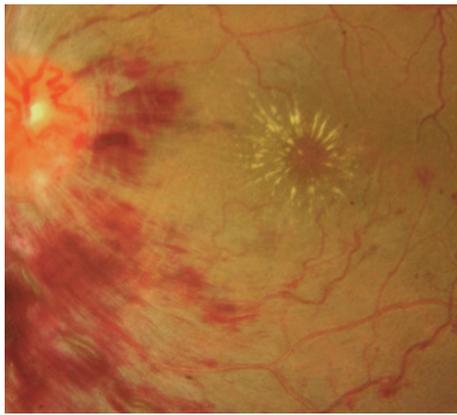


Fig. 10-16 – Présence d'une « étoile maculaire » et d'hémorragies en flammèche dans le cadre d'une rétinopathie hypertensive.

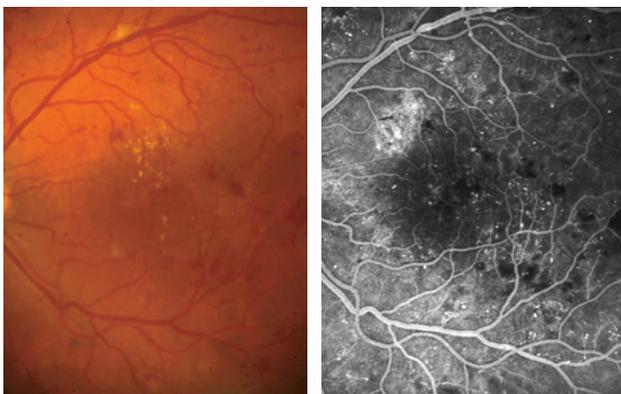


Fig. 10-17 – Rétinopathie diabétique non proliférante sévère. **a** | **b**
a. Multiples microanévrismes. **b.** L'angiographie à la fluorescéine permet de différencier les microanévrismes hyperfluorescents des hémorragies punctiformes hypofluorescentes.

majeure par compression lors des traumatismes thoraciques, par exemple. Compte tenu des altérations pariétales occasionnées par les maladies systémiques, telles que le diabète et l'hypertension artérielle, les réseaux vasculaires rétinien et choroïdien perdent leur capacité de réguler le débit pendant des variations de la pression de perfusion (Blum et al., 2006). Cette absence de régulation du lit vasculaire a aussi été observée en présence d'une néovascularisation choroïdienne, expliquant la formation d'hémorragies lors de variations de la pression de perfusion (Pournaras et al., 2006). Ainsi, lors d'une augmentation brutale de la pression artérielle — 25 ou 30 % d'augmentation lors du réveil, le matin ou lors d'un exercice physique, par exemple —, l'augmentation violente de la perfusion va provoquer des saignements à travers une paroi vasculaire altérée.

Les hémorragies proviennent fréquemment des néovaisseaux rétinien ou sous-rétinien, dont la paroi présente des jonctions serrées immatures et des fenestrations des cellules endothéliales. Des processus néovasculaires pré- ou intrarétinien, complications classiques des microangiopathies vasoprolifératives ischémiques, sont des sources de saignement. Des hémorragies peuvent également être secondaires à des néovaisseaux sous-rétinien survenant dans le cadre de maladies dégénératives (comme la DMLA) ou des néoplasies d'origine vasculaire (tumeurs de l'uvée, hémangiomes). Au niveau du segment antérieur, les vaisseaux pathologiques iriens peuvent entraîner une hémorragie contenue dans la chambre antérieure (hyphéma).

Les hémorragies pré-rétinien les plus fréquentes sont associées au développement d'un tissu fibrovasculaire dans le cadre des microangiopathies ischémiques rétinien. Au cours de l'évolution d'une rétinopathie diabétique ou d'une occlusion veineuse rétinien, la contraction du tissu fibrovasculaire au sein d'une membrane néovasculaire pré-rétinien peut être une autre cause de saignements, bien que ce mécanisme de contraction soit un mécanisme lent et progressif. La rétraction du tissu fibrovasculaire pré-rétinien est souvent associée à des décollements postérieurs du vitré localisés. Comme ce tissu fibrovasculaire possède des propriétés contractiles dues à la présence de myofibroblastes, le décollement postérieur du vitré a une tendance à s'étendre progressivement (Bochaton-Piallat et al., 2000). De plus, la survenue d'un décollement postérieur du vitré peut entraîner une force de traction aiguë additionnelle sur un réseau néovasculaire fragile, entraînant la rupture des vaisseaux et le saignement dans la cavité vitréenne. Les hémorragies sont récidivantes au gré des tractions du vitré et en fonction de la taille et de la motilité des vaisseaux surplombant une déchirure (Theodosiadis et Koutsandrea, 1985).

Occasionnellement, des ruptures du vitré cortical postérieur peuvent entraîner la diffusion des hémorragies dans la cavité vitréenne.

Les hémorragies intravitréennes peuvent également provenir de maladies vasculaires tumorales, soit pré-rétinien (angiomes caverno-rétinien), soit sous-rétinien à partir d'une hémorragie provenant d'une masse tumorale (mélanome).

Finalement, le traitement systémique par anticoagulants ou antiagrégants, tout comme des pathologies prédisposant à des saignements (leucémies, thrombopénie, hémopathies) et des anomalies de la coagulation représentent des facteurs étiologiques supplémentaires responsables d'hémorragies intrarétinien ou rétinien (tableau 10-IX).

Éléments cliniques

En fonction de leur importance et de leur localisation, les hémorragies rétinien peuvent prendre plusieurs aspects.

Hémorragie rétinien superficielle en flammèche

Elle provient généralement des capillaires rétinien superficiels, probablement de type radiaire péri-papillaire (fig. 10-18). Elle se distribue entre les fibres nerveuses, dans des zones localisées de moindre résistance. Leur configuration est allongée, linéaire, de dimension variable. Ces hémorragies peuvent néanmoins être nombreuses au point de former de larges plages hémorragiques continues. En fonction de la pathologie associée, les hémorragies peuvent régresser rapidement : chez les nouveau-nés, leur régression se fait en quelques jours.

Hémorragie profonde intrarétinien

Elle se présente souvent sous forme punctiforme, nodulaire ou en nappe, de taille variable et d'aspect réticulé (fig. 10-19). Sur le plan anatomique, elle se situe essentiellement au niveau des couches plexiformes interne et externe. Cette hémorragie provient probablement de saignements du réseau capillaire profond au niveau de la couche plexiforme externe. Sous l'aspect punctiforme, elle peut parfois être confondue avec un microanévrisme. Dans ces cas, l'angiographie à la fluorescéine facilite le diagnostic (fig. 10-17).

Hémorragie sous-rétinien

Souvent liée à la présence d'une membrane néovasculaire dans le cadre de la DMLA (fig. 10-20), elle peut néanmoins survenir au

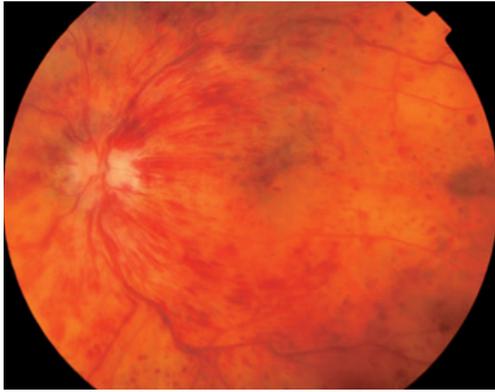


Fig. 10-18 – Hémorragies en flammèche dans le cadre d'une occlusion de la veine centrale de la rétine.

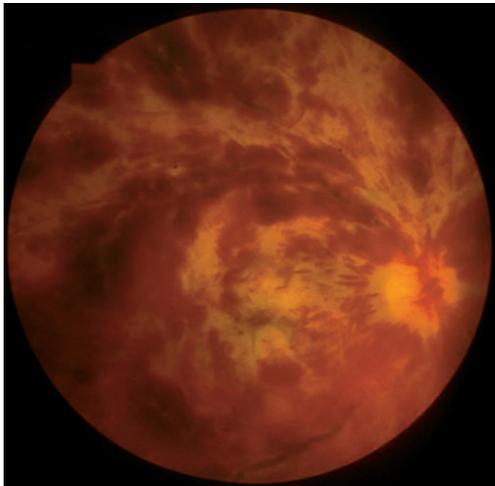
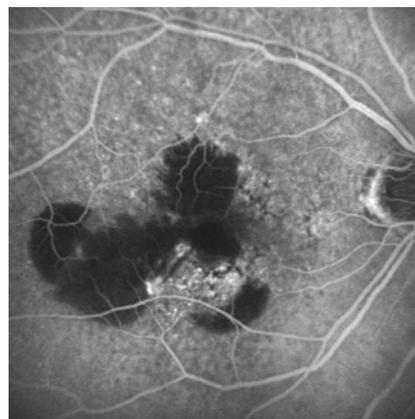


Fig. 10-19 – Hémorragies en nappe dans le cadre d'une occlusion de la veine centrale de la rétine.

cours de l'évolution de microangiopathies ischémiques rétinienne associées à la formation de micro- ou macroanévrismes, comme dans la maladie de Coats, les macroanévrismes, la drépanocytose ou les leucémies (fig. 10-21). Leur résorption s'effectue très lentement. Leur disparition est souvent associée à des altérations importantes au niveau des photorécepteurs, entraînant un dysfonctionnement majeur de la rétine affectée. Les hémorragies localisées sous l'épi-

Tableau 10-IX
Diagnostic différentiel des hémorragies.

| | |
|-----------------------------------|---|
| Pathologies vasculaires oculaires | Rétinopathie diabétique Occlusions veineuses rétinienne Occlusion de la veine ophtalmique Macroanévrisme rétinien Syndrome d'ischémie oculaire Rétinopathie hypertensive Toxémie gravidique Télangiectasies rétinienne Maladie de Coats Rétinopathie radique Vascularites rétinienne Maladie d'Eales |
| Traumatismes | Rétinopathies traumatiques Rétinopathie de Purtscher Rupture choroïdienne traumatique Syndrome des enfants battus (<i>shaken baby syndrome</i>) Fistule carotido-caverneuse |
| Pathologies oculaires autres | Membrane néovasculaire choroïdienne d'origines diverses Neuropathies optiques ischémiques Rétinopathie du VIH Rétinite à CMV Syndrome de Terson Rétinopathie de Valsalva Tumeurs oculaires et métastases Drusen du nerf optique Syndrome de <i>Morning glory</i> Glaucome |
| Pathologies systémiques | Anémies Syndromes d'hyperviscosité Purpura thrombocytopénique Coagulation intravasculaire disséminée Syndrome de la veine cave Artérite à cellules géantes Artérite de Takayasu Endocardite bactérienne subaiguë Amyloidose Hystiocytose Syndrome de von Hippel-Lindau Maladie de Rendu-Osler-Weber Syndrome de Bourneville |
| Origine médicamenteuse | |



a | b

Fig. 10-20 – Hémorragie sous-rétinienne. a. Hémorragie sous-rétinienne diffuse liée à la présence d'une membrane néovasculaire. b. L'hémorragie provoque un effet masque étendu. Cliché d'angiographie à la fluorescéine, temps tardif.



Fig. 10-21 – Hémorragies sous-rétiniennes et prérétiniennes secondaires à un macroanévrisme. **a.** Photographie du fond d'œil. Notez la présence d'un niveau liquidien de l'hémorragie située le long de l'arcade temporale inférieure. **b.** L'angiographie à l'ICG met en évidence la localisation du macroanévrisme.

thélium pigmentaire au niveau purement choroïdien sont toujours associées à la présence de membranes néovasculaires sous-rétiniennes dans le cadre de la DMLA, ou d'origine traumatique par rupture du réseau vasculaire choroïdien.

Hémorragie prérétinienne

Elle est localisée dans l'espace virtuel entre la membrane limitante interne et le vitré cortical postérieur repoussé dans la cavité vitréenne. Du fait de la formation d'une cavité, elle présente souvent un niveau liquidien (fig. 10-21). En fonction de l'étendue de la cavité, les hémorragies peuvent former un niveau dans une poche rétro-hyaloïdienne ou s'étendre progressivement, au fur et à mesure que le décollement du vitré progresse, vers la partie inférieure de la cavité. Des hémorragies prémaculaires peuvent survenir (fig. 10-22). Elles sont fréquentes chez les adultes, associées à des hémorragies sous-arachnoïdiennes (syndrome de Terson). Dans le cadre des microangiopathies ischémiques vasoprolifératives, la progression du tissu fibrovasculaire en direction prérétinienne précède l'incident hémorragique.

Les hémorragies rétro-hyaloïdiennes évoluent généralement en quelques semaines vers la résorption spontanée. Néanmoins, elles peuvent diffuser dans la cavité vitréenne.

Les hémorragies prérétiniennes se résorbent progressivement, généralement de la partie supérieure vers la partie inférieure. Au bord de l'espace rétro-hyaloïdien, une accumulation de débris cellulaires est souvent observée : sa disparition est beaucoup plus lente.



Fig. 10-22 – Hémorragie prémaculaire secondaire à un angiome veineux rétinien. La localisation prérétinienne de l'hémorragie masque les vaisseaux rétiniens.

Hémorragies vitréennes

Elles surviennent suite à une multitude de pathologies de l'interface vitréorétinienne, de traumatismes oculaires ou de lésions vasculaires liées à un décollement postérieur du vitré. Dans ces cas, l'hémorragie localisée à la périphérie s'infiltré et provoque un soulèvement qui s'étend de l'avant en direction du pôle postérieur dans la partie inférieure de la cavité. Elle infiltre le vitré cortical postérieur. Au cours de l'évolution des microangiopathies ischémiques, les hémorragies vitréennes sont souvent d'origine capillaire ou veineuse.

CAS PARTICULIER : LA TACHE DE ROTH

Physiopathologie

La tache de Roth correspond à une hémorragie secondaire à une occlusion artériolaire d'origine emboligène, survenant habituellement dans un contexte infectieux ou tumoral (tableau 10-X). Elle représente une expression particulière d'exsudat cotonneux, dont l'aspect blanchâtre correspond à l'accumulation focale de polymorphonucléaires (endocardite bactérienne, par exemple) ou de cellules tumorales (leucémie, par exemple).

Tableau 10-X
Diagnostic différentiel de la tache de Roth.

| | |
|-------------------------|--|
| Pathologies oculaires | Rétinopathie du VIH Rétinopathie diabétique Rétinopathie induite par l'interféron α |
| Pathologies systémiques | Endocardites Septicémies Leucémies Candidose systémique Collagénoses Anémies Myélome multiple Carcinome pulmonaire Aortite syphilitique |
| Divers | Pathologie valvulaire rhumatismale Après intervention chirurgicale cardiaque Après intervention chirurgicale de la cataracte chez les enfants Hémorragie intracrânienne |



Fig. 10-23 – Taches de Roth multiples dans le cadre d'une leucémie. Noter l'aspect caractéristique de la lésion présentant une zone blanchâtre centrale entourée d'une hémorragie.

Localisée essentiellement dans les couches internes de la rétine, la tache de Roth régresse progressivement, entraînant une destruction du tissu neuronal et l'interruption des fibres nerveuses affectées.

Éléments cliniques

En 1972, Roth fut le premier à décrire la présence de lésions dont le centre blanchâtre était entouré d'hémorragies dans le cas de septicémies. Cliniquement, la lésion apparaît au fond d'œil sous la forme d'une hémorragie centrée autour d'une zone blanchâtre plus ou moins visible (fig. 10-23).

NÉOVAISSEAUX

NÉOVAISSEAUX RÉTINIENS

Physiopathologie

La néovascularisation représente une complication sévère secondaire aux microangiopathies vasculaires ischémiques, principalement les occlusions veineuses et la rétinopathie diabétique.

Dans les occlusions veineuses, l'étendue de l'ischémie favorise le développement d'un processus néovasculaire. La rétine hypoxique relâche des facteurs de croissance vasculaire, parmi lesquels se trouve le facteur de croissance vasculaire d'origine endothéliale (VEGF), afin de promouvoir une revascularisation de la rétine. Ce facteur peut alors agir et favoriser le développement d'un processus néovasculaire au niveau rétinien et, par diffusion, au niveau de l'iris.

Dans la rétinopathie diabétique, le déséquilibre présent entre les facteurs pro- et anti-angiogéniques est également impliqué dans la survenue d'une néovascularisation.

D'autres causes sont évoquées dans le développement d'une néovascularisation rétinienne (tableau 10-XI).

Éléments cliniques

Dans le cas des occlusions veineuses, le développement des néovaisseaux est corrélé à l'étendue de la surface ischémique. Dans une occlusion de la veine centrale de la rétine, les néovaisseaux apparaissent volontiers au niveau papillaire, alors que, lors d'une occlusion de branche veineuse, ils sont observés en périphérie à la surface rétinienne (fig. 10-24 et cf. chapitre 22).

Dans la rétinopathie diabétique, les altérations vasculaires secondaires à la pathologie systémique sont responsables du développement de zones ischémiques et de la survenue d'une néovascularisation épipapillaire ou rétinienne (fig. 10-25 et cf. chapitre 13).

Les néovaisseaux peuvent entraîner des tractions vitréorétiniennes, parfois compliquées par des hémorragies vitréennes, voire des décollements de rétine (cf. chapitre 13).

NÉOVAISSEAUX SOUS-RÉTINIENS

Physiopathologie

La DMLA représente la principale cause de néovascularisation sous-rétinienne. Elle est principalement caractérisée par deux formes cliniques, la forme atrophique (« sèche ») et la forme exsudative (« humide »). Dans cette dernière, des néovaisseaux issus de la choriocapillaire, après rupture de la membrane de Bruch, peuvent proliférer. Cette néoformation est responsable d'un phénomène exsudatif, souvent associé à des saignements sous- et intrarétiniens.

Il existe d'autres pathologies présentant des néovaisseaux sous-rétiniens : la myopie forte, la pseudohistoplasmose, la toxoplasmose ou les stries angioïdes, pour en citer quelques-unes.

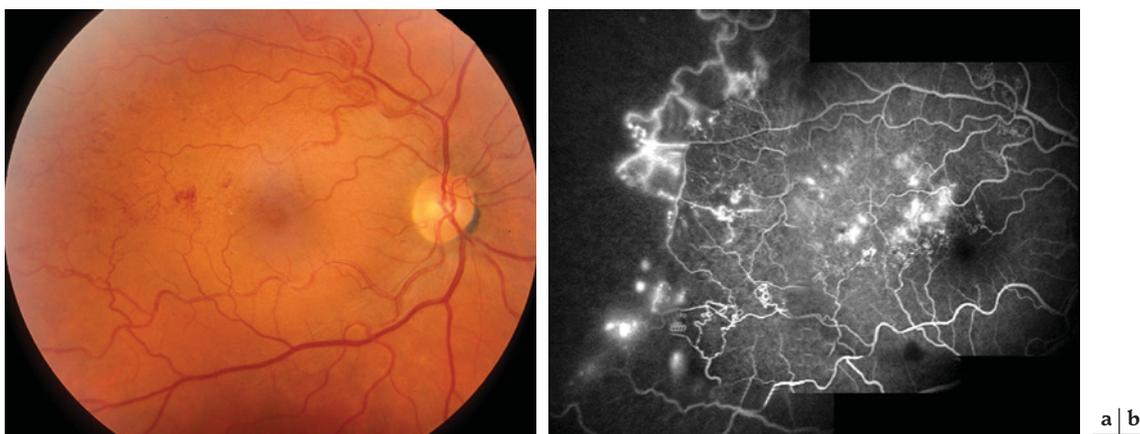


Fig. 10-24 – Néovascularisation rétinienne périphérique dans le cadre d'une occlusion veineuse. a. Les vaisseaux collatéraux sont visibles au pôle postérieur. b. L'angiographie à la fluorescéine permet de mettre en évidence des néovaisseaux périphériques sous forme de lésions hyperfluorescentes.

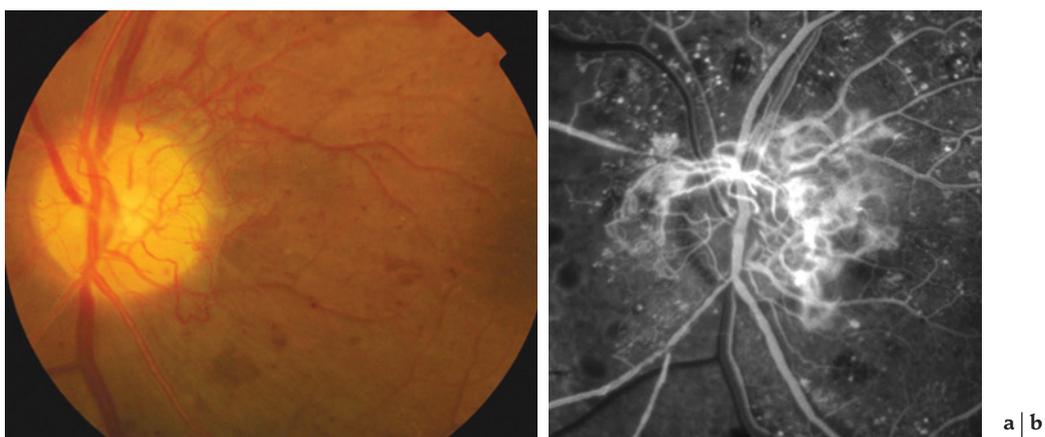


Fig. 10-25 – **Rétinopathie diabétique proliférante.** a. Néovascularisation prépapillaire. b. Les néovaisseaux sont bien délimités aux temps précoces de l'angiographie à la fluorescéine.

Tableau 10-XI
Diagnostic différentiel de la néovascularisation rétinienne périphérique.

| | |
|-------------------------|--|
| Pathologies oculaires | Rétinopathie diabétique proliférante Occlusions veineuses Syndrome d'ischémie oculaire Occlusions artérielles Rétinopathie du prématuré Rétinopathie radique Maladie d'Eales Pars planite Choriorétinopathie de type <i>birdshot</i> Nécrose rétinienne aiguë Détachement de rétine chronique Vitréorétinopathie exsudative familiale Incontinentia pigmenti |
| Pathologies systémiques | Hémoglobinopathies Leucémie Maladies inflammatoires Sarcoïdose Lupus érythémateux disséminé Sclérodémie Maladies rhumatismales |
| Divers | Embolies Abus de drogues intraveineuses |

Éléments cliniques

Suite au développement d'une lésion maculaire, les patients présentent une perte rapide de la vision centrale, souvent accompagnée de métamorphopsies. La biomicroscopie révèle la présence d'une lésion grisâtre, surélevée, associée à un soulèvement de la rétine et, parfois, et à des lésions hémorragiques de taille et d'aspect variables en fonction de la localisation de la lésion. L'angiographie à la fluorescéine et l'angiographie au vert d'indocyanine permettent de confirmer ce diagnostic (fig. 10-26). Les formes néovasculaires dites visibles ou occultes correspondent à une classification fondée sur l'angiographie à la fluorescéine.

NÉOVAISSEAUX IRIENS

Physiopathologie

Dans le cadre des microangiopathies vasoprolifératives ischémiques, la diffusion de facteurs dans le segment antérieur de l'œil, comme le VEGF, peut favoriser la survenue d'un processus néovasculaire au niveau de l'iris. Dans certains cas, suite à l'invasion de l'angle iridocornéen par du tissu fibrovasculaire, un glaucome néovasculaire peut compliquer le tableau clinique.

Les diagnostics suspectés correspondent aux processus néovasculaires périphériques (tableau 10-XI).



Fig. 10-26 – **Dégénérescence maculaire liée à l'âge.** a. La photographie montre une lésion maculaire grisâtre surélevée associée à des hémorragies. b. L'angiographie à la fluorescéine met en évidence une membrane néovasculaire à prédominance occulte.

Éléments cliniques

Les néovaisseaux iriens apparaissent habituellement au niveau de la collerette irienne et prolifèrent à sa surface (fig. 10-27). La prolifération fibrovasculaire va engendrer une disparition des cryptes iriennes et une rigidification de la structure. En raison de cette prolifération, l'iris va perdre sa capacité de dilatation. La néovascularisation irienne peut survenir de manière isolée ou associée à une atteinte irido-cornéenne.

Les patients se présentent habituellement avec un œil rouge et douloureux en semi-mydriase aréactive et, parfois, une ectropionisation de l'épithélium pigmentaire au niveau de la colle-

rette irienne. En présence d'une membrane fibrovasculaire, la fermeture de l'angle irido-cornéen favorise une élévation de la pression intraoculaire : c'est le glaucome néovasculaire par fermeture de l'angle, parfois réfractaire à la panphotocoagulation rétinienne.

Dans ce chapitre ont été passés en revue certains signes cliniques liés à des pathologies vasculaires rétinienne. Leur physiopathologie ainsi que leur diagnostic différentiel sont évoqués. Dans les chapitres suivants, ils sont développés plus en détails en fonction de la pathologie sous-jacente.

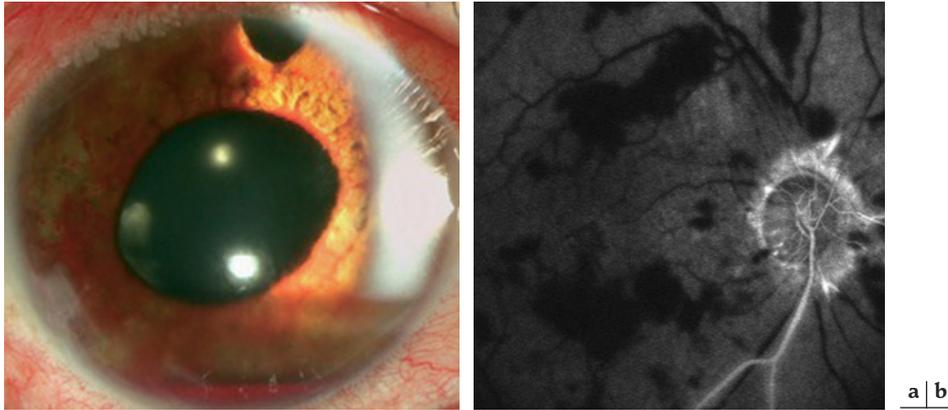


Fig. 10-27 – Rubéose irienne survenue dans le cadre d'une occlusion de l'artère ophthalmique. a. Rubéose irienne visible à l'examen biomicroscopique. b. L'angiographie à l'ICG met en évidence le silence choroidien caractéristique dans ce type d'occlusion vasculaire.

BIBLIOGRAPHIE

- Blum M., Pils C., Müller U.A. *et al.* (2006). [The myogenic response of retinal arterioles in diabetic retinopathy]. *Ophthalmologie*, 103 : 209-213.
- Bochaton-Piallat M.L., Kapetanios A.D., Donati G. *et al.* (2000). TGF-beta1, TGF-beta receptor II and ED-A fibronectin expression in myofibroblast of vitreoretinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 41 : 2336-2342.
- Gould D.B., Phalan F.C., Van Mil S.E. *et al.* (2006). Role of COL4A1 in small-vessel disease and hemorrhagic stroke. *N Engl J Med*, 354 : 1489-1496.

- Pourmaras C.J., Logean E., Riva C.E. *et al.* (2006). Regulation of subfoveal choroidal blood flow in age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 47 : 1581-1586.
- Theodosiadis G.P. et Koutsandrea C.N. (1985). Avulsed retinal vessels with and without retinal breaks-Treatment and extended follow-up. *Trans Ophthalmol Soc UK*, 104 (Pt 8) : 887-892.
- Wong T.Y., Klein R., Klein B.E. *et al.* (2003). Retinal vessel diameters and their associations with age and blood pressure. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 44 : 4644-4650.

Page blanche

ÉVALUATIONS CLINIQUES

I – EXAMENS FONCTIONNELS

ACUITÉ VISUELLE CENTRALE, SENSIBILITÉ AUX CONTRASTES, VISION DES COULEURS

A. Roth

Ce chapitre a pour but de rappeler les lignes directrices de l'examen de la fonction visuelle monoculaire. La première de ces lignes est fondamentale et détermine toutes les autres : tout test de performance sensorielle consiste à déterminer un seuil psychophysique de perception : « Lors d'un tel test, la probabilité de réponses perçues passe progressivement de 0 % pour un signal sous-liminaire à 100 % pour un signal sus-liminaire (ou inversement de 100 % pour un signal sus-liminaire à 0 % pour un signal sous-liminaire) » ; la transition se fait « suivant une courbe ayant l'allure d'une sigmoïde, appelée fonction psychométrique ; celle-ci exprime la probabilité de réponse perçue en fonction du niveau de stimulation » (Pelizzone, 1999). Cela vaut autant pour l'acuité visuelle, la sensibilité aux contrastes que pour la vision des couleurs.

EXAMEN DE L'ACUITÉ VISUELLE CENTRALE

Dans la majorité des cas de troubles circulatoires oculaires, la baisse de l'acuité visuelle centrale est le symptôme dominant, qu'elle soit d'apparition soudaine, voire brutale, ou progressive ; lorsqu'elle est unilatérale, elle peut initialement passer inaperçue. Elle peut également être précédée d'autres troubles fonctionnels, notamment d'une altération de la vision des couleurs. Sa mesure, pivot du bilan fonctionnel, doit satisfaire aux exigences de rigueur, brièvement rappelées ici : elle doit se concevoir comme une mesure de seuil, s'effectuer dans les conditions optiques optimales et faire usage d'échelles à progression logarithmique. Ce n'est qu'ainsi que l'on peut reconnaître des déficits minimes, débutants ou additionnels en cours d'évolution.

Seuil d'acuité visuelle

Le seuil normal de l'acuité visuelle varie au cours de l'existence, depuis la naissance et la prime enfance jusqu'à un âge avancé, en l'absence de toute altération des milieux oculaires, de la chorioretine ou des voies optiques. À partir de l'adolescence et jusqu'à la huitième décennie, il est normalement supérieur à 1,0, chiffre arbitraire de référence (ou équivalents fractionnaires 5/5, 10/10, 20/20, etc.). L'acuité visuelle peut atteindre la valeur maximum

théorique de 2,0, mais ne peut dépasser celle-ci en raison de la structure de la rétine (Paliaga, 1991 ; Pechereau, 2007a) ; « Le seuil d'acuité visuelle qui a été considéré comme normal est le double de cette acuité visuelle théorique : 1 minute d'arc, soit 10/10 » (Pechereau, 2007a) ou 1,0. En fait, le seuil normal individuel se situe entre 1,0 et 2,0 ; 1,0 représente la limite inférieure de la dispersion des seuils individuels normaux, le minimum de la normalité. La mesure de l'acuité visuelle consiste par conséquent à déterminer l'acuité maximum de chaque œil, ou l'angle minimum de résolution (AMR, ou MAR en anglais), en dépassant autant que possible le niveau de 1,0 (Paliaga, 1991 ; Speeg-Schatz, 1999 ; Pechereau, 2007a).

Autrement dit, avoir une acuité visuelle 1,0 ne signifie pas nécessairement que celle-ci est normale : un patient voyant 1,0 peut se plaindre d'une baisse d'acuité ; celle-ci sera confirmée par référence, si son acuité était antérieurement supérieure à 1,0, ou, si elle est unilatérale, par comparaison à celle de l'autre œil ; en l'absence de telles données, elle sera probable, compte tenu de ce qu'elle devrait être à l'âge du patient.

Correction optique optimale

La mesure de l'acuité visuelle nécessite la correction objective et subjective minutieuse de l'amétropie éventuelle, faute de quoi elle n'aurait aucune valeur ; cette correction doit être réajustée à chaque examen de contrôle pour tenir compte des modifications anatomiques éventuelles intervenues dans l'intervalle des examens successifs, de l'œdème rétinien notamment (Roth, 2007a).

Échelles d'acuité visuelle

Aujourd'hui les échelles d'acuité à progression logarithmique doivent remplacer les échelles à progression décimale, encore largement répandues ; ces dernières comportent en effet des échelons trop largement espacés pour les acuités visuelles basses et multiplient inutilement les échelons pour les acuités visuelles élevées. La progression logarithmique est constante, de 1,26 d'un échelon à l'autre ; la dimension angulaire des signaux double ainsi tous les trois échelons ($1,26 \times 1,26 \times 1,26 = 2,0$) (Paliaga, 1991 ; Pechereau, 2007b).

La mesure de l'acuité visuelle se fait habituellement en partant de signaux sus-liminaires, vus à 100 %. La transition entre le 100 % de signaux vus et le 0 % de signaux non vus est normalement très courte, en passant d'un échelon logarithmique au suivant. En cas d'acuité visuelle abaissée, en revanche, cette transition peut s'étager

sur deux ou trois échelons ; il est par conséquent utile de consigner le résultat en détail, sous la forme d'un profil d'acuité selon Paliaga — en rayant, par exemple, les signaux non vus sur un tableau reproduisant les optotypes (Speeg-Schatz, 1999) — ou sous la forme d'un score calculé en valeurs logarithmiques¹ en fonction du nombre de signes vus selon la méthode de l'ETDRS (*Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*) (Speeg-Schatz, 1999).

EXAMEN DE LA SENSIBILITÉ AU CONTRASTE ACHROMATIQUE

La mesure de la sensibilité fovéolaire au contraste achromatique de luminance n'a pas encore trouvé la place qui devrait lui revenir dans la pratique ophtalmologique quotidienne. Le sujet n'est pourtant pas nouveau, puisque la première étude remonte à 1866 ; elle est due à E. Mach qui a conçu pour cela un cylindre tournant portant des zones alternées noires et blanches, ainsi que le rappellent Corbé et Nordmann (Corbé, 1999a). En 1921, Ammann a introduit le test qui porte son nom et qui consiste à mesurer l'acuité visuelle en faible contraste à l'aide d'un filtre neutre (Ammann, 1921). Mais ce n'est qu'au cours des trente dernières années que l'examen de la sensibilité au contraste achromatique a éveillé un intérêt plus large (Paliaga, 1991 ; Ginsburg, 2003). Le lecteur pourra se rapporter au Rapport de la Société Française d'Ophtalmologie de 1999 sur l'exploration de la fonction visuelle (Corbé, 1999a, 1999b), auquel nous faisons ici de larges emprunts.

Fonction de sensibilité au contraste achromatique

Dans les conditions de contraste maximum et de fréquence spatiale minimum, dans lesquelles elle est habituellement mesurée, l'acuité visuelle ou son inverse, l'angle minimum de résolution, est l'un des points extrêmes de la fonction de sensibilité au contraste achromatique. Cette fonction est la somme cumulative d'une série de canaux distincts et fonctionnellement indépendants, sensibles chacun à une gamme limitée et différente de fréquences spatiales (fig. 11-1) ; globalement le maximum de sensibilité se situe à environ deux cycles par degré d'angle (cpd) visuel. On distingue la fonction de sensibilité au contraste spatial et la sensibilité au contraste temporel, c'est-à-dire successif. « *La fonction de sensibilité au contraste spatial de luminance exprime les capacités du système visuel à détecter des différences de luminance sur des éléments de dimensions variées* » (Ammann, 1921), autrement dit selon leur fréquence spatiale et leur contraste de luminance. Schématiquement, elle explore principalement les cellules ganglionnaires X et la voie optique parvocellulaire, tandis que la fonction de sensibilité au contraste temporel de luminance explore principalement les cellules ganglionnaires Y et la voie optique magnocellulaire (Corbé, 1999a). La fonction de contraste achromatique est fonctionnellement distincte de celle du contraste chromatique.

Tests cliniques de la sensibilité au contraste achromatique

La sensibilité au contraste achromatique se mesure par ses deux expressions, la sensibilité au contraste spatial et la sensibilité au contraste temporel — à fréquence spatiale très basse elle corres-

1. Avec une échelle à progression logarithmique, la valeur de l'angle minimum de résolution (AMR) change de -0,1 d'une ligne de signaux à l'autre. Si chaque ligne comporte cinq signaux, on attribuera la valeur de -0,02 à chaque lettre vue.

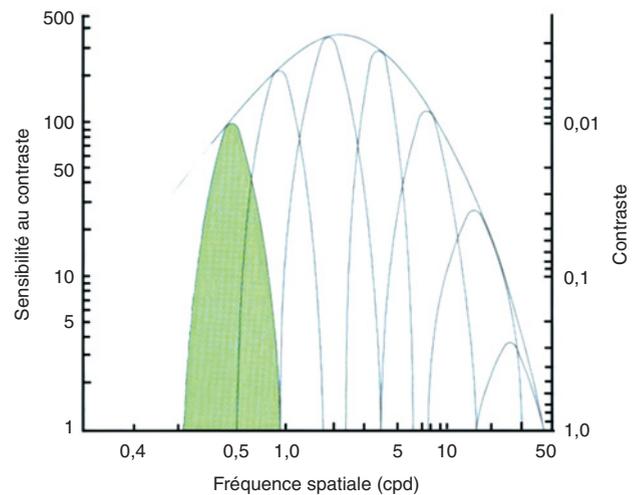


Fig. 11-1 – *Courbe de sensibilité au contraste achromatique.* Courbe représentant la somme cumulative d'une série continue de canaux différents et fonctionnellement indépendants, sensibles chacun à une gamme limitée et différente de fréquences spatiales ; le maximum de la courbe se situe à environ deux cycles par degré d'angle visuel. (D'après Corbé et Normann. In : Risse. Exploration de la fonction visuelle. Rapport de la Société Française Ophtalmologie. Masson, Paris, 1999.)

pond au test du flicker. Plusieurs types de tests peuvent être utilisés :

- les planches cartonées, comportant :
 - soit des réseaux de raies, notamment la planche de Ginsburg (Vistech), la plus répandue, comportant cinq fréquences spatiales (1,5 à 18 cycles par degré) et neuf niveaux de contraste (Ginsburg, 1984 ; Corbé, 1999a) ;
 - soit des optotypes : les planches de Regan avec trois niveaux de contraste, de 95 %, de 9 % et de 3 % sous 100 cd m², les optotypes de Gracis (optotypes de Paliaga modifiés) et le test « Gradual » avec réduction progressive du niveau de contraste en abscisse et de la dimension angulaires des signes en ordonnée (France et France, 1988 ; Gracis et Giobbio, 1990 ; Corbé, 1999a) ;
- les écrans de visualisation, plus précis, avec profil de luminance carré ou sinusoïdal, et :
 - présentation statique des tests, en faisant varier le niveau de contraste pour chaque niveau de fréquence spatiale, pour la sensibilité au contraste spatial ;
 - présentation dynamique des tests, avec des stimuli balayant l'écran ou en opposition de phase, pour la sensibilité au contraste temporel.

Les tests sont présentés soit en partant de signes perçus de fort contraste, en diminuant peu à peu ce contraste jusqu'au seuil de perception (méthode descendante), soit en partant de signes non perçus de faible contraste, en augmentant peu à peu le contraste jusqu'au seuil de perception (méthode ascendante). La méthode gagne en précision avec le « choix forcé » consistant à utiliser des réseaux de raies² d'orientation variable, verticale, horizontale ou oblique, et à demander au sujet d'en indiquer chaque fois l'orientation (Corbé, 1999a).

2. Les réseaux de raies sont définis par leur luminance moyenne $L_{moy} = L_{max} - L_{min}/2$, par leur contraste $C = (L_{max} - L_{min})/2L_{moy}$ et leur fréquence spatiale exprimée en nombre de cycles par degré d'angle visuel.

Intérêt prédictif de la mesure de la sensibilité au contraste achromatique

La mesure de la sensibilité au contraste achromatique est davantage utilisée en ergophtalmologie et pour l'étude des effets fonctionnels de la chirurgie du segment antérieur, des différents types de lentilles intraoculaires, et de la chirurgie réfractive, que pour les conséquences des maladies chori-rétiniennes ou optiques (Corbé, 1999b). Des travaux, certes moins nombreux, en ont cependant aussi montré l'intérêt (France et France, 1988 ; Corbé, 1999b). En particulier, la sensibilité au contraste achromatique est altérée, avec une valeur prédictive, en cas de glaucome chronique (France et France, 1988 ; Corbé, 1999b ; McKendrick et al., 2007). Plusieurs études ont montré qu'elle est également altérée chez les sujets diabétiques, non seulement chez ceux présentant une rétinopathie (France et France, 1988 ; Hellstedt et al., 1997 ; De Oliveira Maia Junior et al., 2007), mais aussi chez ceux dont l'acuité visuelle reste normale et qui ne présentent pas de lésions visibles au fond d'œil (Sokol et al., 1985 ; Dosso et al., 1996 ; Arend et al., 1997 ; Liska, 1999).

La mesure de la sensibilité au contraste achromatique est aujourd'hui facilement praticable avec des réseaux de raies ou des optotypes présentés sur des planches ou des écrans de visualisation. Elle devrait faire partie des examens de routine d'aide au diagnostic et à la décision thérapeutique.

EXAMEN DE LA VISION DES COULEURS

L'examen de la vision des couleurs n'a que rarement une valeur diagnostique et prédictive, c'est-à-dire thérapeutique décisionnelle. La raison en est que les tests sont encore mal compris et utilisés de façon inappropriée ; les atteintes de la vision des couleurs sont mal connues des utilisateurs potentiels et les situations où cet examen devrait trouver sa place mal cernées.

Les lecteurs pourront se reporter au Rapport 1999 de la Société Française d'Ophtalmologie, *L'exploration de la fonction visuelle* (Risse, 1999), et au Rapport 2001 du Bulletin des Sociétés d'Ophtalmologie de France, *Les dyschromatopsies* (Leid, 2001), pour la physiologie et la physiopathologie de la vision des couleurs, de même que pour une bibliographie détaillée. De larges emprunts sont faits ici à ces deux Rapports.

Dyschromatopsies

Les déficiences de la vision des couleurs sont les unes héréditaires, les autres acquises, de physiopathologie totalement différente.

Dyschromatopsies héréditaires

Les dyschromatopsies héréditaires sont, dans la grande majorité des cas, des variantes constitutionnelles des photopigments des cônes rétinien ; en d'autres termes, elles résultent d'une constitution différente de la norme ou de l'absence de l'un des trois photopigments S, M, ou L, rarement de deux d'entre eux (tableau 11-I). Dans l'achromatopsie complète ou incomplète, l'anomalie résulte d'un dysfonctionnement de la transduction au niveau des cônes. Ces anomalies ne varient pas au cours de l'existence. Les tests utilisés pour leur diagnostic devront être à même de les déceler, de les « piéger » (Roth et Pelizzone, 1992 ; Krastel, 1995 ; Leid, 2001 ; Roth, 2007b).

Dyschromatopsies acquises

Les dyschromatopsies acquises constituent les déficits à proprement parler de la vision des couleurs. Elles résultent d'un processus pathologique acquis affectant une partie plus ou moins étendue du système visuel périphérique. L'atteinte des trois types de cônes rétinien et/ou des deux canaux colorés antagonistes « rouge-vert » ou « bleu-jaune » des voies optiques est toujours globale, même si elle touche, aux stades de début ou modérément avancé, les uns et les autres de façon inégale. On distingue trois types de déficits acquis, le type I ou rouge-vert I, le type II ou rouge-vert II, et le type III ou bleu (tableau 11-II) ; l'achromatopsie acquise est la forme évoluée des trois types. Les déficits ne sont pas spécifiques d'une affection donnée, mais résultent des phénomènes hypoxiques, toxiques, inflammatoires ou dégénératifs qui affectent la rétine ou les voies optiques. Au niveau de la rétine, ces phénomènes entraînent une diminution de la densité à l'unité de surface et une distorsion des cônes ; ils provoquent l'intrusion des bâtonnets dans la vision des couleurs dont l'effet est une pseudo-protanomalie. Au niveau des voies optiques, ces phénomènes entraînent un trouble de la transmission neuronale des fibres optiques. Le mécanisme S (bleu) est le plus vulnérable ; lorsque son atteinte est prédominante, on observe une pseudo-tritanomalie (Krastel, 1995 ; Leid, 2001 ; Roth, 2001b, 2007b) (tableau 11-II).

Les déficits acquis de la vision des couleurs se manifestent par une perte de la saturation apparente des couleurs de parties plus ou moins étendues du spectre visible, ainsi que Galezowski l'avait déjà décrit en 1868 (Galezowski, 1868) : les couleurs paraissent « délavées », selon le terme utilisé spontanément par les patients. Cette désaturation apparente a pour conséquence un affaiblissement de la discrimination des couleurs. Les tests utilisés pour leur diagnostic devront être à même de détecter la perte de sensibilité des différents types de cônes et canaux antagonistes. Le type de déficit

Tableau 11-I

Les dyschromatopsies héréditaires.

En grisé, celles qui sont liées au chromosome X.

Les trichomatismes anormaux et les dichromatismes protan et deutan sont communément désignés du terme de daltonismes.

| Dyschromatopsies héréditaires | Type protan (cônes L « rouges ») | Type deutan (cônes M « verts ») | Type tritan (cônes S « bleus ») |
|-------------------------------|---|---------------------------------|---------------------------------|
| Trichomatismes anormaux | Protanomalie (PA) | Deuteranomalie (DA) | Tritanomalie (TA) |
| Dichromatismes | Protanopie (P) | Deuteranopie (D) | Tritanopie (T) |
| Monochromatismes | Monochromatisme à cônes S « bleus » | | |
| Achromatismes | Achromatopsies incomplètes et complètes | | |

Cônes S, *short wavelength sensitive cones* ; cônes M, *middle wavelength sensitive cones* ; cônes L, *long wavelength sensitive cones* ; ou encore, de façon plus ordinaire, cônes respectivement bleus, verts et rouges.

Tableau 11-II
Les trois types dyschromatopsies acquises.

| Dyschromatopsies acquises | Synonymes | Tests de classement |
|---------------------------|---------------|--|
| Type I | Rouge-vert I | Confusions d'axe rouge-vert |
| Type II | Rouge-vert II | Confusions d'axe rouge-vert irrégulières + confusions d'axe violet-jaune |
| Type III | Bleu | Confusions d'axe violet-jaune |

dépend de la localisation de la lésion causale et du mode de fixation, central ou excentré, de l'œil atteint (Galezowski, 1868 ; Pinckers et Marre, 1983 ; Marre, 1990).

Tests de la vision colorée à usage clinique, seuil de perception

Tests de confusion de couleurs

Les tests de confusion de couleurs ayant valeur de « test » utilisent des couleurs pigmentaires ou celles d'un écran de visualisation. Ce sont soit des tests de lecture qui recherchent la confusion de couleurs normalement différentes (les planches pseudo-isochromatiques), soit des tests de classement qui recherchent la confusion de couleurs opposées ou, au contraire, très proches (les tests d'assortiment). Ce sont des tests à stimuli constants qui ont, par conséquent, un niveau de sensibilité donné et fixe, mais différent pour chacun des tests. Le seuil de sensibilité d'un sujet est évalué par rapport au niveau de sensibilité du test utilisé (fig. 11-2) (Roth, 1999 ; Lanthony, 2001).

Il est un niveau de sensibilité qu'un test de confusion ne peut jamais dépasser ; c'est celui qui correspond au 95^e percentile de la distribution du seuil de perception des sujets normaux ; au-dessus de ce niveau, il perdrait en effet sa spécificité. Les tests de confusion sont donc nécessairement, au mieux légèrement, supraliminaires.

Pour que le résultat d'un examen de la vision des couleurs au moyen de tests de confusion ait une valeur clinique, le test utilisé doit avoir été validé sur des sujets normaux. Le résultat pourra alors être interprété en fonction de son niveau de sensibilité.

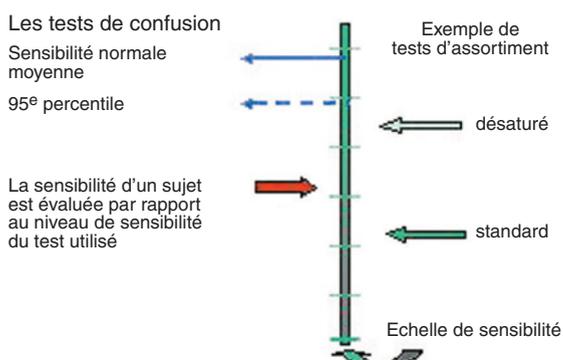


Fig. 11-2 – Évaluation de la sensibilité d'un sujet au moyen de tests de confusion de couleurs de sensibilité différente. Le sujet pris pour exemple réussit le test de saturation standard, mais échoue au test désaturé. Par exemple le test Panel D15 standard et désaturé ou le test 28 hue standard et désaturé. (D'après Roth. La réfraction de l'œil : du diagnostic à l'équipement optique. Atlas en Ophtalmologie. Elsevier, Paris, 2007.)

Tests d'égalisation de couleurs

Les tests d'égalisation de couleurs utilisent des couleurs spectrales sous la forme d'équations de tonalités ayant valeur de « test » : la plage colorée bipartite présentée au sujet comporte d'une part un mélange de deux couleurs monochromatiques dont on varie les proportions et, d'autre part, une couleur monochromatique de comparaison fixe, dont on ajuste la luminosité. Le déroulement de l'examen est aujourd'hui automatique (Pelizzone, 1991). Le sujet doit dire, pour chacune des proportions du mélange coloré qui lui est présentée, s'il perçoit une différence de couleur entre les deux moitiés de la plage d'observation ou non (fig. 11-2). Le but du test est de déterminer la zone où, dans l'intervalle des deux couleurs du mélange coloré, celles-ci paraissent égales au sujet. Le résultat, calculé selon une double fonction psychométrique, est donné en termes de zone d'égalisation des couleurs et de position du point moyen de cette zone (Moreland, 1990 ; Roth, 1990, 2001a, 2007b ; Pelizzone, 1991, 1995).

Les équations colorées sont des tests à stimuli variables. Elles permettent de déterminer directement le seuil de perception du sujet. Le résultat sera anormal s'il se trouve en deçà du 95^e percentile de la distribution du seuil de perception des sujets normaux ou, en cas d'atteinte unilatérale, à plus d'une distance équivalente du seuil de l'œil sain (fig. 11-3). Deux équations colorées métamères — c'est-à-dire dont les couleurs qui les composent sont physiquement différentes — sont nécessaires et suffisantes pour explorer les deux versants « rouge-vert » et « bleu-jaune » des mécanismes périphériques de la vision colorée : l'équation « rouge + vert = jaune » de Rayleigh et l'équation « bleu-violet + bleu-

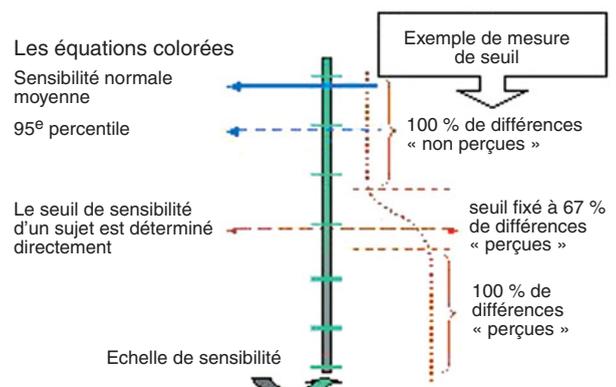


Fig. 11-3 – Équation colorée. Une équation colorée est une double fonction psychométrique entre le non-perçu et le perçu de chacune des composantes du mélange coloré : le seuil de perception est fixé par convention à 67 % de réponses « différence perçue ». (D'après Roth. La réfraction de l'œil : du diagnostic à l'équipement optique. Atlas en Ophtalmologie. Elsevier, Paris, 2007.)

vert ≡ cyan » de Moreland, l'ensemble des deux constituant la « méthode des deux équations » (fig. 11-4) (Moreland, 1990 ; Roth, 1990, 2001a, 2007b ; Pelizzone, 1995).

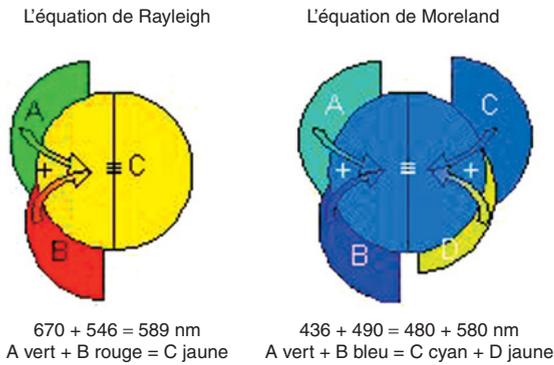


Fig. 11-4 – « Méthode des deux équations ». Elle combine l'équation « rouge + vert = jaune » de Rayleigh (1881), avec plage de 2°, et l'équation « bleu-violet + bleu-vert = cyan » de Moreland (1973), avec plage de 2° et de 7°. (D'après Roth. La réfraction de l'œil : du diagnostic à l'équipement optique. Atlas en Ophthalmologie. Elsevier, Paris, 2007.)

Quels tests utiliser ?

La méthode des deux équations représente aujourd'hui la méthode d'examen la plus précise et la plus sensible de la vision des couleurs, aussi bien pour le diagnostic des dyschromatopsies héréditaires que pour celui des dyschromatopsies acquises (Roth, 2001c).

À défaut d'en disposer, on utilisera pour reconnaître les premières un album de plaques pseudo-isochromatiques « rouge-vert » (celui d'Ishihara, du TMC, d'Ohkuma, d'Ishikawa SPP I, ou de Hahn) (Leid et Campagne, 2001). Pour le diagnostic des secondes, on utilisera un test d'assortiment désaturé (tests Panel DD-15 : niveau 2 de saturation et 8 de luminosité, selon l'atlas de Munsell ; ou 28 hue désaturé : niveau 4 de saturation et 6 de luminosité, qui forme un cercle complet) ; les tests à saturation standards ne sont utiles que pour les formes évoluées ; le New Colour Test de Lanthony offre quatre niveaux de saturation (Leid et Campagne, 2001).

Démarche diagnostique

Le résultat de l'examen de la vision des couleurs ne sera utile que s'il peut être valablement interprété. Pour établir la relation entre un déficit constaté et un état pathologique donné, il est nécessaire de répondre à une succession de questions relevant de l'interprétation statistique (Leid et Campagne, 2001) :

1. Compte tenu du niveau de sensibilité du ou des tests utilisés et de l'âge du patient, le résultat montre-t-il qu'il existe ou qu'il n'existe pas de déficit de la vision des couleurs, ou que le résultat est limite ? Si le résultat est normal, le ou les tests utilisés étaient-ils assez sensibles pour pouvoir affirmer qu'il n'y a pas de déficit de la vision des couleurs ?

2. Si le déficit est certain, est-il de type acquis ou de type héréditaire, ou y a-t-il une association des deux types de déficits ?

3. Si le déficit constaté est de type acquis (ou acquis surajouté à une déficience de type héréditaire), a-t-il un lien avec l'affection dont le patient est atteint ?

a. N'existe-t-il pas une autre explication possible et indépendante de la maladie suspectée ou dont le patient est atteint ?

b. Est-il prouvé que la maladie en question peut effectivement s'accompagner d'un déficit de la vision des couleurs ?

c. Le déficit constaté chez le patient est-il du type de celui qui peut survenir dans la maladie suspectée ou dont il est atteint ?

4. Si le déficit est lié à l'affection dont le patient est atteint, est-il d'apparition récente ou est-il ancien et déjà connu et, dans ce cas, s'est-il accentué ou atténué ?

Faute de réponses à ces questions, l'examen de la vision des couleurs n'est d'aucun apport clinique. Ce n'est qu'au vu de réponses adéquates que le résultat de l'examen prendra un sens, qu'il pourra apporter une aide au diagnostic ou/et au suivi des patients et avoir une incidence sur le traitement et le pronostic.

Intérêt prédictif de l'examen de la vision des couleurs

Toute atteinte lésionnelle de la macula ou du faisceau maculaire s'accompagne d'une altération plus ou moins prononcée de la vision des couleurs (Kraedel, 1991) ; il en est ainsi en cas de diabète (Hardy et al., 1992 ; Fong et al., 1999 ; Roth, 1999 ; Barton et al., 2004), de sida (Geier et al., 1994), de glaucome chronique (Drance et al., 1981 ; Jonas et Zach, 1990 ; Budde et al., 1996 ; Mattiello, 2001), de chorioretinite séreuse centrale, de rétinopathie pigmentaire, de dégénérescence maculaire, d'anémie (Roy et al., 1987, 1988 ; Mattiello, 2001), après réapplication d'un décollement de la rétine, etc. L'effet de l'hypoxie des couches internes de la rétine en haute altitude reste controversé (Vingrys et Garner, 1987 ; Leid et Campagne, 2001).

Lorsque le déficit fonctionnel est avéré, en particulier lorsque l'acuité visuelle est déjà abaissée, l'examen de la vision des couleurs n'a plus en fait qu'un intérêt relatif, celui de mettre le type du déficit en évidence, d'évaluer sa sévérité, de suivre les changements évolutifs et de mesurer les capacités restantes de discrimination colorée.

En revanche, l'examen de la vision des couleurs a un intérêt majeur dans les affections où le déficit fonctionnel n'est pas présent d'emblée, mais survient en cours d'évolution ; il permet de déceler un déficit débutant alors que l'acuité visuelle est encore normale et qu'aucune lésion anatomique n'est décelable. C'est le cas notamment du diabète, du sida, du glaucome chronique, de la neuropathie optique de la sclérose en plaques.

La dyschromatopsie, à la fois symptôme et signe, de la rétinopathie diabétique, connue depuis T. Leber et A. Dubois-Poulsen (Leber, 1916 ; Dubois-Poulsen et Cochet, 1954), a été confirmée par de très nombreux travaux. Le déficit, initialement de type III ou bleu — précédemment dit « d'axe bleu-jaune » —, s'accroît en évoluant progressivement vers l'achromatopsie acquise lorsque l'œdème maculaire augmente. La photocoagulation au laser de la rétine peut le stabiliser, voire le faire régresser, pour autant que la rétinopathie ne continue pas de s'aggraver (Mantyljarvi, 1993 ; Fong et al., 2007). Il est toutefois nécessaire d'apporter un correctif aux résultats en cas de jaunissement du cristallin et, de façon systématique, pour les sujets de plus de cinquante ans afin de tenir compte de la perte de transparence sélective de celui-ci pour les courtes longueurs d'onde (Roth, 1999).

Parmi les contributions récentes, les plus intéressantes sont celles qui montrent qu'il peut exister un déficit de la vision des couleurs avant que l'acuité visuelle ne soit abaissée et que n'apparaissent des signes biomicroscopiques et angiographiques de rétinopathie (Hardy et al., 1992 ; Ong et al., 2003). La plupart des travaux consacrés au sujet reposent sur des tests conventionnels de la vision des couleurs, en particulier le test 100 hue de Farnsworth¹, de sensibilité insuffisante à cette fin. Il est possible aujourd'hui d'utiliser des tests désaturés validés — test Panel DD-15 désaturé de

Lanthon, test 28-hue désaturé de Roth ou *New Color Test* de Lanthon (Kurtenbach et Erb, 2001 ; Roth, 2001d) — ou, mieux encore, des mesures de seuils chromatiques, de contraste tritan notamment (Kurtenbach et al., 1994, 1999c ; Tregear et al., 1997), ou les équations colorées de Rayleigh et de Moreland (cf. *supra*). Il ne faut pas oublier que c'est la désaturation apparente des couleurs qui est au premier plan des déficits acquis de la vision colorée et que la diminution de la sensibilité différentielle pour les tonalités n'en est que la conséquence.

Dans une étude personnelle portant sur soixante-dix yeux de sujets diabétiques dont l'acuité visuelle était égale ou supérieure à 1,0 et qui ne présentaient pas de lésions visibles au fond de l'œil,

1. Le test de Farnsworth 100-hue est le test de référence de nombreux travaux. Ce test n'a cependant qu'une valeur relative, car il n'est en réalité pas suffisamment sensible et n'est que semi-quantitatif ; en effet, à partir du moment où les tonalités ne sont plus différenciées les unes des autres, leur classement devient aléatoire ; aussi paraît-il quelque peu dérisoire d'analyser les résultats au moyen de modes de calcul très élaborés, tels que l'analyse de Fourier (Hardy et al., 1992 ; Barton et al., 2004).

nous avons ainsi constaté, en utilisant la méthode dite « des deux équations », une déviation significative de l'équation de Moreland vers le bleu (pseudo-tritanomalie), dans un cas sur six (Roth, 1999, 2001b). Ce résultat rejoint ceux de Kurtenbach et al. obtenus avec la même méthode (Kurtenbach et al., 1999a, 1999b, 2002).

Une autre étude portant sur « 49 sujets (13 femmes et 36 hommes, âgés de 29 à 49 ans) atteints du sida, sans atteinte oculaire manifeste, mais ayant un taux de lymphocytes CD4 bas, de 4 à 600/ml » a montré que « la zone d'égalisation des deux équations était élargie en comparaison avec un groupe de sujets normaux de même âge » ; cet élargissement était significatif pour l'équation bleu + vert de Moreland ($P = 0,002$) et corrélé au taux de lymphocytes ($P = 0,02$) (Sommerhalder et al., 1998).

Les deux exemples cités ici montrent dans quelles conditions l'examen de la vision des couleurs prend une valeur prédictive. Il en est de même pour toute affection évoluant sur un mode similaire et pouvant menacer à terme, directement ou non, la fonction visuelle, notamment le glaucome chronique (Drance et al., 1981 ; Jonas et Zach, 1990), ou la sclérose en plaques (Roth, 1999).

À RETENIR

- ✓ Les altérations du métabolisme rétinien liées à des troubles circulatoires génèrent des modifications fonctionnelles, exprimées par une altération de la vision des couleurs, des altérations de la sensibilité au contraste et une baisse de l'acuité visuelle.
- ✓ L'altération de la sensibilité au contraste achromatique anticipe la baisse de l'acuité visuelle et l'apparition de lésions anatomiques décelables dans les affections à évolution progressive.
- ✓ Les dyschromatopsies acquises sont des déficits de la vision des couleurs non spécifiques, conséquence des phénomènes hypoxiques, toxiques, inflammatoires ou dégénératifs qui affectent la rétine ou les voies optiques ; ils se manifestent par une perte de la saturation apparente des couleurs.
- ✓ La méthode des deux équations est la méthode d'examen la plus précise et la plus sensible de la vision des couleurs, aussi bien pour le diagnostic des dyschromatopsies héréditaires que pour celui des dyschromatopsies acquises.
- ✓ L'examen de la vision des couleurs est d'un intérêt majeur dans les affections où le déficit fonctionnel n'est pas présent d'emblée, mais survient en cours d'évolution ; il permet de déceler un déficit débutant alors que l'acuité visuelle est encore normale et qu'aucune lésion anatomique n'est décelable. C'est le cas notamment du diabète, du sida, du glaucome chronique, de la neuropathie optique de la sclérose en plaques.

ÉLECTROPHYSIOLOGIE

ÉLECTRORÉTINOGRAMME, POTENTIELS ÉVOQUÉS VISUELS

J.-C. Hache

Les examens électrophysiologiques, en tout premier lieu l'électrorétinogramme (ERG) et, à un moindre degré, l'électro-oculogramme (EOG), peuvent être des compléments utiles dans le bilan des affections vasculaires rétinienne. Ils peuvent aider à déterminer le diagnostic dans les situations difficiles, notamment en cas de troubles des milieux, ou aider la décision thérapeutique dans les occlusions veineuses. Le protocole des examens doit être rigoureux et suivre les recommandations de l'ISCEV (*International Society for Clinical Electrophysiology of Vision*) (Marmor et Zrenner, 1998). Quand il s'agit d'une affection ischémique concernant le nerf optique, l'ERG est habituellement normal mais ce sont les potentiels évoqués visuels (PEV) qui apporteront la confirmation du diagnostic.

Occlusion de la veine centrale

Électrorétinogramme

L'utilité de l'ERG dans le suivi des occlusions de la veine centrale de la rétine est incontestable et connue depuis le travail de Karpe en 1945 (Karpe, 1945) et le Rapport de la Société Française d'Ophtalmologie de Jayle et al. (Jayle, 1964). Il est fréquent que le caractère ischémique ou non de l'occlusion ne puisse être déterminé de façon certaine par l'angiographie à la fluorescéine, notamment en raison des hémorragies. En revanche, l'ERG, parce qu'il est le reflet de l'activité de la rétine dans sa totalité, est un bon indicateur du risque de développement d'un glaucome néovasculaire (François, 1973 ; Sabates et al., 1983 ; Kaye et Harding, 1988 ; Breton et al., 1989). Il permet en quelque sorte de quantifier l'ischémie comme l'a démontré Hayreh (Hayreh et al., 1990).

Rapport b/a

La modification de l'ERG porte principalement sur le rapport b/a, soit l'amplitude de l'onde b mesurée depuis l'onde a jusqu'à son sommet/amplitude de l'onde a mesurée depuis la ligne de référence. Cette modification du rapport b/a est principalement liée à

la diminution de l'amplitude de l'onde b qui est d'autant plus réduite que la souffrance des couches internes est plus marquée. Sabates et al. (1983) ont constaté dans une petite série que cinq sur huit des patients ayant un rapport b/a inférieur à 1 (c'est-à-dire que le pic de l'onde b restait au-dessous de la ligne de référence) ont développé une rubéose irienne alors que si l'onde b était plus ample le risque était plus faible (seulement un cas dans son étude). Kaye et Harding ont comparé l'œil sain et l'œil atteint dans une série prospective de trente patients. Ils ont confirmé cette réduction de l'amplitude de l'onde b plus marquée chez les patients ayant développé une néovascularisation irienne (Kaye et Harding, 1988) (fig. 11-5).

Toutefois, il est fréquent de noter également une diminution d'amplitude de l'onde a traduisant une atteinte des photorécepteurs qui apparaît secondairement (Johnson et Hood, 1996). Cette diminution de l'amplitude de l'onde a a été également notée sur l'œil sain et attribuée à une réduction de la perfusion choroïdienne (Sakaue et al., 1989). Une analyse plus fine des ondes a montré que non seulement les bâtonnets mais aussi les cônes étaient altérés (Tanimoto et al., 2005).

Potentiels oscillatoires

Les potentiels oscillatoires qui sont générés dans les couches internes de la rétine sont aussi très réduits en amplitude dans les occlusions veineuses, mais la différence entre les formes ischémiques et les formes non ischémiques n'est pas suffisamment marquée pour en faire un facteur prédictif de risque de développement d'une rubéose irienne (Johnson, 1990) (fig. 11-5).

Latence des ondes

La latence du pic ou, plus exactement, le temps de culmination de l'onde b (temps implicite) est un excellent marqueur comme l'ont montré de nombreuses études. La latence de l'onde b est retardée de façon importante (plus de 8 ms), qu'il s'agisse de l'onde b scotopique ou de l'onde b photopique, chez les patients à risque de néovascularisation irienne (Johnson et McPhee, 1993). On retrouve la même augmentation du temps implicite avec les réponses flicker 30 Hz (Mc Phee, 1988 ; Larsson et Andreasson, 2001).

Électro-oculogramme

L'atteinte de l'EKG a été constatée dans les occlusions de la veine centrale de la rétine (François et al., 1957 ; Deng, 1994). Les

potentiels de base sont diminués ainsi que la valeur du pic à la lumière avec, en conséquence, une diminution du rapport d'Arden — rapport de la valeur du pic à la lumière (*light peak*) sur la valeur minimale à l'obscurité (*dark trough*). Ohn a noté une différence significative dans le rapport d'Arden entre les formes ischémiques (en moyenne 1,32) et les formes non ischémiques (1,92). Il estime que l'altération du rapport d'Arden est un indicateur plus sensible que le rapport b/a de l'ERG pour distinguer les deux formes d'occlusion de la veine centrale (Ohn et al., 1991).

Occlusion d'une branche veineuse

Les mêmes signes sont retrouvés mais évidemment beaucoup moins marqués. L'électrorétinographie globale est peu utile dans l'indication thérapeutique. C'est l'ERG multifocal qui doit être préféré (cf. *infra*).

Occlusion de l'artère centrale de la rétine

Électrorétinogramme

L'altération de l'ERG apparaît rapidement dans la première heure qui suit l'occlusion de l'artère centrale. Elle se manifeste d'abord par une disparition de l'onde b, ce qui peut donner un aspect hyperamplé à l'onde a. Il s'agit donc d'un ERG négatif (Karpe et Uchermann, 1955) (fig. 11-6). Secondairement, lorsque les segments externes des photorécepteurs dégénèrent, l'onde a diminue d'amplitude et l'ERG n'est plus détectable. Une étude récente (Machida et al., 2004) a montré que la réponse négative photopique (NPhR, petite onde négative qui succède à l'onde b photopique) était l'onde la plus altérée dans les atteintes artérielles rétinienne. L'intérêt de l'ERG dans les occlusions artérielles est le plus souvent rétrospectif lorsque les signes cliniques ne sont plus évidents ou en cas de troubles des milieux. L'ERG a aussi été utilisé pour évaluer l'amélioration de l'état rétinien après traitement (Yotsukura et Adachi-Usami, 1993). L'atteinte de l'ERG n'est pas moins sévère en présence d'une artère ciliorétinienne perfusée (fig. 11-7).

Dans les occlusions de branche, l'atteinte de l'ERG est proportionnelle à la surface de rétine concernée. Habituellement, une atteinte de l'artère ciliorétinienne n'a pas de retentissement sur l'ERG global, mais on peut observer l'altération sur l'ERG multifocal.

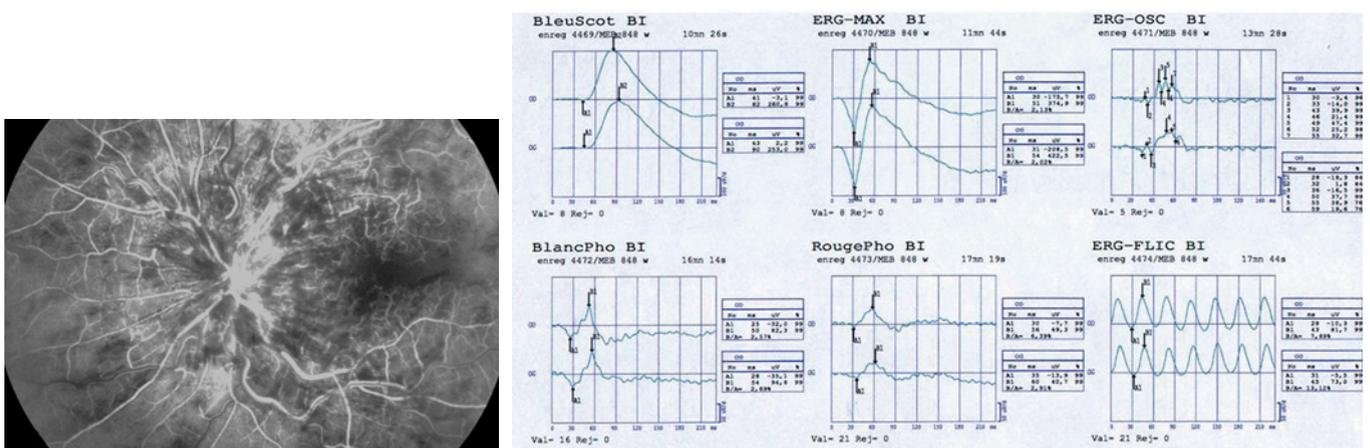
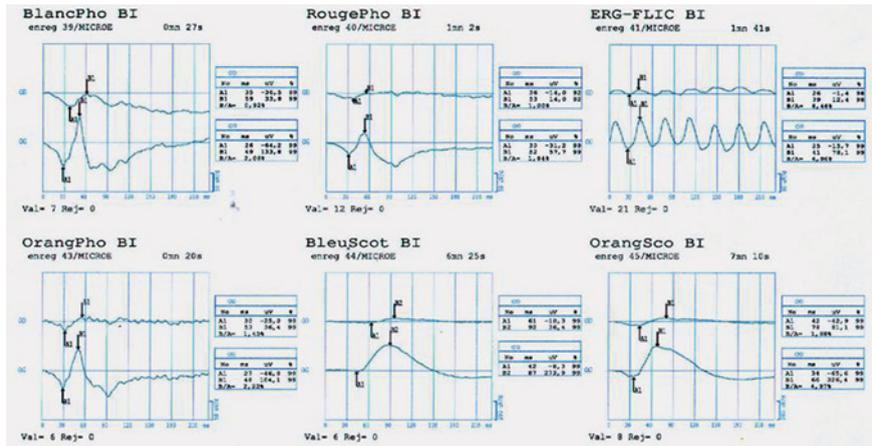
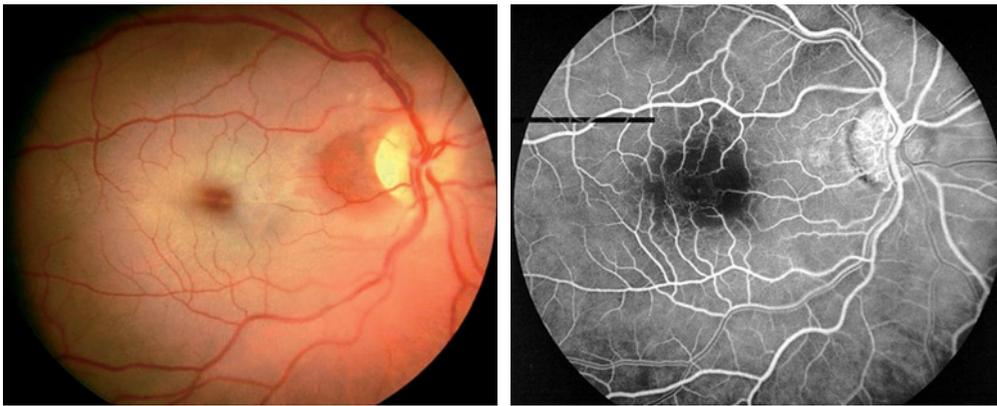
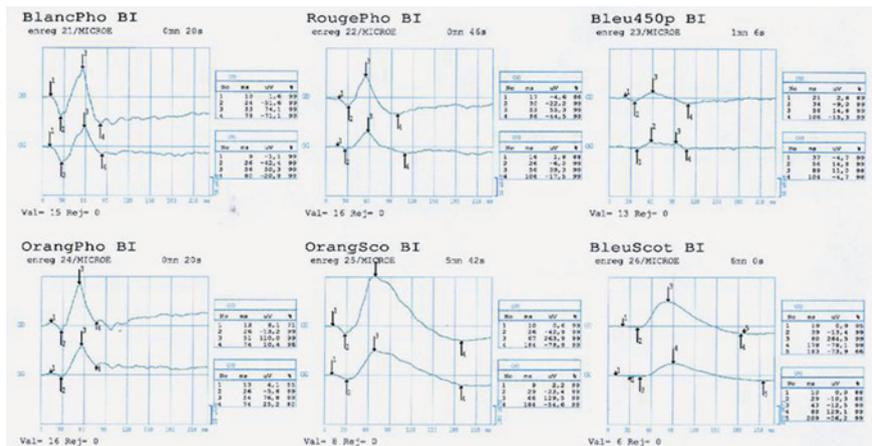


Fig. 11-5 – **Occlusion veineuse.** Patiente de 58 ans avec une occlusion veineuse de l'œil gauche. Décembre 1999 : on ne note sur l'ERG qu'une diminution des potentiels oscillatoires. Janvier 2000 : peu d'évolution de l'aspect angiographique ; ERG négatif : disparition de l'onde b2 ; le rapport b/a est inférieur à 1 sur l'ERG « max » ; la latence des ondes b est nettement augmentée ; les potentiels oscillatoires sont absents. Le traitement proposé est refusé par la patiente qui présente d'autres problèmes de santé. Mai 2000 : rubéose irienne.



a | b
c

Fig. 11-6 – Occlusion de l'artère centrale de la rétine. a. Cas d'occlusion artérielle chez un homme de 65 ans artériitique. b. Le remplissage par le colorant est très retardée. c. L'ERG qui a été réalisé avec un protocole antérieur (partie photopique de l'examen en haut, partie scotopique en bas) à une amplitude très réduite et il ne persiste qu'une onde a, ce qui donne un aspect négatif.



a | b
c

Fig. 11-7 – Occlusion de l'artère centrale de la rétine. a. Patient atteint d'occlusion avec présence d'une artère cilioretinienne respectée. b. Retard circulaire visible à l'angiographie à la fluorescéine. c. L'ERG présente une diminution de l'amplitude de l'onde b sur l'œil gauche (protocole ancien).

Électro-oculogramme

L'atteinte de l'EOG est habituellement moins marquée et non corrélée à l'atteinte de l'ERG. Il est habituellement subnormal avec un « *light peak* » diminué. Henkes, dans une série de quinze patients présentant une occlusion de l'artère centrale, a trouvé une altération de l'élévation du pic à la lumière dans la phase précoce (Henkes et Houtsmuller, 1965) ; mais, secondairement, l'EOG s'est normalisé. Il n'y a pas de corrélation entre l'EOG et l'atteinte de la fonction visuelle.

Occlusion de l'artère ophtalmique

Dans les occlusions de l'artère ophtalmique, les circulations rétinienne et choroïdienne sont interrompues. Les couches internes et externes de la rétine ne fonctionnent plus. L'ERG n'est plus détectable (fig. 11-8) et l'EOG a une amplitude très basse.

Occlusion de l'artère carotide interne

Dans les occlusions de la carotide interne, l'ERG est un très bon marqueur du degré de souffrance rétinienne. Il est fréquemment plus altéré que les fonctions visuelles (Oguchi, 1984). L'amplitude de base (fig. 11-9) comme le rapport d'Arden de l'EOG sont effondrés.

Rétinopathie diabétique et rétinopathie hypertensive

La rétinopathie diabétique affecte l'électrorétinogramme (François, 1954 ; Brunette et Lafond, 1983). Parfois, on peut noter une altération de façon précoce des potentiels oscillatoires avant même l'apparition des signes cliniques (Bresnick et Palta, 1987 ; Bresnick, 1991). Pour Bresnick, l'altération importante de l'amplitude des potentiels oscillatoires est un facteur pronostique car il doit faire redouter l'apparition de lésions ischémiques. Dans les stades avancés de la rétinopathie diabétique, l'atteinte de l'ERG est semblable à celle rencontrée dans les occlusions veineuses car elle est essentiellement liée à la surface de l'ischémie rétinienne. On note une réduction de l'amplitude de l'onde b et un allongement des latences analysable, notamment sur les tracés flicker 30 Hz (Bresnick et Palta, 1987). Cet allongement des latences est corrélé à la sévérité de la rétinopathie diabétique. L'EOG est également altéré avec une diminution du rapport d'Arden (Henkes et Houtsmuller, 1965).

Dans les formes graves de la rétinopathie hypertensive, le même type de lésion est retrouvé.

Pathologie ischémique du nerf optique

Potentiel évoqué visuel

La neuropathie optique ischémique aiguë peut être liée à une maladie de Horton ou à des facteurs de risque vasculaire développés par ailleurs (cf. chapitre 20). Les explorations électrophysiologiques — PEV ou *Pattern-ERG* — apportent des informations essentielles pour le diagnostic (Holder, 1981) aussi bien dans la phase aiguë que pour le diagnostic rétrospectif devant une atrophie optique. Les anomalies du PEV sont évidemment différentes selon que l'ischémie affecte la totalité ou une partie du nerf optique. On sait que la vision centrale et, par conséquent, le faisceau maculaire ont un rôle prédominant dans la genèse du PEV et, par conséquent, les altérations du PEV seront moins marquées en cas de neuropathie segmentaire avec l'habituel scotome fasciculaire, le plus souvent inférieur.

La caractéristique principale des PEV obtenus avec des damiers (*patterns*) en cas de neuropathie ischémique est une réduction d'amplitude alors que la latence n'est que légèrement augmentée, au contraire des neuropathies en rapport avec une démyélinisation où c'est le ralentissement de conduction qui est prédominant (Wilson, 1978 ; Cox *et al.*, 1982). Cette quasi-normalité de la latence est particulièrement importante à reconnaître dans le diagnostic d'une atrophie optique sans signes d'accompagnement. Toutefois, pendant la phase aiguë de la neuropathie ischémique, une légère augmentation de latence peut être mise en évidence (Glaser, 1979). Cette atteinte de l'amplitude PEV permet, quand c'est nécessaire, de faire le diagnostic différentiel d'un œdème papillaire. En effet, en cas d'atrophie optique unilatérale avec œdème papillaire sur l'autre œil, s'il s'agit d'un syndrome de Forster-Kennedy, le PEV est normal sur l'œil œdémateux, alors qu'il est altéré si c'est une neuropathie ischémique (fig. 11-10).

Il y a peu de différence entre les neuropathies artéritiques et les neuropathies non artéritiques, mais Harding a noté que si les PEV-*patterns* étaient réduits en amplitude dans les deux groupes, les neuropathies d'origine artéritique présentaient un PEV-*flash* de latence augmentée ou avec un pic multiphasique (Harding, 1980).

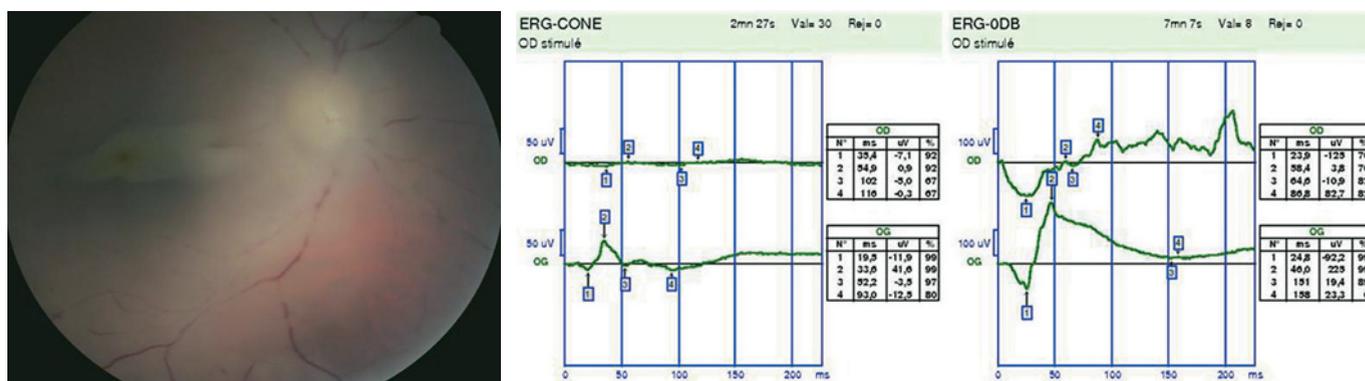


Fig. 11-8 – Occlusion de l'artère ophtalmique. **a.** Occlusion traumatique de l'artère ophtalmique à droite chez une femme de 30 ans. **b.** En raison de l'état de la patiente, l'examen électrorétinographique a été limité à un enregistrement photopique et un enregistrement scotopique blanc. Il n'y a pas de réponse enregistrable de l'œil droit.

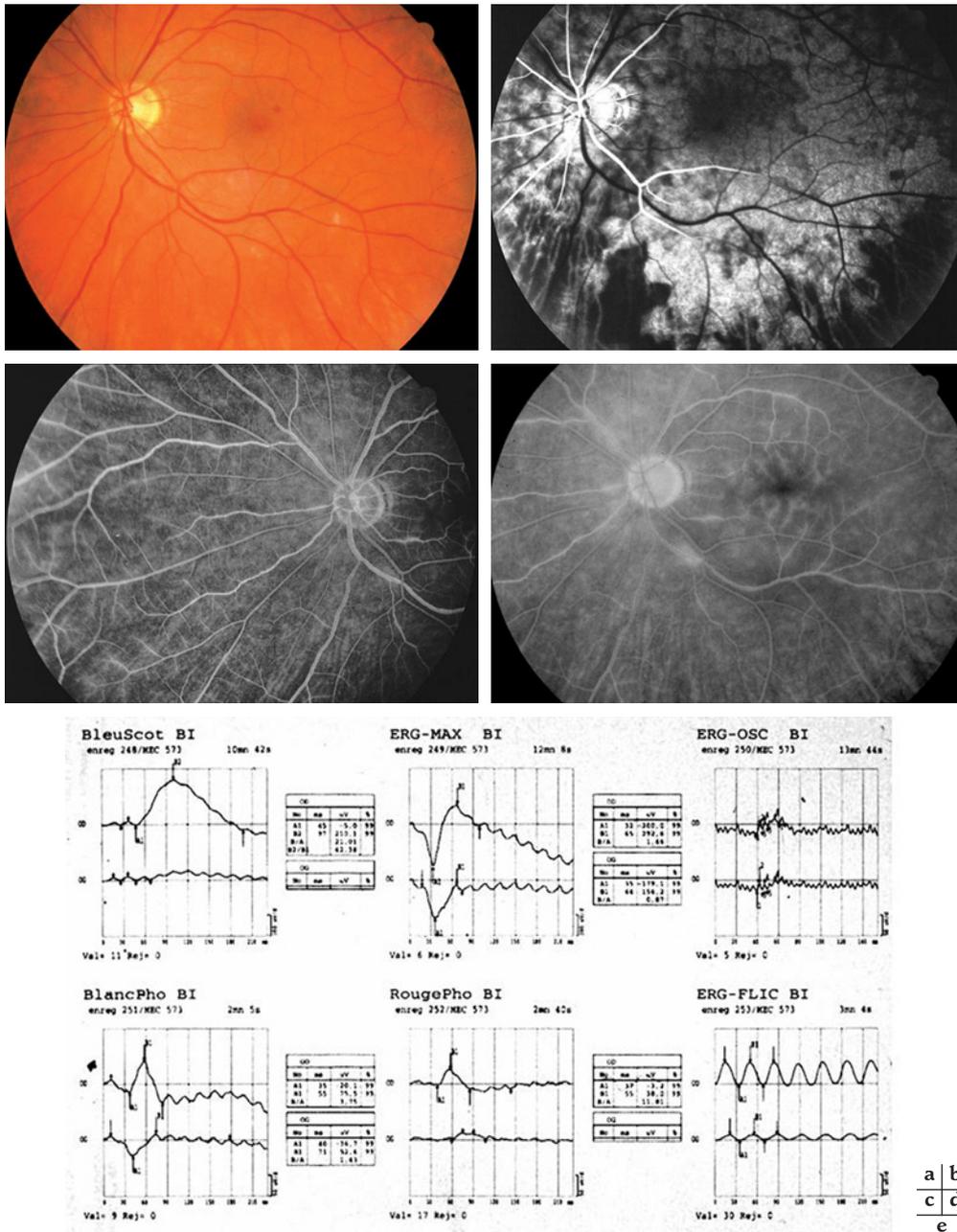


Fig. 11-9 – Occlusion carotidienne. a. Il s'agit d'un patient de 71 ans qui présente un important rétrécissement carotidien. L'acuité et le champ visuel sont relativement conservés (5/10). b. En angiographie, l'apparition du colorant est très retardée (27 secondes). c. et d. On note une diffusion du colorant qui concerne tout le réseau vasculaire de la rétine. e. L'ERG est négatif, avec une conservation de l'onde a et une altération de l'onde b.

ERG-Pattern

L'ERG-Pattern (P-ERG) est une technique qui permet d'évaluer l'activité des couches les plus internes de la rétine, essentiellement l'activité des cellules ganglionnaires. Dans une série de sept cas de neuropathie ischémique non artéritique, Holder a montré cinq cas d'altération de l'onde P50 et deux avec seulement une anomalie de N95 (Holder, 1987). Dans une série comparative, Froehlich et

Kaufman ont montré qu'en cas de neuropathie optique inflammatoire, l'ERG-Pattern est habituellement normal (seize patients), alors que l'onde N95 était altérée dans treize cas de neuropathie ischémique (Froehlich et Kaufman, 1994). Ces constatations sont en faveur d'une atteinte rétrograde des cellules ganglionnaires en cas de neuropathie ischémique.

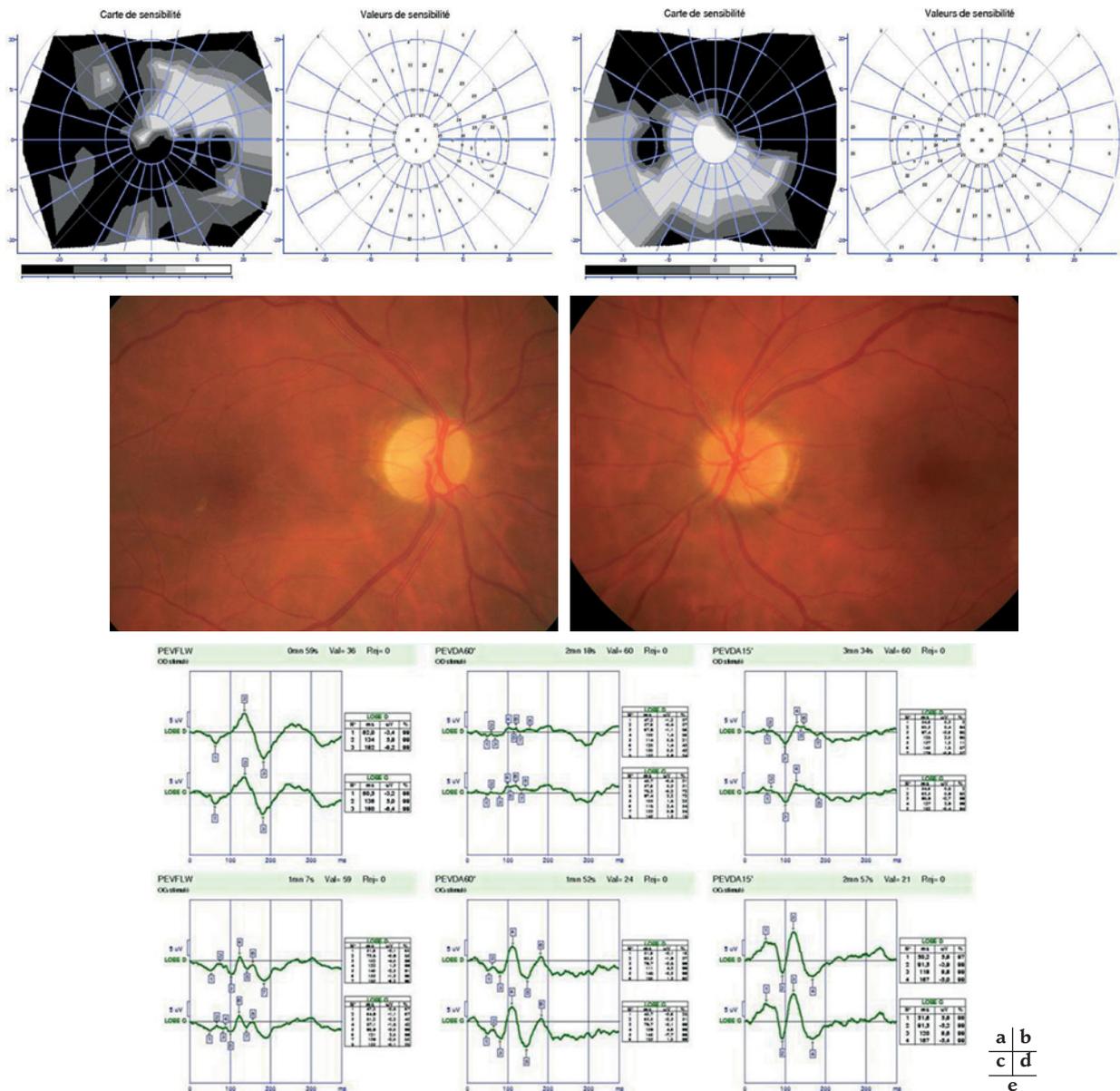


Fig. 11-10 – **Neuropathie optique ischémique**. Patiente de 62 ans avec hypertension artérielle non stabilisée (20/11). Baisse de vision sans douleurs de l'œil droit il y a un an ; sensation de baisse de vision récente à gauche.

Acuité de l'œil droit : 1/10. Acuité de l'œil gauche : 8/10.

Pression intraoculaire de l'œil droit : 18 mmHg. Pression intraoculaire de l'œil gauche : 20 mmHg.

a. Champ visuel de l'œil droit : large scotome inférieur traversant le point de fixation. **b.** Champ visuel de l'œil gauche : scotome fasciculaire supérieur.

c. Fond de l'œil droit : atrophie optique non excavée prédominant en supérieur. **d.** Fond de l'œil gauche : léger flou des bords papillaires évitant le point de fixation.

e. Potentiels évoqués visuels de l'œil droit (tracés du haut) : stimulation par flash : réponse d'amplitude à peine diminuée mais légère augmentation de la latence ; stimulation pattern : pas de réponse.

Potentiels évoqués visuels de l'œil gauche (tracés du bas) : stimulation par flash : tracés avec un pic dédoublé ; stimulation pattern (60' et 15') : réponses normales.

À RETENIR

- ✓ Les examens électrophysiologiques peuvent être des compléments utiles dans le bilan des affections vasculaires rétiniennes et du nerf optique.
- ✓ Dans l'occlusion de la veine centrale, la diminution de l'amplitude, l'augmentation de la latence de l'onde b de l'électrorétinogramme et l'altération du rapport b/a permettent de distinguer les formes ischémiques, à risque de néovascularisation irienne.
- ✓ Dans l'électro-oculogramme les potentiels de base sont diminués. La diminution du rapport d'Arden montre une différence significative entre les formes ischémiques et les formes non ischémiques.
- ✓ Lors d'une occlusion de l'artère centrale de la rétine, l'onde b disparaît, l'onde a diminue et l'ERG n'est plus détectable.
- ✓ Lors d'une occlusion de l'artère ophtalmique, l'ERG n'est plus détectable et l'EKG a une amplitude très basse.
- ✓ Lors d'une occlusion de l'artère carotide interne, l'ERG est plus altéré que les fonctions visuelles. L'amplitude de base comme le rapport d'Arden de l'EKG sont effondrés.
- ✓ Dans la pathologie ischémique du nerf optique, les PEV et l'ERG-Pattern diminuent d'amplitude, tandis que la latence n'est que légèrement augmentée.
- ✓ L'ERG-Pattern est habituellement normal en cas de neuropathie optique inflammatoire.

ÉLECTRORÉTINOGRAMME MULTIFOCAL

M. M. Moschos, M. Moschos

Principe et méthode

En 1992, Sutter et Traum ont introduit l'ERG multifocal (ERG-mf) qui permet l'analyse électrophysiologique de haute résolution de la rétine, en particulier celle du pôle postérieur (Sutter et Tran, 1992). Cette technique permet simultanément la stimulation des différentes régions de la rétine et l'enregistrement de l'activité électrique de chaque région pour une durée de quatre à huit minutes.

Pour l'enregistrement de l'ERG-mf, nous utilisons dans notre laboratoire d'électrophysiologie, le VERIS III (Visual Evoked Response Imaging System, Tomey, Nagoya, Japon). Le système VERIS produit des stimuli constitués par des éléments hexagonaux (61, 103 ou 241) projetés sur un écran vidéo selon une séquence prédéterminée pseudorandomisée à fréquence de renversement de 75 Hz. La surface rétinienne ainsi stimulée s'étend de 50 degrés en horizontal et de 40 degrés en vertical. La luminance moyenne de chaque élément est de 200 cd/m² avec contraste de 98 %. Les signaux ainsi produits sont amplifiés, puis analysés et traités par ordinateur. Les résultats peuvent être présentés sous trois formes différentes (fig. 11-11) :

- soit en visualisant l'activité électrique recueillie après stimulation de chaque hexagone ;
- soit en représentant les réponses sous forme de densité de réponse par une figure en trois dimensions ; le pic central correspond au maximum de la réponse et, donc, à la fovéola, la densité décroissant avec l'excentricité ;
- soit en regroupant les différentes traces par quadrants ou par anneaux concentriques : l'anneau central correspond à l'activité électrique de la fovéola par stimulation du seul hexagone central ; l'anneau le plus périphérique se situe dans les 18 degrés centraux.

La représentation de tous les tracés a l'avantage de visualiser d'emblée la projection sur le champ visuel de l'activité de toute la rétine stimulée par 61, 103 ou 241 éléments hexagonaux.

Pour la dérivation des signaux, un verre de contact à électrode bipolaire est utilisé dans lequel les électrodes de référence sont incorporées dans le verre de contact. L'électrode neutre est attachée au lobe de l'oreille. L'autre œil est caché.

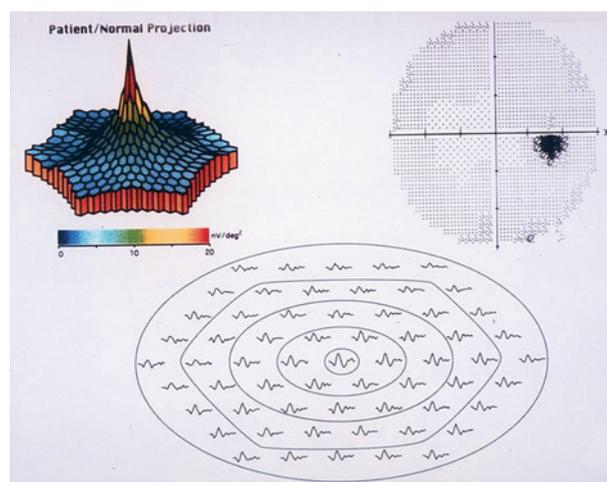


Fig. 11-11 – **Activité électrique recueillie après stimulation de 61 hexagones.** La représentation des réponses est fournie sous forme d'une image en trois dimensions.

La densité de la réponse — amplitude *per unit retinal area*, nV/deg² — de chaque signal local est estimée comme point produit entre la réponse normalisée et chaque réponse locale (*scalar product method*). La valeur moyenne de la densité de la réponse relative de la région rétinienne (RRD) qui correspond à la région fovéale (anneau 1) est normalement d'environ 22,97 nV/deg², de la région parafovéale (anneau 2) de 15,4 nV/deg² et de la région périfovéale (anneau 3) de 11,8 nV/deg². Les anneaux 4 et 5 correspondent à la périphérie moyenne de la rétine et la valeur moyenne de la densité de ces régions est de 10,0 nV/deg² environ.

Grâce à l'ERG-mf, il est possible de détecter toute anomalie de la fonction rétinienne due à un défaut d'intégrité de la macula. Différentes études ont montré que, dans la plupart des maculopathies, il y a une diminution ou une perte de l'activité électrique de la rétine centrale, qui correspond directement à la taille du scotome central du champ visuel.

En outre, toute anomalie anatomique ou fonctionnelle de la macula, dégénérative ou vasculaire, peut d'abord être détectée puis suivie dans son évolution.

L'ERG-mf relève une diminution de l'activité chez chaque patient avec une maculopathie diabétique, ainsi qu'une amélioration après l'injection intravitréenne de triamcinolone. De même, les valeurs de RRD démontrent l'efficacité de l'injection au traitement de l'œdème maculaire après l'occlusion d'une branche de la veine centrale de la rétine.

La dégradation de l'ERG-mf est plus évidente chez un patient qui présente une chorioretinopathie séreuse centrale. Les régions fovéales montrent une dépression en forme de cratère et les traces qui correspondent sont très faibles. Les régions périfovéales sont moins affectées. Après la résolution de la phase aiguë et la diminution du soulèvement, l'activité électrique de la fovéa augmente et l'acuité visuelle remonte.

L'enregistrement de l'ERG-mf est très utile dans la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) pour l'évaluation de l'efficacité des différents traitements. Les études concernant la DMLA avec une néovascularisation maculaire ont montré que la valeur moyenne de l'activité électrique de la fovéa après le traitement est plus diminuée qu'avant. Au contraire, après le traitement d'une membrane néovasculaire due à une myopie forte, la valeur moyenne de l'activité électrique de la macula augmente.

Rétinopathie diabétique

La rétinopathie diabétique est la première cause de cécité dans les pays industrialisés. Plusieurs études ont montré que les mécanismes initiaux de la rétinopathie diabétique sont la résultante de deux types de modifications :

- modifications sanguines :
 - augmentation de la viscosité sanguine ;
 - troubles du métabolisme lipidique ;
 - troubles de l'hémostase ;
- modifications pariétales des capillaires :
 - épaissement de la membrane basale ;
 - altérations des péricytes ;
 - prolifération endothéliale.

L'étude de l'activité électrique de la rétine par l'ERG-*full field* a été largement utilisée. Plusieurs études ont enregistré des altérations

de l'onde b, représentées par une diminution de son amplitude et un délai d'apparition selon la sévérité de la rétinopathie diabétique. Malgré l'effort scientifique majeur, l'utilisation de l'ERG-*full field* a très peu contribué à la prise en charge clinique et thérapeutique de la rétinopathie diabétique.

Des études électrophysiologiques analysant les réponses électriques rétinienne de l'ERG-mf ont démontré des altérations fonctionnelles des zones sans lésions diabétiques chez des patients avec rétinopathie diabétique confirmée (Han *et al.*, 2004).

L'enregistrement électrique du fonctionnement de la rétine par l'ERG-*full field* a prouvé que les potentiels oscillatoires qui recueillent les potentiels d'action émis par les cellules amacrines, sont touchés plus précocement et plus vivement (Yonemura *et al.*, 1962 ; Bresnick *et al.*, 1984 ; Bresnick et Palta, 1987). Récemment, en utilisant un logiciel spécifique, l'ERG-mf a enregistré des déficits des potentiels oscillatoires multifocaux chez des cas diabétiques sans rétinopathie diabétique et avec rétinopathie diabétique débutante non proliférante (Kurtenbach *et al.*, 2000 ; Shimada *et al.*, 2001 ; Bearnse *et al.*, 2004).

Maculopathie diabétique

Dans cette pathologie, on retrouve souvent un œdème maculaire et une importante baisse de l'acuité visuelle.

L'utilité de l'enregistrement de l'ERG-*full field* est minime en ce qui concerne le diagnostic et l'évolution d'un œdème maculaire significatif, puisque les altérations de l'activité électrique de la macula sont couvertes par l'activité électrique normale du reste de la rétine.

Grâce à l'ERG-mf, on peut étudier objectivement la fonction maculaire, ainsi que suivre l'évolution d'un déficit fonctionnel de la macula (Yamamoto *et al.*, 2001). L'angiographie à la fluorescéine et la tomographie en cohérence optique (OCT) permettent de visualiser objectivement l'arbre vasculaire chorioretinien et les différentes couches anatomiques de la rétine. L'ERG-mf, quant à lui, évalue l'état fonctionnel de façon objective.

La figure 11-12 montre la diminution de l'œdème maculaire et l'amélioration simultanée de l'activité électrique de la macula après le traitement par injection intravitréenne de triamcinolone acétonide.

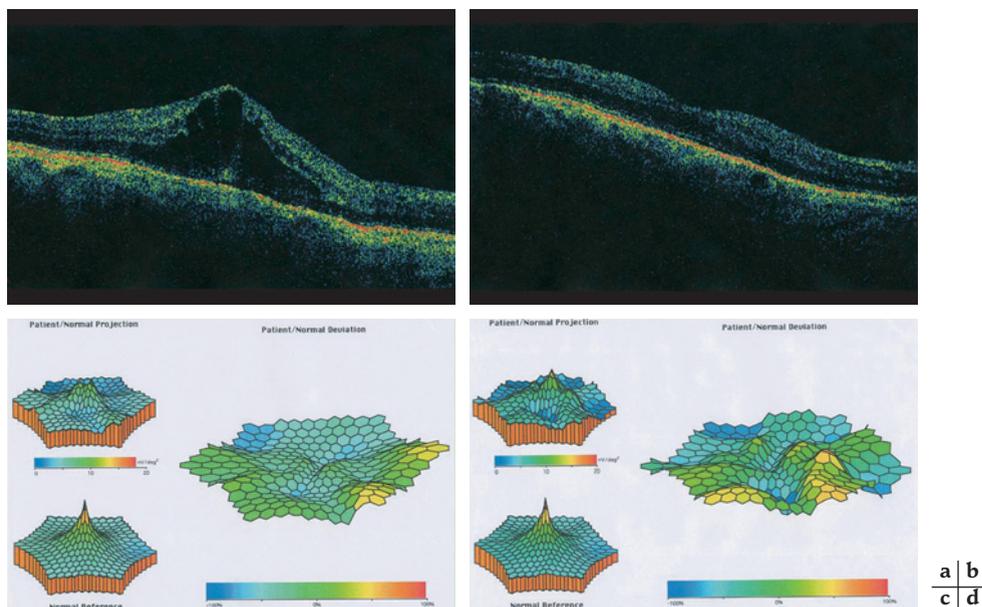


Fig. 11-12 – *Maculopathie diabétique avant et après l'injection intravitréenne de triamcinolone acétonide. a. et c. Avant le traitement. L'OCT (a) et l'ERG-mf (c) mettent en évidence l'œdème et le déficit fonctionnel de la macula. b. et d. Après le traitement. L'épaisseur rétinienne devient physiologique (b). L'ERG-mf est légèrement amélioré mais avec des valeurs qui restent pathologiques (d).*

Occlusion de la veine centrale de la rétine

L'occlusion de la veine centrale de la rétine entraîne une baisse de l'acuité visuelle dont l'importance est fonction de la gravité de l'atteinte maculaire. L'examen du fond d'œil retrouve des veines dilatées, tortueuses, associées à de nombreuses hémorragies et à un œdème rétinien et papillaire d'importance variable. L'apport de l'ERG-mf est fondamental puisqu'il permet de préciser l'importance du déficit fonctionnel de la macula (Kretschmann et al., 2000 ; Hvarfner et al., 2006). L'enregistrement de l'ERG-full field ne révèle aucune particularité, mais l'ERG-mf est fortement anormal.

En outre, l'ERG-mf est utile pour le suivi de cette pathologie après traitement avec la triamcinolone acétonide ou le bevacizumab (Avastin). La figure 11-13 montre l'ERG-mf avant traitement et un mois après l'injection intravitréenne de bevacizumab : les traces de la région 1 et 2 sont améliorées et la figure en trois dimensions (3D-nV/deg²) apparaît avec des valeurs plus hautes.

Des études récentes montrent que l'amélioration de l'acuité visuelle ainsi que celle de l'activité électrique de la macula enregistrée par l'ERG-mf, après l'injection intravitréenne de bevacizumab, est passagère et a une durée courte de trois à six mois. Après cette période, tous les index se dégradent (Moschos et al., 2007b). Pour cette raison, une étude approfondie concernant l'utilisation du médicament est indispensable.

Néovascularisation choroïdienne

Toute néovascularisation choroïdienne de la macula, causée par une DMLA, une myopie forte ou autre pathologie, entraîne des lésions maculaires pour lesquelles l'étude avec l'ERG-mf est intéressante.

L'ERG-mf permet de suivre l'évolution de ces altérations après le traitement par photothérapie dynamique.

La figure 11-14 montre un patient souffrant de DMLA. La diminution des traces de l'ERG-mf est évidente et la carte tridimensionnelle confirme une importante perturbation de l'activité électrique de la région fovéale et parafovéale. Trois mois après le traitement par photothérapie dynamique, l'activité électrique de la macula reste pathologique et aucune amélioration de la fonction maculaire n'est remarquée.

Au contraire, la figure 11-15 montre un sujet avec une forte myopie avec des néovaisseaux choroïdiens. Trois mois après le traitement par photothérapie dynamique, l'ERG-mf enregistre une nette amélioration de l'activité électrique de la macula ainsi qu'une augmentation de l'amplitude des traces des anneaux 1 et 2.

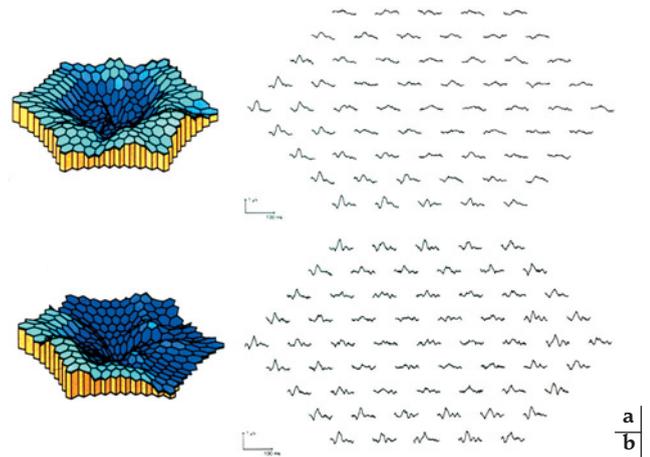


Fig. 11-14 – Dégénérescence maculaire liée à l'âge. ERG-mf. a. Avant le traitement. b. Après le traitement par photothérapie dynamique.

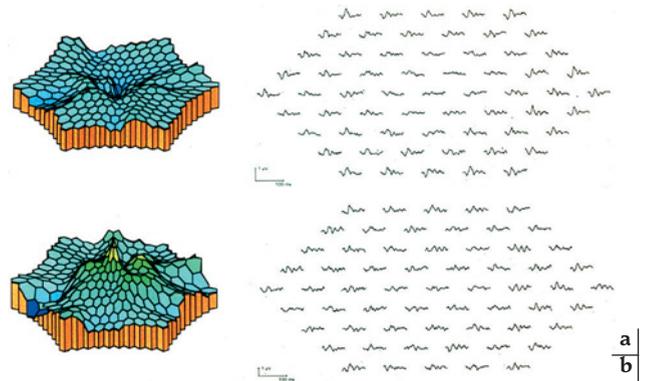


Fig. 11-15 – Dégénérescence maculaire liée à une myopie forte. ERG-mf. a. Avant le traitement. b. Après le traitement par photothérapie dynamique.

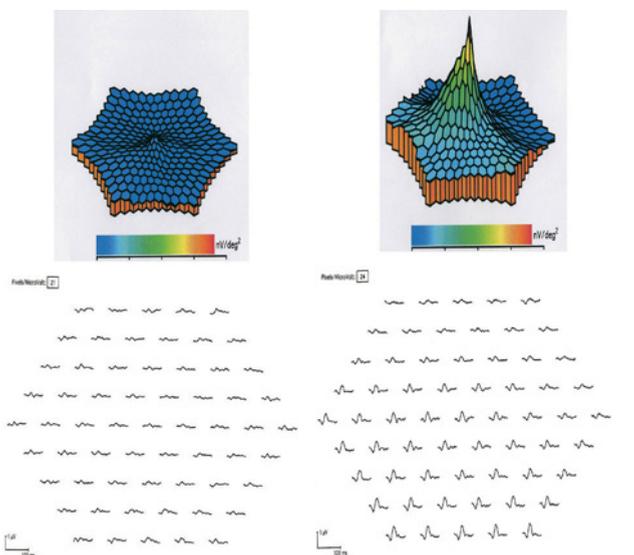


Fig. 11-13 – Occlusion de la veine centrale de la rétine. ERG-mf. a. Avant le traitement. b. Un mois après l'injection intravitréenne de bevacizumab (Avastin).

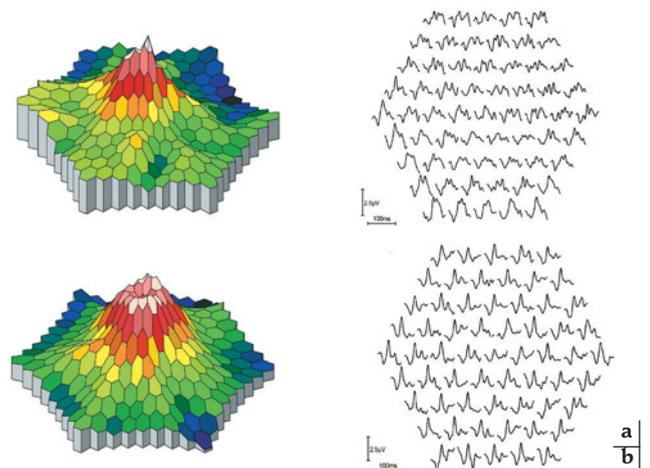


Fig. 11-16 – Dégénérescence maculaire liée à l'âge. ERG-mf. a. Avant le traitement. b. Après l'injection intravitréenne de bevacizumab (Avastin).

L'ERG-mf est très utile pour préciser objectivement l'efficacité de la photothérapie dynamique contre la néovascularisation choroïdienne sous-fovéolaire due à la forte myopie (Moschos *et al.*, 2003). En revanche, l'application du même traitement contre les néovaisseaux choroïdiens sous-fovéolaires dans le cadre de la DMLA entraîne une baisse de l'activité électrique de la région fovéale et parafovéale (Moschos *et al.*, 2004). Cette diminution serait due aux importants dégâts subis par les photorécepteurs et les cellules bipolaires de ces régions lors du traitement. Cette hypothèse n'est pas en accord avec des études expérimentales effectuées chez les singes normaux, sans particularité de leur macula, qui ont montré un dégât minime des photorécepteurs et une altération de l'épithélium pigmentaire de la rétine ainsi que des choriocapillaires, dose de vertéporfine-dépendante (Husain *et al.*, 1999). Cependant, le flux et le volume sanguin de la choroïde sont déjà diminués dans les yeux atteints de DMLA. La dysfonction des choriocapillaires

influence l'intégrité et la vitalité des photorécepteurs. Cela peut expliquer pourquoi la photothérapie dynamique pourrait provoquer un dommage important aux photorécepteurs ou aux cellules bipolaires.

Ces dernières années, l'injection intravitréenne de facteurs anti-VEGF a acquis un intérêt important pour le traitement de la néovascularisation choroïdienne sous-fovéolaire dans le cadre de la DMLA. Le bevacizumab (*Avastin*) fait partie de ces facteurs. La figure 11-16 montre un patient souffrant de DMLA avant et trois mois après l'injection intravitréenne de bevacizumab. Malgré la diminution de l'œdème maculaire, les traces de l'ERG-mf et la carte tridimensionnelle ne montrent qu'une minime amélioration de l'activité électrique de la région fovéale. Les résultats à court terme de cette étude (Moschos *et al.*, 2007a) montrent une minime augmentation de l'activité électrique de la région fovéale et périphérolaire et une nette amélioration anatomique.

À RETENIR

- ✓ L'ERG multifocal permet l'analyse électrophysiologique de haute résolution de la rétine maculaire.
- ✓ Grâce à l'ERG-mf, on peut étudier objectivement la fonction maculaire et suivre ainsi l'évolution d'un déficit fonctionnel de la macula, après application des divers traitements.
- ✓ L'enregistrement de l'ERG-mf est très utile dans la dégénérescence maculaire liée à l'âge pour l'évaluation de l'efficacité des différents traitements.

PÉRIMÉTRIE DANS LA PATHOLOGIE VASCULAIRE OCULAIRE

J.-A. C. Pournaras, C. Nguyen

Dans les maladies vasculaires cérébrales, la place de l'étude du champ visuel est indiscutable. Dans les atteintes vasculaires oculaires, les déficits du champ visuel permettent souvent de localiser l'accident vasculaire, d'en mesurer l'étendue et de suivre son évolution dans le temps. De plus, son analyse permet de mieux comprendre les répercussions fonctionnelles de l'atteinte visuelle des patients. D'un point de vue scientifique, il est primordial de reconnaître l'histoire naturelle d'une maladie, c'est-à-dire l'évolution de la fonction visuelle en termes d'acuité et d'altérations du champ visuel, afin d'identifier les éventuels effets bénéfiques des diverses thérapies appliquées (Hayreh et Zimmerman, 2005b).

Compte tenu du fait que la plupart des maladies vasculaires purement oculaires peuvent être diagnostiquées par une observation ophtalmoscopique, l'étude du champ visuel reçoit en général peu d'attention clinique. Pourtant, cette technique de mesure de la fonction visuelle oculaire peut, dans certains cas, non seulement mener au diagnostic, mais également permettre de pouvoir établir un pronostic de la maladie.

DÉFINITIONS

La périmétrie est la mesure systématique de la fonction du champ visuel.

Le champ visuel est la projection de l'ensemble des points de l'espace observés par un œil immobile, fixant droit devant lui (en position dite primaire), tête immobile. Le champ visuel binoculaire consiste en la superposition des champs visuels de chaque œil.

L'examen du champ visuel permet de déterminer les limites périphériques de la vision et d'étudier la sensibilité rétinienne à

l'intérieur de ce champ. La rétine centrale, en particulier la macula, voit des stimuli plus fins que la rétine périphérique. Les zones de même sensibilité sont dénommées les « isoptères ».

Un scotome représente une lacune dans le champ visuel ; il peut être perçu par le patient comme une tache, dénommé alors scotome positif ; ou, au contraire, être non perçu mais mis en évidence par l'étude du champ visuel, dénommé alors scotome négatif comme la tache aveugle de Mariotte, physiologique, située à 10° dans le champ visuel temporal.

Exploration du champ visuel

L'examen du champ visuel est un examen subjectif. Il s'explore en présentant, à différents endroits, un stimulus lumineux d'intensité plus ou moins forte devant un œil immobile. Le stimulus sera soit vu, soit non vu. De cette façon, une exploration des limites du champ visuel et de la sensibilité rétinienne est réalisée. Cette dernière décroît du centre vers la périphérie en raison de la diminution de la densité de photorécepteurs en s'éloignant de la région maculaire.

Les limites du champ visuel s'étendent, par rapport à un œil immobile, jusqu'à 60° en supérieur, 80° en inférieur, 90° en temporal, et 60° en nasal ; les limites sont imposées par les structures anatomiques de l'orbite et du nez.

Dépourvue de structure neurosensorielle, la papille correspond à un scotome, la tache aveugle physiologique.

Méthodes d'exploration du champ visuel

Par confrontation

L'examineur et le patient sont face à face, à 50 cm de distance, et se masquent un œil, de manière à ce que l'œil droit de l'examineur fixe l'œil gauche du patient, et inversement. L'examineur

compare, en agitant son doigt, les limites périphériques du champ visuel du patient avec les siennes. L'examineur peut affiner cet examen en demandant au patient d'énumérer le nombre de doigts qu'il lui montre. Néanmoins, il s'agit d'un examen relativement grossier, rapide, qui facilite le dépistage de déficits marqués du champ visuel, comme l'hémianopsie.

Champ visuel central par grille d'Amsler

Le patient fixe le centre d'une feuille quadrillée, la grille d'Amsler. Il dessine son propre scotome sur celle-ci. Ce test très simple permet une exploration très fiable du champ visuel central, permettant même d'effectuer une autosurveillance du patient d'un examen à l'autre.

Périmétrie cinétique ou manuelle de Goldmann

Le patient est assis, tête posée au centre d'une coupole, et son œil exploré regarde le point de fixation central. L'examineur déplace un point lumineux de la périphérie vers le centre (du non-vu vers le vu) sur chaque méridien et note le point d'apparition du stimulus (le patient appuie sur une sonnette quand il le voit). Plusieurs intensités lumineuses et plusieurs tailles de stimuli sont utilisées, dans un ordre décroissant. L'examineur a la possibilité d'effectuer de nombreuses mesures, lui permettant d'affiner une zone d'atteinte. Le champ visuel de chaque œil est reporté sur un schéma où le centre est le point de fixation, sur lequel convergent vingt-quatre rayons (les méridiens) et autour duquel s'articulent des cercles concentriques tous les 10° (les parallèles). Les limites des zones qui voient un stimulus lumineux de même intensité sont les isoptères. Cette méthode est préférable si un trouble neurologique du champ visuel est suspecté.

Périmétrie statique ou automatisée

Des programmes informatiques permettent de faire apparaître, en tout point du champ visuel et selon différentes stratégies, des stimuli lumineux d'intensité déterminée. Le tracé du champ visuel est imprimé par la machine. Il s'agit de la méthode de référence pour l'étude du glaucome chronique.

PÉRIMÉTRIE DANS CERTAINES ATTEINTES OCULAIRES VASCULAIRES

Rétinopathie diabétique

Le champ visuel dans la rétinopathie diabétique n'a fait l'objet, à ce jour, que de peu d'études. Des déficits du champ visuel ont été observés même en l'absence de rétinopathie. Dans une étude sur le champ visuel central dans le diabète, Roth a décrit des déficits centraux dans 40 % des yeux sans rétinopathie et chez tous les patients diabétiques avec une rétinopathie connue (Roth, 1969). Chez les enfants diabétiques sans rétinopathie, la situation paraît légèrement différente, puisque les déficits semblent se situer davantage à la moyenne périphérie et proportionnels au degré de microalbuminurie (Mastropasqua et al., 1995).

L'étude de l'atteinte du champ visuel lors de rétinopathie établie, a montré des dépressions localisées correspondantes à des hémorragies et à des exsudats rétinien. Un œdème ou une exsudation maculaire semble logiquement entraîner des dépressions du champ visuel central (Gandolfo et al., 1983). Plusieurs auteurs ont observé une relation entre la perfusion capillaire rétinienne — indiquant le degré de la rétinopathie — et la perte du champ visuel (Wisznia et al., 1971 ; Gandolfo et al., 1983 ; Bell et Feldon, 1984 ;

Pahor, 1997). Une étude de Bengtsson et al. comparant les résultats de la périmétrie et les tests d'acuité visuelle, montre que la périmétrie peut donner des informations plus intéressantes que l'acuité visuelle sur la perte fonctionnelle liée à une rétinopathie diabétique (Bengtsson et al., 2005).

Le traitement de la rétinopathie diabétique par une photocoagulation focale ou panrétinienne peut produire des déficits du champ visuel qui doivent être considérés dans la prise en charge globale du patient. Un traitement focal peut entraîner des scotomes alors qu'une photocoagulation panrétinienne se manifesterait plutôt par une réduction marquée du champ visuel. Une étude intéressante effectuée par Yoon et al. montre une préservation de la sensibilité rétinienne au niveau du champ visuel central après photocoagulation panrétinienne (Yoon et al., 1996). Bien qu'une semaine après le traitement la sensibilité centrale soit significativement abaissée, une récupération à 95 % a été observée durant les trois mois suivants. Ces constatations ont été attribuées à la taille des spots de 200 µm ou moins, comme recommandé par Hulbert et Vernon (Hulbert et Vernon, 1992).

Occlusions artérielles rétiniennes

Dans le cas d'une occlusion de l'artère centrale de la rétine (OACR), une étude récente (sur deux cent soixante yeux) a analysé les altérations du champ visuel (périmétrie de Goldman) en fonction de trois types principaux d'occlusion : permanente (artéritique et non artéritique), permanente non artéritique avec épargne de l'artère ciliorétinienne, et non artéritique transitoire (Hayreh et Zimmerman, 2005b). En considérant tous les types d'OACR, les atteintes les plus fréquentes dans les 30 degrés centraux sont le scotome central (44,8 %), suivi par le scotome paracentral (14,5 %). Une préservation d'un îlot central est constatée dans les cas d'occlusion artérielle non artéritique avec une épargne ciliorétinienne. La présence de cette artère a souvent un effet salvateur sur la fonction centrale, malgré l'atteinte considérable du champ visuel : si cette artère assure une perfusion fovéolaire, un champ tubulaire peut être objectivé. De plus, les types non artéritiques avec une épargne ciliorétinienne (32,3 %) et les non artéritiques transitoires (17,1 %) présentent de façon plus fréquente une constriction généralisée du champ visuel. Seul un îlot situé plus fréquemment en région temporale est préservé dans les cas d'occlusions non artéritiques (41,6 %). L'absence d'altération du champ visuel est observée de façon surprenante dans 62,9 % des cas de type non artéritique transitoire et même dans 22,1 % des atteintes dites permanentes. En considérant tous les types d'OACR, une amélioration des champs visuels centraux et périphériques a été observée. Les possibilités de récupération semblent dépendre du type d'OACR selon cette classification (Hayreh et Zimmerman, 2005b).

Généralement, l'occlusion de branche artérielle rétinienne (OBR) se manifeste sous la forme d'un déficit du champ visuel correspondant à la zone de distribution de l'artéριοle affectée, alors que la vision centrale peut être préservée. Si la branche commune supérieure ou inférieure est atteinte par un embolie, un scotome altitudinal sera objectivé (fig. 11-17).

Occlusions veineuses

Les atteintes du champ visuel varient en fonction des répercussions des occlusions veineuses sur le réseau vasculaire. Dans les formes non ischémiques, des atteintes non spécifiques distribuées sur tout le territoire atteint peuvent être objectivées, alors que les formes ischémiques favorisent une constriction variable du champ visuel avec vision centrale plus ou moins préservée en fonction du degré d'atteinte ischémique rétinienne (fig. 11-18). La principale compli-

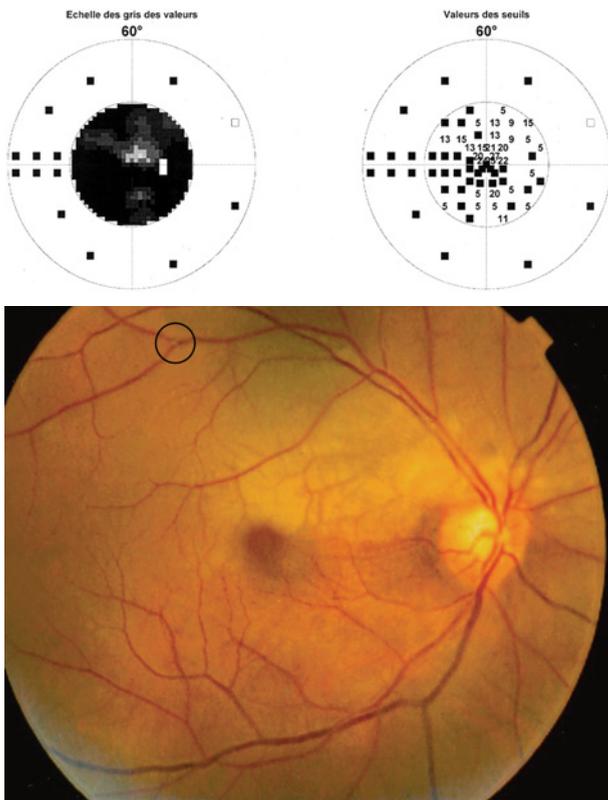


Fig. 11-17 – Occlusion transitoire de l'artère centrale suivie d'une occlusion permanente de la branche artérielle rétinienne temporale supérieure. a. Atteinte du champ visuel diffuse, avec une prédominance altitudinale inférieure (périmétrie automatisée de type Octopus). b. Fond d'œil caractéristique avec présence d'un œdème ischémique dans le territoire rétinien temporal supérieur. Un embolus est visualisable dans une branche distale (cercle). (Dr S. Dreiffus, Clinique universitaire d'ophtalmologie, Genève.)

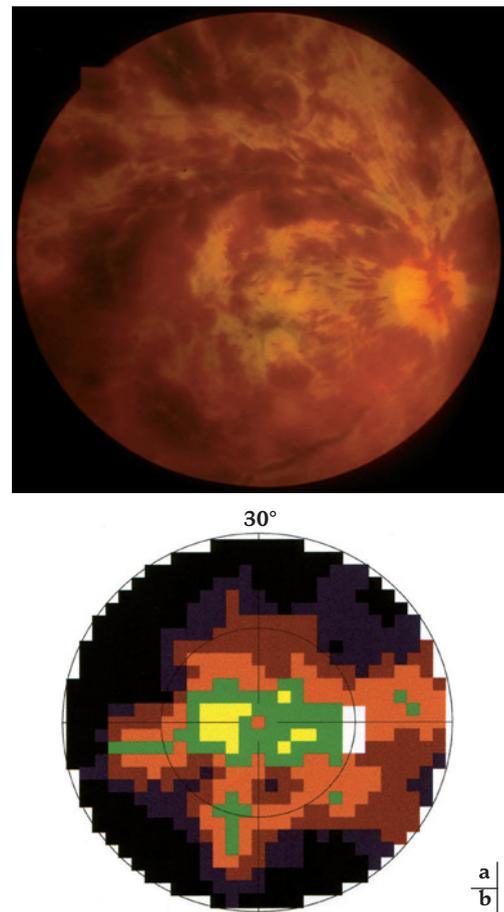


Fig. 11-18 – Occlusion de la veine centrale de la rétine de type ischémique. a. Fond d'œil caractéristique avec des hémorragies diffuses, une dilatation et une tortuosité veineuse. b. Constriction du champ visuel (périmétrie automatisée de type Octopus).

cation à long terme est le développement d'un scotome central permanent, survenant suite à des altérations maculaires secondaires à un œdème maculaire chronique.

Dans le cadre des occlusions de branches rétinienne, les atteintes n'affectant pas la zone fovéolaire produisent peu de manifestations cliniques pour les patients. Suivant le territoire, des altérations atteintes d'une occlusion de type ischémique provoqueront une atteinte correspondante dans le champ visuel.

Neuropathies optiques

Neuropathie optique ischémique antérieure

Une neuropathie optique ischémique antérieure cause habituellement un scotome absolu bien délimité relatif à l'étendue des lésions et à la gravité des altérations de la circulation du nerf optique. Selon la gravité de l'atteinte, le déficit du champ visuel peut être fasciculaire, voire altitudinal.

Une étude de trois cent douze yeux atteints de neuropathie optique ischémique antérieure non artéritique démontre la variété des atteintes du champ visuel (périmétrie de Goldman) dans cette pathologie, à l'examen initial (Hayreh et Zimmerman, 2005a). Le déficit du champ visuel est le plus souvent altitudinal, plus fréquemment inférieur que supérieur, mais tous les types de déficits sont possibles (fig. 11-19). Un déficit absolu inféro-nasal du champ visuel est plus fréquent (22,4 %) qu'une atteinte altitudi-

nale inférieure absolue (8,0 %). Néanmoins, un déficit altitudinal inférieur relatif associé à un déficit nasal inférieur absolu constitue l'atteinte la plus fréquemment constatée (Hayreh et Zimmerman, 2005a).

Dans une étude récente portant sur trois cent quatre-vingt-six yeux atteints d'une forme non artéritique, Hayreh et al. ont étudié l'évolution de l'histoire naturelle de cette pathologie, en tenant compte à la fois de l'acuité visuelle et du champ visuel central et périphérique (périmétrie de Goldman) (Hayreh et Zimmerman, 2007). Initialement, chez les patients vus dans les quinze premiers jours depuis le début des symptômes, (237 yeux), une atteinte discrète à modérée du champ visuel est objectivée dans 38 % des cas, alors que 43 % des cas présentaient une atteinte marquée à sévère. L'atteinte du champ visuel central était stable durant le suivi dans 68 % des yeux. L'évolution des patients avec atteinte modérée à sévère démontre une amélioration dans 26 % des cas à six mois, une stabilisation dans 59 % et une détérioration dans 15 %. Le suivi des patients à deux ans révèle que les altérations du champ visuel semblent survenir dans les premiers six mois d'évolution de la maladie (Hayreh et Zimmerman, 2007).

Une baisse visuelle massive est hautement suggestive d'une neuropathie optique ischémique antérieure artéritique, même si une acuité visuelle conservée n'exclut pas son diagnostic. Dans cette pathologie, les atteintes du champ visuel sont très variables et correspondent au degré d'atteinte du nerf optique (cf. chapitre 20).

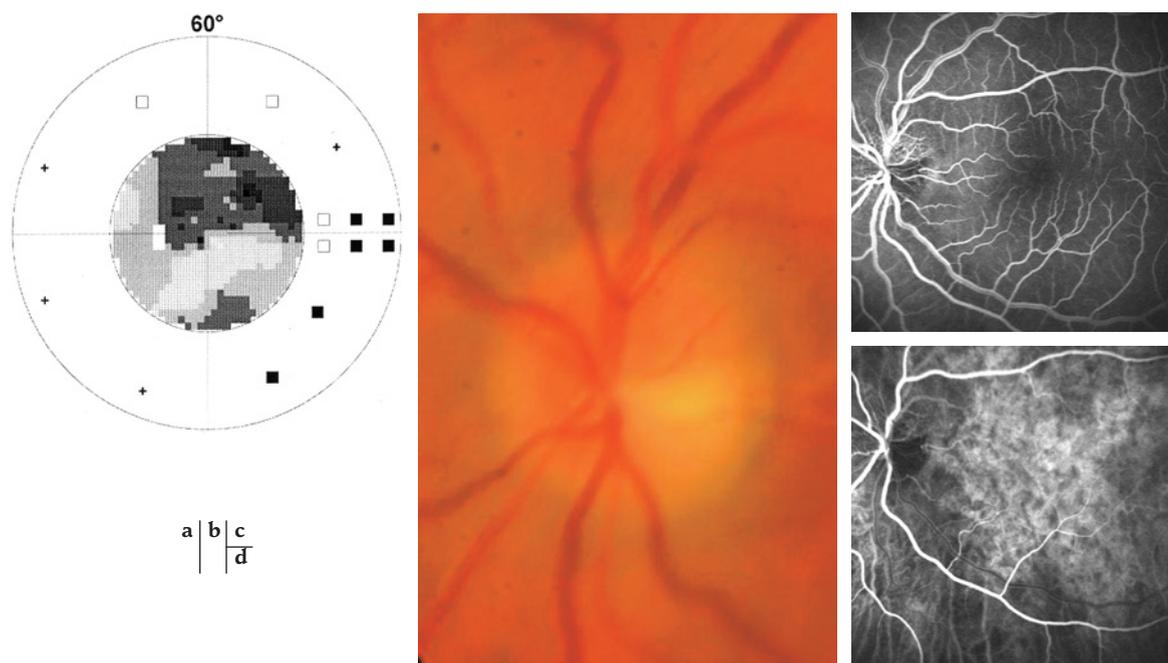


Fig. 11-19 – **Neuropathie optique ischémique antérieure non artéritique.** **a.** Atteinte principalement altitudinale supérieure du champ visuel de l'œil gauche (périmétrie automatisée de type Octopus). **b.** Photographie centrée sur la papille montrant une zone d'ischémie papillaire prédominante en inféro-temporal. **c.** L'angiographie à la fluorescéine montre un territoire de non-perfusion papillaire correspondant. **d.** La zone ischémique est confirmée par l'angiographie au vert d'indocyanine.

Neuropathie optique ischémique postérieure

Seule ou en association à d'autres altérations du champ visuel, l'atteinte centrale représente l'atteinte la plus commune du champ visuel dans une étude de cas de neuropathie optique ischémique postérieure : elle est retrouvée dans 84 % des formes non artéritiques (vingt-sept sur trente-deux yeux) et 69 % des formes artéritiques (neuf sur treize yeux) (Hayreh, 2004). Les déficits du champ visuel consistent surtout en des scotomes centraux seuls, centro-cæaux seuls ou centraux en association à d'autres déficits périphériques du champ visuel. Les déficits périphériques inféro-nasaux ou inférieurs altitudinaux — caractéristiques de la neuropathie optique

ischémique antérieure non artéritique — sont rares dans les atteintes postérieures. De plus, dans certaines formes, une constriction périphérique généralisée et profonde du champ visuel avec préservation d'un îlot central peut être objectivée. Compte tenu du fait que chaque branche vasculaire collatérale approvisionne une partie localisée et de taille variable de la partie postérieure du nerf optique, l'occlusion des différentes collatérales peut résulter en une variété de déficits du champ visuel (cf. chapitre 20).

Le diagnostic différentiel des atteintes visuelles est détaillé dans le tableau 11-III.

Tableau 11-III
Diagnostic différentiel des atteintes du champ visuel.

| Déficit du champ visuel | Étiologie vasculaire | Autres étiologies |
|-------------------------|---|---|
| Altitudinal | Ischémie antérieure du nerf optique Hémi-occlusion de l'artère ou de la veine centrale | Glaucome Nerf optique et lésions du chiasma |
| Scotome arciforme | Ischémie antérieure du nerf optique | Glaucome Drusen du nerf optique |
| Binasal | Accident vasculaire cérébral occipital bilatéral | Glaucome Pathologie rétinienne bitemporale (par exemple, rétinite pigmentaire) Lésion compressive des deux nerfs optiques ou du chiasma Perte visuelle fonctionnelle |
| Hémianopsie bitemporale | | Lésions du chiasma Papilles optiques dysversées Rétinite pigmentaire segmentaire |

Tableau 11-III (suite)
 Diagnostic différentiel des atteintes du champ visuel.

| Déficit du champ visuel | Étiologie vasculaire | Autres étiologies |
|-----------------------------------|--|---|
| Scotome central | Membrane choroïdienne néovasculaire Ischémie maculaire (occlusion artérielle ou veineuse, maladie de Behçet...) | Névrite optique Atrophie optique |
| Hémianopsie homonyme | Accident vasculaire au niveau du tractus optique ou du corps genouillé latéral Accident vasculaire cérébral temporal, pariétal ou occipital | Lésion au niveau du tractus optique ou du corps genouillé latéral Lésion cérébrale temporale, pariétale ou occipitale |
| Constriction du champ visuel | Occlusion de l'artère centrale de la rétine Occlusion de la veine centrale de la rétine | Glaucome Pathologie rétinienne (par exemple, rétinite pigmentaire) Pan-rétinienne-photocoagulation bilatérale Lésions bilatérales du lobe occipital avec épargne maculaire Œdème papillaire bilatéral Perte visuelle fonctionnelle |
| Élargissement de la tâche aveugle | | Œdème papillaire Glaucome Drusen du nerf optique Colobome du nerf optique Fibres à myéline Papille optique myopique |

À RETENIR

- ✓ Les évaluations des déficits du champ visuel permettent de localiser l'accident vasculaire, d'en mesurer l'étendue et de suivre son évolution dans le temps, afin d'identifier les éventuels effets bénéfiques des diverses thérapies appliquées.
- ✓ La périmétrie permet d'évaluer la perte fonctionnelle due à l'évolution de la rétinopathie diabétique, des déficits centraux pouvant être observés dans 40 % des yeux ne présentant pas de signes cliniques de rétinopathie.
- ✓ L'évolution des altérations de l'acuité et du champ visuels suite à une occlusion artérielle de la rétine, de la distribution du réseau affecté et du type d'occlusion impliquée (permanente, artéritique et non artéritique, permanente non artéritique avec épargne de l'artère ciliorétinienne, et non artéritique transitoire).
- ✓ Les atteintes du champ visuel varient en fonction des répercussions des occlusions veineuses sur le réseau vasculaire : classiquement, une forme ischémique produira une constriction du champ visuel, alors que le type non ischémique provoquera des atteintes non spécifiques distribuées sur tout le territoire affecté.
- ✓ La neuropathie optique ischémique antérieure non artéritique engendre des déficits périphériques inféro-nasaux ou inférieurs altitudinaux caractéristiques, permanents au-delà des six premiers mois d'évolution.
- ✓ La neuropathie optique ischémique postérieure engendre de multiples formes de déficits du champ visuel liées à une distribution vasculaire variable au niveau du nerf optique.

II – TOMOGRAPHIE EN COHÉRENCE OPTIQUE

PATHOLOGIE VASCULAIRE RÉTINIENNE

A. Gaudric

La tomographie en cohérence optique (OCT) ne montre pas la circulation rétinienne mais cet examen a toute sa place pour apprécier les conséquences des troubles de la perméabilité vasculaire et, notamment, l'œdème rétinien qui en résulte. L'OCT a aussi été utilisée pour fournir une imagerie de toutes les anomalies rétiniennes liées à l'œdème ou à l'ischémie.

L'évaluation quantitative de l'œdème maculaire a été l'un des premiers usages de l'OCT proposés par ses inventeurs. Dans une série de quarante-cinq patients, Hee et al. concluaient en 1995 que les images en coupe de la macula apparaissaient « utiles » pour suivre objectivement l'épaisseur rétinienne avec un niveau de résolution élevé chez les patients présentant un œdème maculaire (Hee et al., 1995, 1998). Aujourd'hui, dix ans plus tard, l'OCT est très largement utilisée pour détecter et suivre l'œdème maculaire diabétique en utilisant aussi bien les images en coupe que la topographie maculaire (*macular map*).

ŒDÈME MACULAIRE

Aspects de l'œdème maculaire sur les coupes OCT

Les images en coupe permettent d'apprécier les modifications intrarétiniennes, les modifications de la ligne de profil antérieur de la macula épaissie, l'existence éventuelle d'un décollement fovéolaire infraclinique, ou la séparation vitréomaculaire incomplète — tous signes habituellement ignorés par le seul examen clinique.

Épaississement rétinien, kystes intrarétiniens

Dans les coupes passant par le centre fovéal, la forme de la ligne de profil antérieur de la rétine indique la sévérité de l'œdème maculaire central. Le signe le plus précoce d'œdème fovéolaire en OCT est le comblement de la dépression fovéolaire. Quand l'œdème maculaire est manifeste, la ligne de profil antérieur de la rétine tend à prendre une forme en dôme. L'œdème peut se manifester comme un épaississement diffus ou comporter des logettes cystoïdes. En fait, cette distinction n'est pas si stricte et dépend en partie de la

résolution des images obtenues. Avec les OCT de troisième génération (*spectral domain*), des microkystes sont presque toujours visibles.

Épaississement diffus. — Il apparaît comme une augmentation modérée de l'épaisseur rétinienne sans larges espaces cystoïdes. La plexiforme externe et la nucléaire externe sont souvent les couches rétinienne les plus susceptibles de s'épaissir et elles deviennent alors hyporéfléctives (fig. 11-20 et 11-21).

Logettes cystoïdes. — Ce sont des espaces hyporéfléctifs de taille variable, principalement localisés dans la rétine externe (couches des fibres d'Henle et plexiforme externe), mais parfois aussi dans la couche plexiforme interne. Dans les cas les plus avancés d'œdème maculaire diabétique, une ou plusieurs volumineuses loges centrales sont responsables d'un important épaississement de la fovéola. Cependant, il doit être gardé à l'esprit que ces espaces hyporéfléctifs qui, sur les coupes bidirectionnelles au centre des logettes, paraissent séparés les uns des autres, apparaîtraient probablement comme interconnectés entre eux sur une représentation tridimensionnelle (fig. 11-22).

L'OCT est très utile pour déterminer si un œdème menace ou atteint le centre de la macula. Dans certains cas, le bord de la macula peut être épaissi alors que le centre fovéal garde un contour

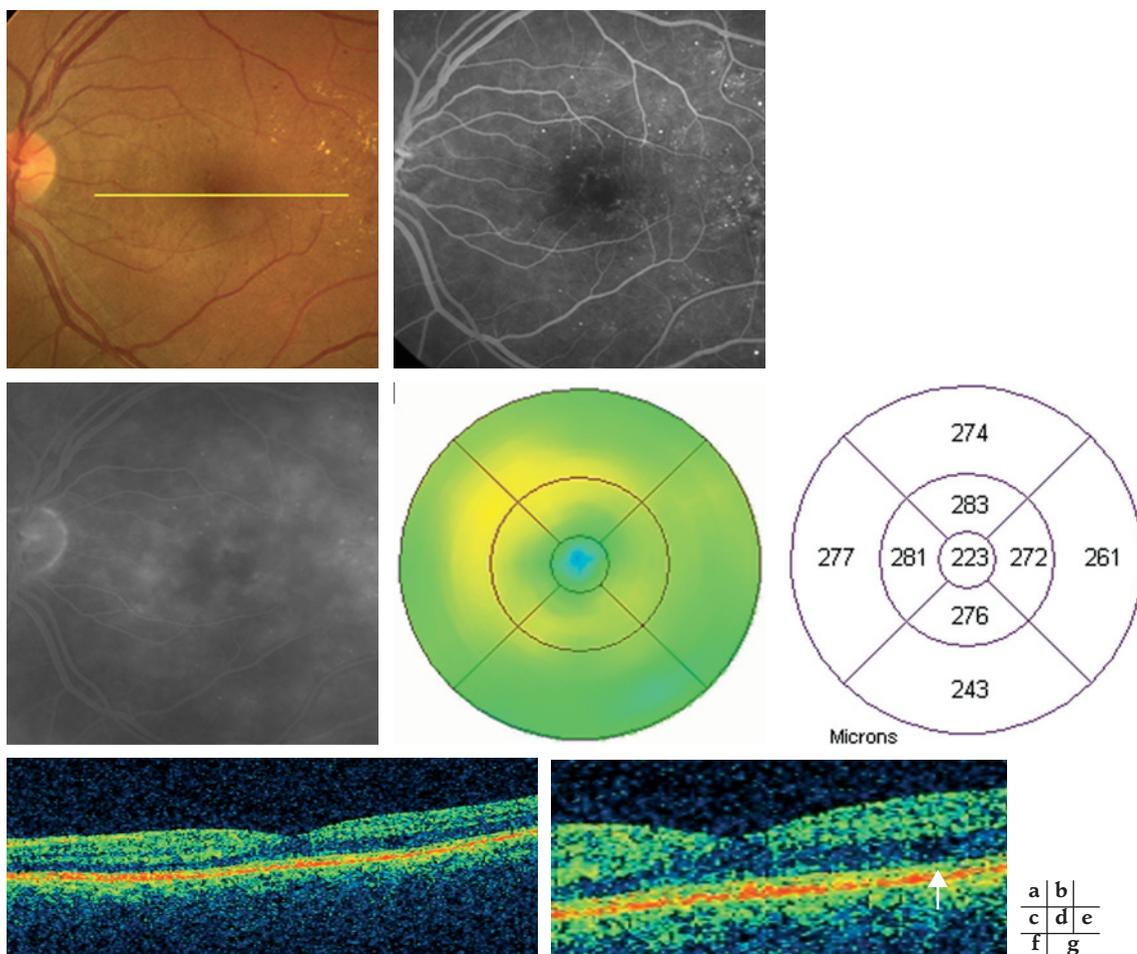


Fig. 11-20 — Œdème maculaire non cystoïde diffus au cours d'une rétinopathie diabétique non proliférante modérée. **a.** Photographie couleur du fond d'œil montrant des microanévrismes, des hémorragies punctiformes et quelques exsudats. **b.** Angiographie à la fluorescéine, temps précoces. Notez les nombreux microanévrismes et un discret élargissement de la zone avasculaire centrale. **c.** Angiographie à la fluorescéine, temps tardifs. Les diffusions de colorant sont visibles. **d.** et **e.** Cartographie maculaire. Le code couleur indique un épaississement maculaire diffus modéré. Les valeurs d'épaisseur moyenne sont un peu au-dessus de la limite de la normale. **f.** Coupe horizontale de 6 mm. Le profil maculaire montre une dépression fovéolaire un peu plus plate qu'habituellement, ce qui indique un épaississement diffus de la macula. **g.** Détails : espace hyporéfléctif au niveau de la couche nucléaire externe (flèche), indiquant l'accumulation de liquide intrarétinien. Acuité visuelle : 10/10.



Fig. 11-21 – Œdème maculaire focal dans une rétinopathie diabétique non proliférante modérée. **a.** Photographie couleur du fond d'œil montrant un reflet rétinien irrégulier, des hémorragies ponctuées et quelques rares exsudats. **b.** Angiographie à la fluorescéine, temps précoce. Nombreux microanévrismes et petite zone d'occlusion capillaire en temporal de la macula. **c.** Angiographie à la fluorescéine, temps tardif. Diffusions de colorant dans la macula. **d.** Cartographie maculaire. En dépit d'un épaissement périfovéal, l'épaisseur centrofovéale reste normale. **e.** Coupe horizontale de 6 mm. Le contour de la dépression fovéolaire est normal. Les anomalies microkystiques en temporal de la macula correspondent à une zone de diffusion focale. **f.** Détail : notez la formation kystique assez large dans la couche nucléaire externe (flèche). D'autres petits kystes sont aussi présents dans les couches internes de la rétine. Acuité visuelle : 6/10.

normal. L'épaississement maculaire peut être asymétrique, en particulier dans les œdèmes focaux, et atteindre seulement un secteur de la macula. Ainsi, l'épaisseur maculaire moyenne calculée dans chaque zone prédéterminée de la cartographie maculaire peut ne pas refléter exactement la topographie de l'œdème qui peut atteindre au moins le quadrant entier ou au contraire déborder sur deux quadrants (fig. 11-23).

Décollement fovéolaire

L'œdème maculaire peut être associé à un décollement fovéolaire non détecté ou même suspecté en biomicroscopie. Dans ces cas, la

macula est habituellement épaissie et contient des cavités cystoïdes importantes (fig. 11-22). Cependant, un œdème focal extrafovéal peut aussi entraîner la migration de liquide dans l'espace sous-rétinien malgré l'absence de modifications fovéolaires cystiques ou même d'un épaissement centrofovéolaire (fig. 11-24). En général, nous n'avons pas trouvé de corrélation entre le degré d'épaississement de la rétine fovéolaire et la présence d'un décollement séreux fovéolaire. Certes, il est fréquent que les décollements fovéolaires soient associés à un œdème cystoïde important, mais il existe aussi des décollements fovéolaires avec un épaissement maculaire modéré.

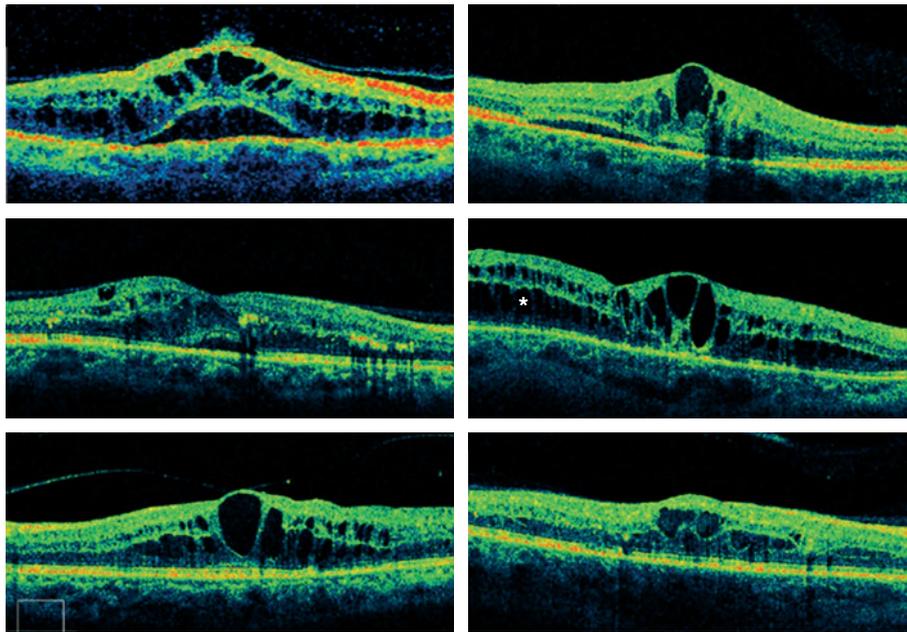


Fig. 11-22 – Six exemples d'œdèmes maculaires cystoïdes d'épaisseur variable. a. à c. Œdèmes maculaires cystoïdes associés à des décollements séreux rétiniens fovéolaires. d. à f. Œdèmes maculaires cystoïdes sans décollement. a. Important œdème maculaire avec logettes cystoïdes dans la rétine interne et externe s'étendant loin du centre, associé à un décollement fovéolaire. b. Œdème maculaire moins étendu associé à un décollement fovéal plan. c. Œdème maculaire moins épais, avec persistance d'une dépression fovéolaire atténuée, mais associé à un petit décollement fovéolaire. d. Important œdème maculaire cystoïde avec logettes cystoïdes dans la rétine interne et externe s'étendant loin du centre : élargissement de la couche nucléaire externe (« étoile ») mais pas de soulèvement rétinien. e. et f. Œdèmes maculaires comparables à c et d, mais sans soulèvement maculaire.

| | |
|---|---|
| a | b |
| c | d |
| e | f |

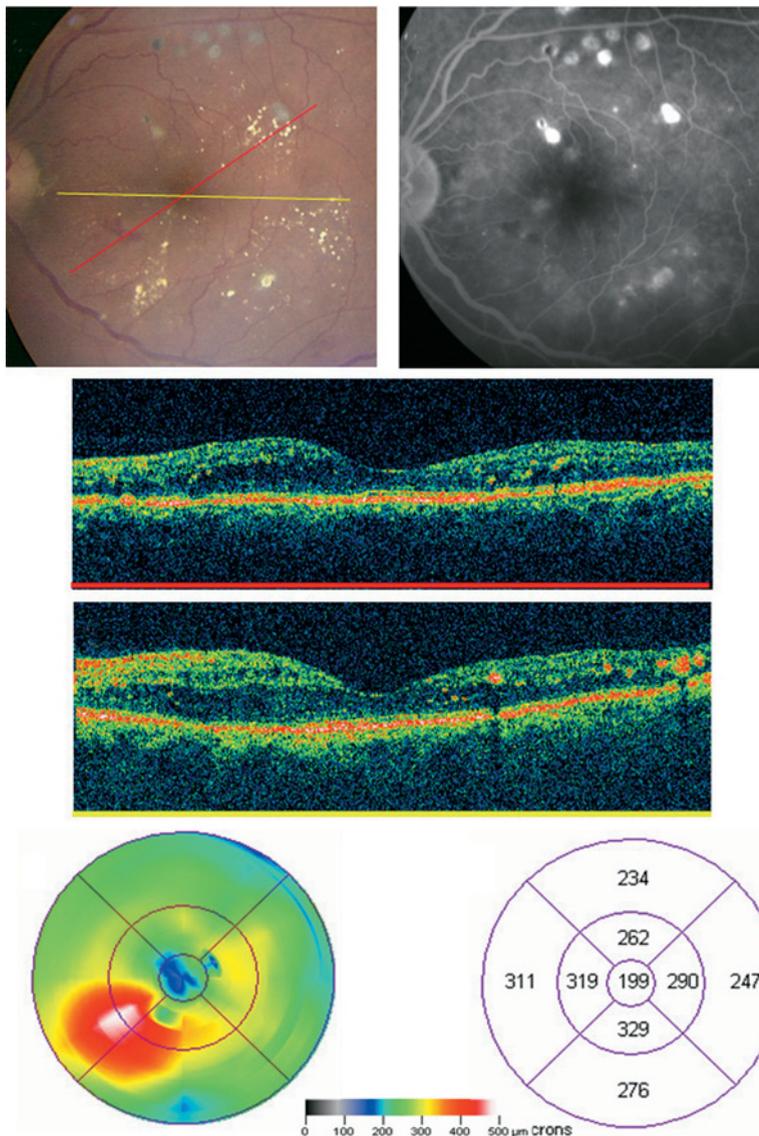


Fig. 11-23 – Œdème maculaire focal avec exsudats multiples dans une rétinopathie diabétique non proliférante. a. Photographie couleur du fond d'œil montrant de nombreux exsudats lipidiques menaçant la fovéa. Les lignes rouge et jaune correspondent aux coupes linéaires en e et f. b. Angiographie à la fluorescéine, montrant une diffusion minimale périfovéolaire et des cicatrices de laser antérieures. c. et d. Coupes horizontale et oblique montrant que l'épaississement maculaire est principalement localisé en nasal. L'épaisseur rétinienne est presque normale en temporal, malgré la présence d'exsudats intrarétiniens dans cette zone. L'acuité visuelle est de 8/10. e. et f. Cartographie maculaire montrant que l'épaississement rétinien focal est maximum sur le côté inféro-nasal de la macula. L'épaisseur fovéale moyenne est de 199 μm , c'est-à-dire dans les limites de la normale. Si un traitement focal par laser doit être appliqué, il doit être dirigé sur le secteur inféro-nasal de la région maculaire. Les exsudats localisés en temporal ne correspondent pas à un épaississement rétinien et sont peut-être en voie de régression spontanée. Notez également que, bien que la cartographie indique des zones d'épaississement rétinien supérieur à 400 μm et même 500 μm , la représentation cartographique en valeurs d'épaisseur moyenne donne seulement des épaisseurs comprises entre 311 μm et 329 μm . En effet, l'épaisseur moyenne calculée dans chaque quadrant est la moyenne des épaisseurs mesurées : ce chiffre tend donc à lisser les pics d'épaississement.

| | |
|---|---|
| a | b |
| c | d |
| e | f |

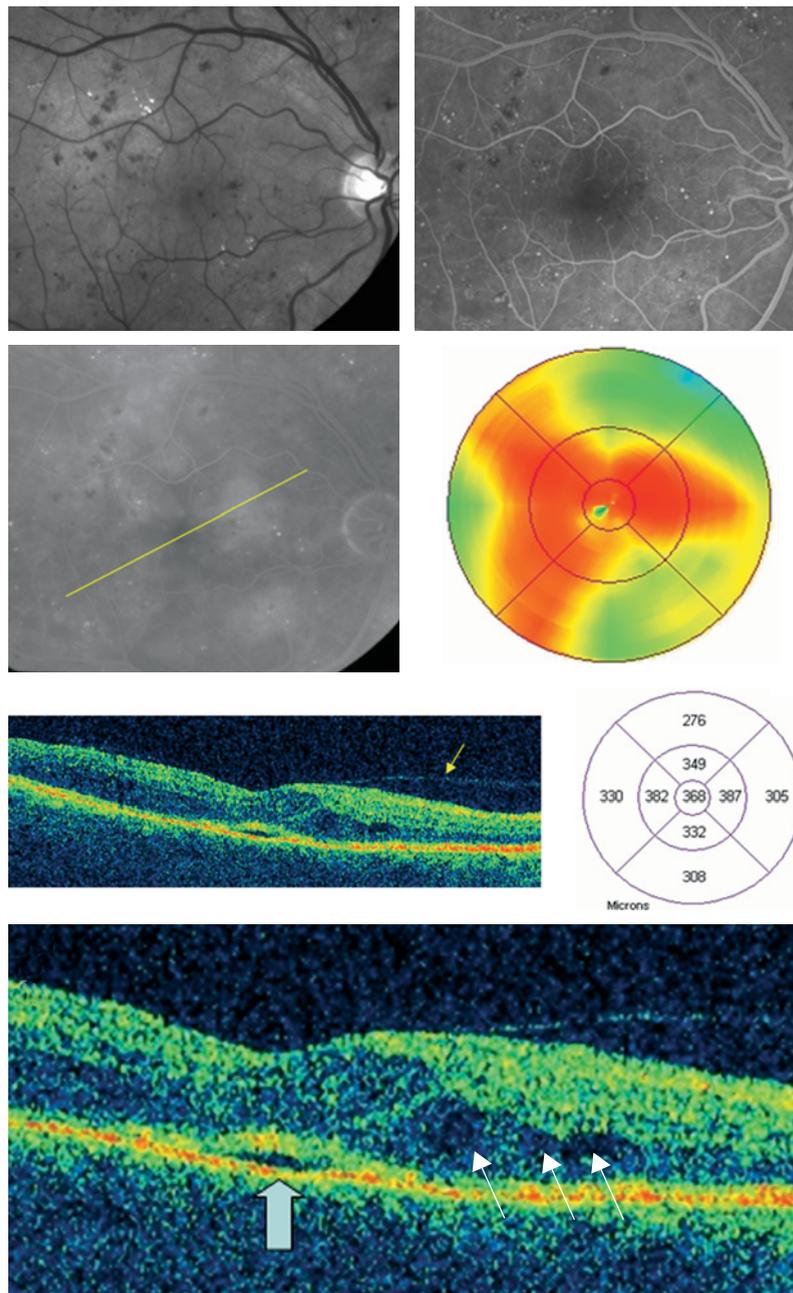


Fig. 11-24 – Œdème maculaire diffus modéré dans une rétinopathie diabétique non proliférante modérée avec décollement fovéolaire.
a. Photographie anérythro du pôle postérieur montrant des hémorragies intrarétiniennes, des microanévrismes et des exsudats. **b.** et **c.** Angiographie à la fluorescéine, phases précoce et tardive, montrant un œdème maculaire cystoïde modéré. **d.** et **f.** Cartographie rétinienne. La cartographie couleur montre un épaissement maculaire diffus. L'épaisseur fovéale moyenne est modérément augmentée à 368 µm. **e.** Coupe horizontale de 6 mm. L'épaissement rétinien est plus important sur le côté nasal de la macula. La hyaloïde postérieure est seulement partiellement détachée sur ce côté (petite flèche). **g.** Détail : notez la présence d'espaces cystoïdes intrarétiniens (petites flèches) dans une rétine modérément épaissie et la présence d'un discret décollement fovéolaire plan (grande flèche). Acuité visuelle : 8/10.

Quantification de l'œdème maculaire sur la cartographie maculaire

L'évaluation de l'œdème maculaire sur la cartographie maculaire de l'OCT3 (« time domain ») se décline en deux représentations différentes qui donnent des renseignements complémentaires : la cartographie en couleur et la cartographie des épaisseurs rétiniennes moyennes. La cartographie en couleur donne une représentation topographique de l'épaisseur rétinienne calculée à partir des valeurs mesurées sur chacune des coupes linéaires, si bien que les valeurs

situées entre deux coupes linéaires sont extrapolées par le logiciel et non pas mesurées. La cartographie des épaisseurs maculaires moyennes donne une moyenne de l'épaisseur rétinienne dans chacun des neuf secteurs prédéterminés de la macula. Cette épaisseur rétinienne moyenne sectorielle est calculée à partir des mesures ponctuelles le long des lignes de coupe. La découpe des neuf secteurs qui constituent la cartographie maculaire a été copiée sur le modèle d'évaluation de l'œdème maculaire de la *Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study* (ETDRS) ; elle est donc particulièrement adaptée à l'évaluation de l'œdème maculaire diabétique.

L'épaisseur fovéale moyenne (*mean foveal thickness*) renvoie à la moyenne des valeurs d'épaisseur rétinienne dans le disque central de 1 000 µm. L'épaisseur fovéale centrale (*central foveal thickness*) renvoie à la moyenne des six valeurs d'épaisseur rétinienne situées à l'intersection des six coupes radiaires. La cartographie en couleur donne des indications semiquantitatives sur l'épaisseur rétinienne dans les différents secteurs, au moyen d'un code de couleurs. La cartographie des épaisseurs moyennes donne les valeurs d'épaisseur rétinienne moyenne dans chaque secteur. Dans cette représentation, une zone d'épaississement rétinien plus petite que celle d'un secteur prédéterminé peut être sous-estimée, compensée par la moyenne avec les autres valeurs normales du secteur (Browning et al., 2004, 2006).

Les nouveaux appareils « *spectral domain* » proposent des cartographies différentes. La plupart conservent la représentation de type ETDRS, mais y ajoutent une cartographie en quadrillage dans un carré de 6 × 6 mm. Les valeurs normales sont un peu différentes de celles obtenues par l'OCT « *time domain* » — car la ligne de référence postérieure est cette fois alignée sur l'épithélium pigmentaire de la rétine et non plus sur la ligne de jonction articles internes/articles externes des photorécepteurs — et doivent être validées. Par ailleurs, dans le mode balayage parallèle, le point central n'est mesuré qu'une seule fois en usage standard ; par conséquent, la fiabilité de la mesure demande à être vérifiée.

Reproductibilité et fiabilité

La mesure de l'épaisseur rétinienne avec le Stratus OCT3 est fiable et reproductible dans les différentes zones de la cartographie OCT chez les patients diabétiques avec œdème maculaire, comme cela a été montré par plusieurs études (Brown et al., 2004 ; Browning, 2004). Plusieurs méthodes ont été proposées pour évaluer les variations sectorielles de l'épaisseur rétinienne moyenne.

Limitations et erreurs

Précision de la mesure de l'épaisseur rétinienne en fonction des zones de cartographie

L'épaisseur rétinienne dans chacune des zones est calculée comme étant la moyenne des valeurs mesurées sur les portions de ligne de coupe passant dans chaque zone. Il est donc évident qu'il y a moins de points mesurés par unité de surface dans les anneaux périphériques que dans les plus internes (1 250 mesures par mm² dans la zone 1, 317 mesures par mm² dans la zone 2 et seulement 141 par mm² dans la zone 3). Par conséquent, plus de valeurs sont extrapolées dans les anneaux externes de la cartographie par rapport au cercle central. Cependant, cette limitation théorique n'empêche pas la cartographie OCT d'être aussi sensible que la photographie stéréoscopique du fond d'œil ou la biomicroscopie pour détecter les zones d'œdème focal ou diffus (Strom et al., 2002 ; Brown et al., 2004). Il y a également une bonne corrélation entre l'OCT et l'angiographie à la fluorescéine pour la détection des zones de diffusion (Kang et al., 2004).

Cette limitation à la précision des mesures dans les zones les plus éloignées du centre est désormais annulée par les nouveaux OCT « *spectral domain* », dont le balayage rapide de lignes horizontales ou verticales donne exactement le même nombre de mesures par unité de surface dans un carré de 6 mm de côté. Le nombre de points mesurés est beaucoup plus important avec les « *spectral domain* » qu'avec le « *time domain* » (environ 65 000 mesures contre 3 500) cela permet une détection plus précise des limites des œdèmes focaux.

Limitations dépendant de la fixation du patient

Au point central de la macula et dans la zone centrale de 1 mm, la reproductibilité de la mesure de l'épaisseur rétinienne est excellente

chez les sujets normaux. La zone centrale de 1 mm est la plus sensible aux variations de fixation, parce que l'épaisseur rétinienne varie constamment du bord de la fovéa jusqu'au centre fovéolaire. Cependant, dans les yeux présentant un épaississement maculaire important et une mauvaise vision dont la fixation peut être instable, il a été montré que les valeurs de l'épaisseur rétinienne dans cette zone centrale sont très fiables. Cela peut être en partie dû au fait que, lorsque la zone maculaire centrale est épaissie, de petites variations de la fixation n'entraînent pas des modifications importantes dans l'épaisseur rétinienne maculaire moyenne. Dans les zones les plus périphériques de la cartographie, une instabilité modérée de la fixation centrale n'entraîne pas de modifications significatives d'épaisseur, parce que l'épaississement rétinien dans ces zones est relativement uniforme.

Limitations dues aux artefacts

Les artefacts survenant sur une ou plusieurs coupes peuvent altérer la cartographie maculaire (Browning, 2003). Avec l'OCT « *time domain* », cela peut être évité en remplaçant les coupes à artefact par une nouvelle coupe correcte ou, si l'artefact persiste, en supprimant la coupe défectueuse pour produire la cartographie.

Il existe diverses causes d'artefacts : une hyaloïde postérieure partiellement détachée peut être faussement prise pour la ligne de profil antérieur de la rétine, des exsudats lipidiques peuvent interférer avec la détection de la ligne de profil postérieur de la rétine, de même qu'un décollement fovéolaire.

Les artefacts persistent avec les OCT « *spectral domain* », particulièrement au niveau de la détection de la limite postérieure de la rétine.

OCT et angiographie à la fluorescéine

Il y a habituellement une bonne corrélation entre les anomalies vues à l'OCT et celles vues à l'angiographie dans les œdèmes maculaires cliniquement importants. Cependant, dans quelques cas, l'aspect de l'œdème maculaire cystoïde en angiographie peut ne pas être détectable en OCT. Nous avons aussi observé des cas dans lesquels les cavités cystoïdes détectées en angiographie n'étaient pas associées à un épaississement maculaire ; mais, le plus fréquemment, la discordance vient du fait que l'angiographie à la fluorescéine montre de petites zones de diffusion qui ne correspondent pas à des zones d'épaississement maculaire mesurables en OCT. D'un autre côté, il faut garder à l'esprit que l'OCT ne peut pas faire le diagnostic d'ischémie maculaire, seulement visualisée par l'angiographie à la fluorescéine.

Spécificités de l'œdème maculaire en OCT selon sa cause

Les causes d'œdème maculaire sont nombreuses, mais leur aspect en OCT diffère relativement peu. Certaines atteintes présentent toutefois des caractères secondaires particuliers.

Œdème maculaire diabétique

La cartographie OCT confirme la distinction entre œdème maculaire diffus et focal ou multifocal. Le degré avec lequel le centre fovéolaire est affecté par un épaississement adjacent est particulièrement bien discernable sur les cartographies des OCT « *spectral domain* ». L'œdème maculaire diabétique se caractérise en outre par la présence d'exsudats qui entraînent une hyper-réflexivité intrarétinienne bien marquée. L'OCT met également en évidence deux autres facteurs associés à l'œdème et qui n'étaient pas visualisables en angiographie à la fluorescéine (fig. 11-25) (Massin et al., 2006).

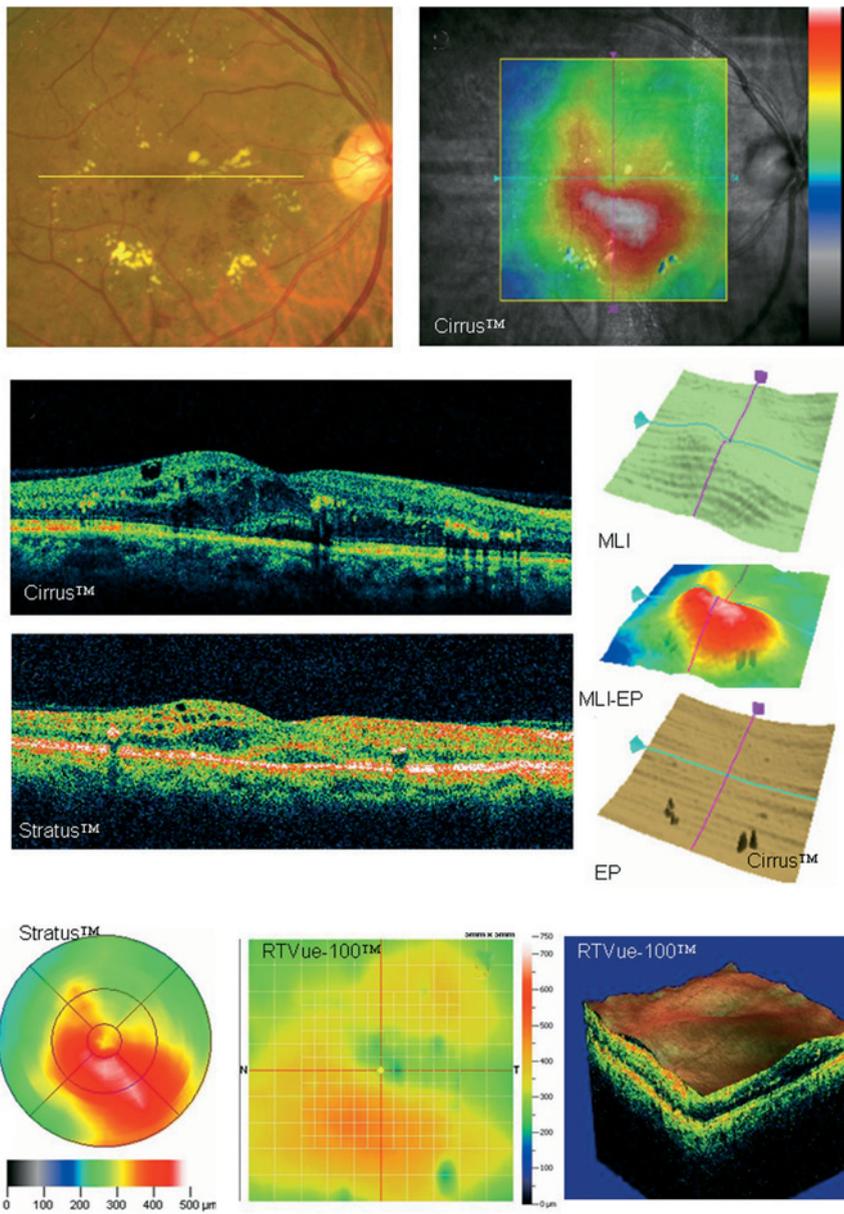


Fig. 11-25 – Œdème maculaire diabétique focal et diffus examiné en OCT. OCT3 (Stratus, Zeiss-Meditec) et OCT « spectral domain » (Cirrus, Zeiss-Meditec, Dublin, CA, États-Unis ; RTVue-100, Optovue, Fremont, CA, États-Unis).

a. Photographie couleur du fond d'œil montrant une couronne d'exsudats décentrée en inférofovéol mais englobant la fovéa, associé à des hémorragies et des microanévrismes ; le trait jaune désigne la direction de la coupe OCT. b. à d. OCT Cirrus. La cartographie (b) montre que le sommet de l'épaississement est extrafovéol ; la coupe horizontale (c) montre un épaississement rétinien microkystique, un petit soulèvement fovéolaire et l'hyper-réflexivité des exsudats ; la topographie tridimensionnelle (d) montre le relief de la surface maculaire (MLI), l'épaisseur maculaire (MLI-EP) et la surface de l'épithélium pigmentaire (EP). La dépression fovéolaire, bien qu'atténuée, est encore présente et se situe en bordure de l'épaississement focal. e. et f. OCT Stratus. La coupe OCT (e) montre un peu moins de détails des cavités microkystiques et des exsudats ; la cartographie (f) montre de façon moins précise les contours de l'épaississement focal. g. et h. OCT RTVue. La cartographie et la vision tridimensionnelle sont proches de celles de l'OCT Cirrus.

Occlusions de la veine centrale de la rétine

L'œdème maculaire peut être particulièrement sévère dans les occlusions de la veine centrale de la rétine à la phase aiguë. Il prédomine dans les couches externes de la rétine et il est en continuité avec l'œdème papillaire, si bien qu'il apparaît décentré en nasal de la macula sur les cartographies. Il peut s'accompagner d'un décollement fovéal (fig. 11-26).

Occlusions de branche veineuse rétinienne

À la phase aiguë, l'œdème maculaire hémorragique déborde souvent les contours de la zone de drainage de la veine occluse pour infiltrer toute la région maculaire. De plus, un décollement séreux maculaire accompagne l'œdème (fig. 11-27). La cartographie permet de repérer les contours de la zone œdémateuse et est utile pour guider la photocoagulation au laser lorsqu'elle est

indiquée. Lorsque les hémorragies se sont résorbées, l'œdème maculaire peut persister à titre de séquelle. L'OCT sera surtout utile pour le suivi de l'efficacité des traitements, qu'il s'agisse d'injections intravitréennes ou de laser en quinconce dans la zone œdémateuse (Spaide et al., 2003 ; Catier et al., 2005).

TÉLANGIECTASIES MACULAIRES IDIOPATHIQUES

Les télangiectasies rétinienne idiopathiques juxtafovéolaires, ou télangiectasies maculaires, sont des dilatations capillaires idiopathiques qui occupent toute la surface de la macula ou sont localisées dans sa moitié temporale. En 2006, trois publications ont redéfini les caractères des télangiectasies maculaires en prenant en compte leur aspect en OCT3 et en OCT de haute résolution.

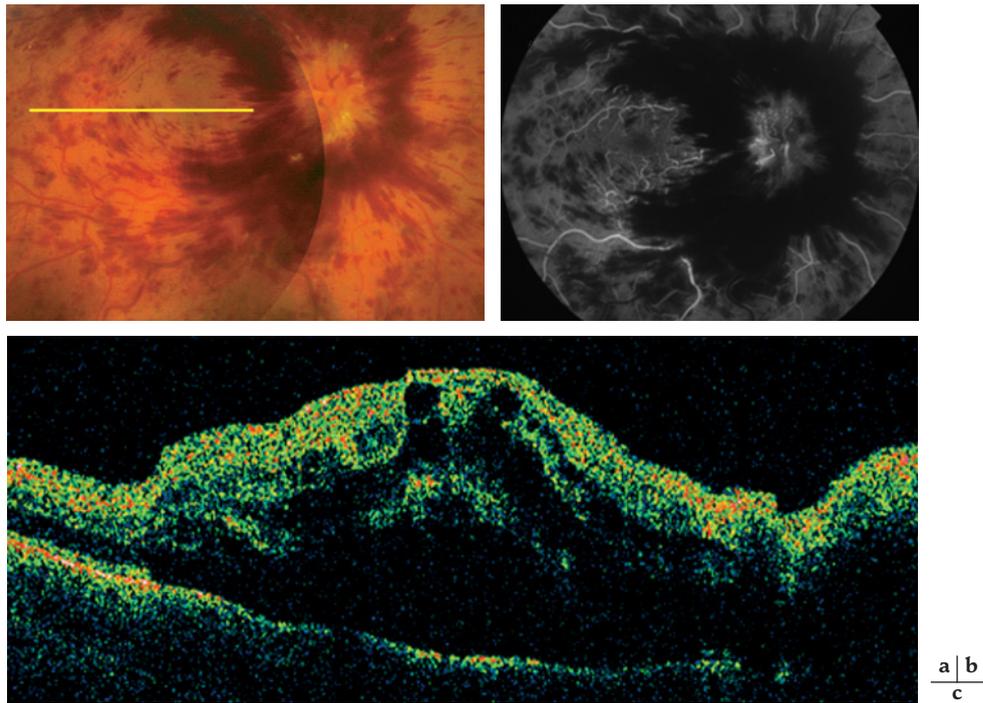


Fig. 11-26 – Occlusion récente de la veine centrale de la rétine. **a.** Photographie couleur montrant l'œdème papillaire hémorragique et les hémorragies rétiniennes. **b.** L'angiographie à la fluorescéine montre une perfusion satisfaisante. **c.** OCT. Coupe horizontale montrant un œdème maculaire considérable, dans toutes les couches de la rétine, mais plus important dans les couches externes et plus marqué du côté de la papille.

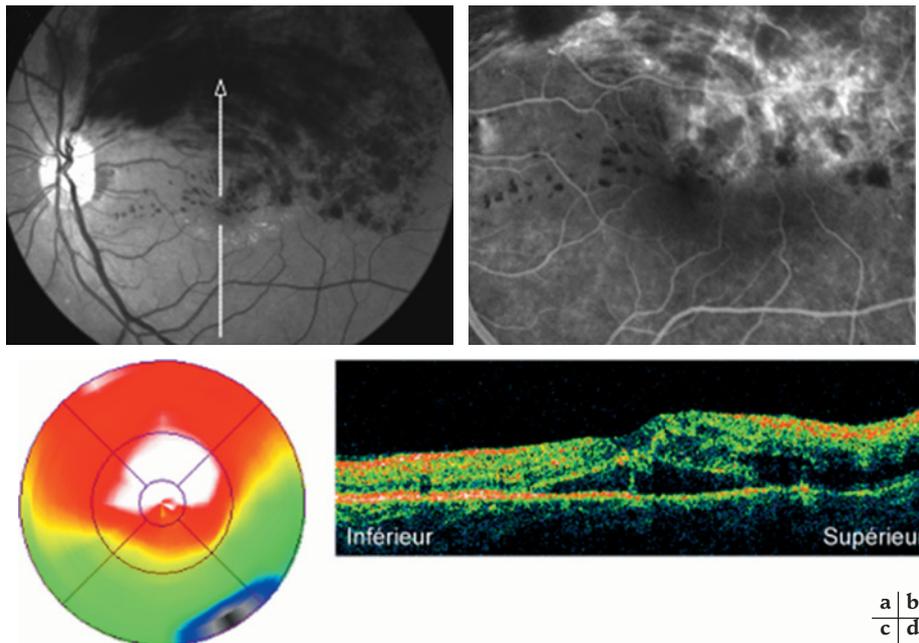


Fig. 11-27 – Occlusion récente de branche veineuse temporale supérieure. **a.** et **b.** Hémorragies denses, ébauche de couronne d'exsudats dans la partie inférieure de la macula et diffusions de colorant en angiographie. **c.** La cartographie OCT montre que l'épaississement œdémateux est maximum en supéro-maculaire mais déborde largement sur la partie inférieure de la macula, non atteinte par l'occlusion veineuse. **d.** OCT. La coupe verticale montre l'existence d'un décollement séreux rétinien maculaire associé à l'épaississement microkystique sus-maculaire.

Télangiectasies maculaires de type 1

Les télangiectasies rétiniennes idiopathiques juxtafovéolaires du groupe 1, ou télangiectasies maculaires de type 1, sont unilatérales, caractérisées par la présence de dilatations et d'ectasies des capillai-

res maculaires, visibles dès l'examen biomicroscopique, et d'un œdème maculaire angiographique. L'OCT montre un épaississement maculaire avec logettes cystoïdes (Paunescu et al., 2006 ; Yannuzzi et al., 2006).

Télangiectasies maculaires de type 2

Les télangiectasies rétinienne idiopathiques juxtafovéolaires du groupe 2, ou télangiectasies maculaires de type 2, sont bien différentes. L'affection est bilatérale, les télangiectasies sont à peine discernables à l'examen biomicroscopique et, en angiographie à la fluorescéine, les télangiectasies sont peu ou modérément visibles (fig. 11-28) et la diffusion de colorant est modeste. L'OCT a montré un profil caractéristique associant, de façon variable, des microcavités intrarétiniennes dans une fovéa non épaissie ou amincie, des ruptures de la ligne des photorécepteurs, des zones de cavitation de la rétine externe, et des proliférations intrarétiniennes de pigment (Gaudric et al., 2006 ; Paunescu et al., 2006).

ŒDÈME RÉTINIEN ISCHÉMIQUE DES OCCLUSIONS ARTÉRIELLES

L'arrêt circulatoire artériel rétinien, lorsqu'il est suffisamment prolongé pour entraîner un certain degré de blanchiment de la rétine interne (fig. 11-29), entraîne une mort cellulaire plus ou moins sévère. L'OCT montre qu'à la phase aiguë, cet aspect blanc correspond à un épaississement de la rétine interne nécrotique et donc à un œdème ischémique. Ultérieurement, les axones et les cellules ganglionnaires et bipolaires vont dégénérer et laisser place à une atrophie de la rétine interne.

Dans la plupart des cas, la circulation reprend dans l'artère occluse, au bout de quelques heures à quelques jours, et le fond d'œil se normalise. L'OCT, en montrant l'atrophie des couches internes de la rétine, met en évidence la trace persistante de l'épisode ischémique (Falkenberg et al., 2006 ; Karacorlu et al., 2006 ; Ozdemir et al., 2006).

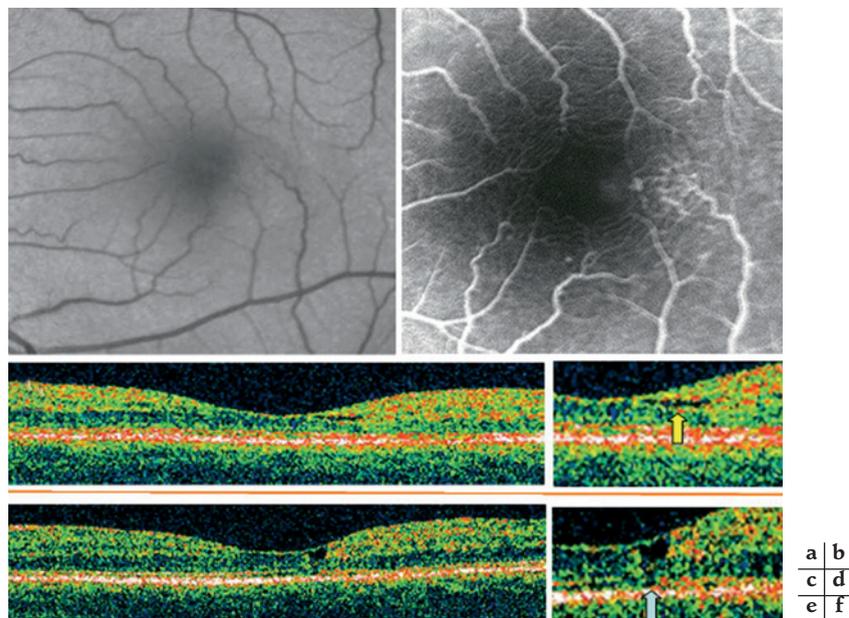


Fig. 11-28 – Télangiectasies maculaires du groupe 2, évolution sur deux ans. a. Aspect initial. Cliché anérythre du fond d'œil montrant seulement une discrète dilatation veineuse temporofovéale. b. L'angiographie montre quelques dilatactions capillaires (télangiectasies) situées en temporal de la macula. c. En OCT la coupe horizontale montre une absence d'épaississement maculaire et d. seulement un minime espace cystoïde en temporofovéolaire (flèche jaune). e. et f. Deux ans plus tard, l'épaisseur maculaire n'a pas changé mais l'espace cystoïde s'est agrandi et s'est développé vers les couches externes de la rétine, entraînant une rupture de la ligne des photorécepteurs (flèche bleue). (D'après Gaudric et al., Arch Ophthalmol, 2006. Avec l'autorisation de l'éditeur.)

À RETENIR

- ✓ L'OCT permet d'apprécier les divers aspects de l'œdème maculaire qui peuvent compliquer les différentes atteintes vasculaires de la rétine.
- ✓ Elle met en évidence l'épaississement rétinien, focal ou diffus, les kystes intrarétiniens, les modifications du profil fovéal, les décollements fovéolaires infracliniques et les relations anatomiques vitréomaculaires.
- ✓ La cartographie maculaire permet de quantifier l'œdème maculaire.
- ✓ L'examen est fiable et reproductible.
- ✓ L'OCT « spectral domain » permet une analyse plus précise de l'œdème maculaire et une meilleure orientation du traitement à appliquer.

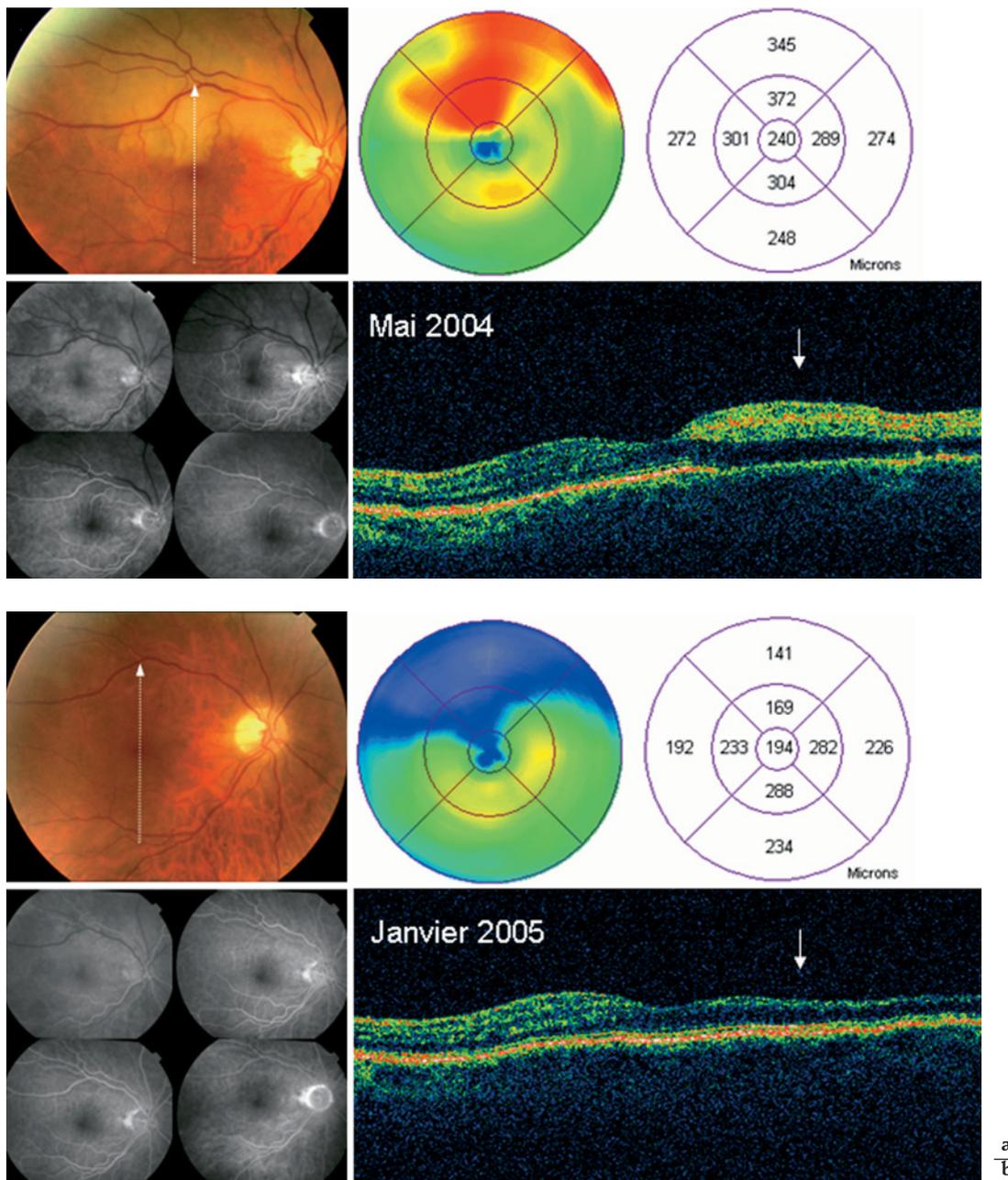


Fig. 11-29 – Occlusion de l'artère temporale supérieure. **a.** La photographie couleur montre une opacification rétinienne blanche opaque caractéristique de l'ischémie rétinienne récente due à une occlusion artérielle. L'angiographie confirme l'arrêt circulatoire dans l'artère temporale supérieure. L'OCT montre le véritable épaissement rétinien dans le secteur ischémié sur la cartographie et la coupe confirme l'atteinte de la rétine interne. **b.** Six mois plus tard, la circulation est rétablie dans l'artère temporale supérieure, mais l'OCT montre, sur la cartographie comme sur la coupe, un sévère amincissement rétinien.

APPORT DE LA TOMOGRAPHIE EN COHÉRENCE OPTIQUE DANS LA DMLA

G. Coscas, G. Soubrane

L'imagerie du fond d'œil a connu des développements par vagues successives au cours des quarante dernières années, associant successivement les angiographies à la fluorescéine et au vert d'indocyanine, l'utilisation de l'ophtalmoscope à balayage laser (*scanning laser ophthalmoscope*, SLO) et la tomographie en cohérence optique (*optical coherence tomography*, OCT) (Huang et al., 1991).

La dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) est sans doute l'affection qui a le plus bénéficié des progrès apportés par ces imageries, pour en définir les divers aspects cliniques, leurs modalités évolutives et pour apprécier les résultats du traitement. Chacune de ces méthodes d'imagerie a eu son heure de gloire et chacune d'entre elles a semblé fournir des éléments essentiels. L'angiographie à la fluorescéine, permettant pour la première fois de voir les néovaisseaux choroïdiens et les diffusions anormales du colorant à travers leurs parois, a été considérée comme le « *gold standard* » des explorations cliniques au cours de la DMLA. L'angiographie au vert d'indocyanine (ICG), avec le SLO, a transformé les néovaisseaux mal

visibles et dits « occultes » en un réseau bien défini et bien localisé. L'OCT a permis d'évaluer et parfois de découvrir l'accumulation liquidienne sous- et intrarétinienne liée à l'exsudation anormale à partir des néovaisseaux.

Certes, aucune comparaison objective et statistiquement significative n'a été entreprise à une échelle suffisante pour savoir quel est le meilleur procédé d'examen et si la confrontation des diverses imageries était la méthode indispensable et/ou la plus efficace ; cependant, les informations obtenues sont très facilement corrélées entre elles et avec les autres données cliniques et expliquent aisément le recours devenu extrêmement fréquent à l'OCT dès que l'examen biomicroscopique suggère l'existence de lésions maculaires dégénératives et liées à l'âge.

PRINCIPE

Au moyen de l'OCT, technique non agressive et d'interprétation en apparence facile, l'évaluation des variations d'épaisseur de la rétine ainsi que de certaines modifications structurelles a connu, ces dernières années, un développement remarquable. Ces « coupes optiques » antéro-postérieures mettent en évidence la succession des couches rétinienne et l'épithélium pigmentaire ainsi que les éventuels espaces qui se sont constitués entre elles, permettant une « première approche » presque intuitive.

Les images obtenues permettent d'obtenir, en temps réel et *in situ*, la visualisation des microstructures tissulaires de la rétine. Ces coupes sont très évocatrices de l'aspect des coupes histologiques de la macula et de la dépression fovéale, sans qu'il ne s'agisse toutefois d'une réelle représentation anatomique mais bien plutôt d'une échographie optique fondée sur le principe d'interférométrie de la lumière. Cette troisième dimension antéro-postérieure apportée par l'OCT et la mise en évidence de réactions exsudatives avec accumulation liquidienne sous- et intrarétinienne et en arrière de l'épithélium pigmentaire, sont venues compléter d'une manière spectaculaire les données des angiographies oculaires.

Les perfectionnements les plus récents de l'instrumentation en OCT semblent devoir faciliter cette localisation précise en fournissant simultanément la photographie du fond d'œil (en monochromatique, en fluorescéine ou en SLO-ICG, selon les équipements). De multiples autres perfectionnements sont apparus : images en trois dimensions aisément orientables par l'opérateur, possibilité de pénétrer de diverses manières à l'intérieur du bloc étudié ou, au contraire, d'en éliminer les couches successives. L'utilisation récente du système dit de « *spectral domain* », reposant sur la transformation de Fourier, permet l'acquisition des images de manière beaucoup plus rapide qu'avec le système classique dit « *time domain* », avec une meilleure résolution (de l'ordre de 5 μm) et en éliminant les artéfacts liés aux mouvements (De Boer et al., 2003). L'OCT « *spectral domain* » permet d'obtenir des données plus facilement quantifiables et plus fiables pour surveiller la réponse aux traitements et pour obtenir des reconstructions tridimensionnelles des complexes néovasculaires choroïdiens et de leur extension éventuelle vers la rétine.

APPORT DE LA TOMOGRAPHIE EN COHÉRENCE OPTIQUE

Certes, les angiographies avaient fourni les notions fondamentales :

- la diffusion du colorant et donc du sérum à travers les parois des néovaisseaux actifs ;
- la coloration lente et progressive du tissu fibreux qui accompagne les néovaisseaux ;

- la transmission anormale à travers un épithélium pigmentaire altéré.

Cependant, l'OCT apporte sans aucun doute des informations complémentaires, non pas tant dans les cas les plus simples et les plus schématiques mais, surtout, chaque fois que l'interprétation des angiographies apparaît délicate, même pour des ophtalmologistes très entraînés. L'examen en OCT a permis d'aisément mettre en évidence et de confirmer, ou parfois même de découvrir :

- l'existence d'un décollement séreux de la rétine neurosensorielle, associé ou non à une infiltration liquidienne diffuse dans cette rétine ou à l'accumulation en logettes cystoïdes parfois très volumineuses au centre (fig. 11-30) ;

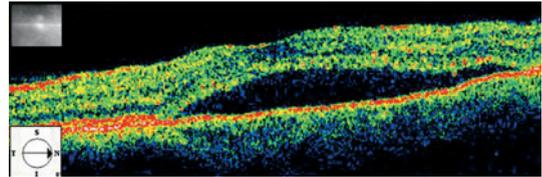


Fig. 11-30 – **Décollement séreux de la rétine sensorielle.** OCT Stratus, coupe horizontale. Espace optiquement vide entre la bande hyper-réfléctive de l'épithélium pigmentaire et l'ensemble moyennement réfléchif de la rétine sensorielle qui est soulevée, avec effacement de la dépression fovéale.

- l'existence constante, en cas de néovaisseaux occultes sous-épithéliaux, d'un soulèvement ou d'un décollement fibrovasculaire de l'épithélium pigmentaire, associé ou non à une poche de décollement séreux (fig. 11-31) ;

- l'augmentation limitée ou non au centre de la macula de l'épaisseur rétinienne (mesurée entre la couche limitante interne et l'épithélium pigmentaire) liée à une exsudation anormale à partir de néovaisseaux (fig. 11-32) ;

- des zones d'hyper-réfléctivité relative au contact ou à distance de l'épithélium pigmentaire, suggérant la présence de néovaisseaux pré-épithéliaux visibles — mais qu'il faudra distinguer d'autres structures hyper-réfléctives (pigment, fibrose, exsudat, matériel pseudo-vitelliforme) ;

- des altérations de l'épithélium pigmentaire (irrégularités, épaisissements ou amincissements et fragmentations) qui accompagnent bien souvent les néovaisseaux sous-épithéliaux occultes.

C'est ainsi que l'on a pu définir plusieurs tableaux cliniques et évolutifs assez différents :

- soit comportant des néovaisseaux pré-épithéliaux, visibles, d'évolution rapide, bruyante et très vite menaçante. Ces néovaisseaux visibles, isolés ou prédominants, ont été les indications majeures du laser et de la photothérapie dynamique (PDT), mais ne sont pas, en fait, les plus fréquents (10 % à 25 % des cas) (fig. 11-33) ;

- soit comportant des néovaisseaux sous-épithéliaux, occultes, d'évolution beaucoup plus lente et souvent longtemps isolés et peu symptomatiques. Les traitements conventionnels ont été souvent décevants dans ces néovaisseaux sous-épithéliaux occultes, mais les thérapeutiques récentes par injections intravitréennes d'agents anti-VEGF ont amélioré le pronostic (fig. 11-34) ;

- soit des formes évoluées, devenues plus complexes, associant souvent plusieurs modalités de néovascularisation et un décollement de l'épithélium pigmentaire (fibrovasculaire et/ou séreux) ainsi que des hématomas ou du tissu fibreux et des cicatrices plus ou moins pigmentées.

C'est dire qu'à tous les stades de diagnostic et du suivi évolutif, les diverses imageries restent indispensables pour dépister les premiers

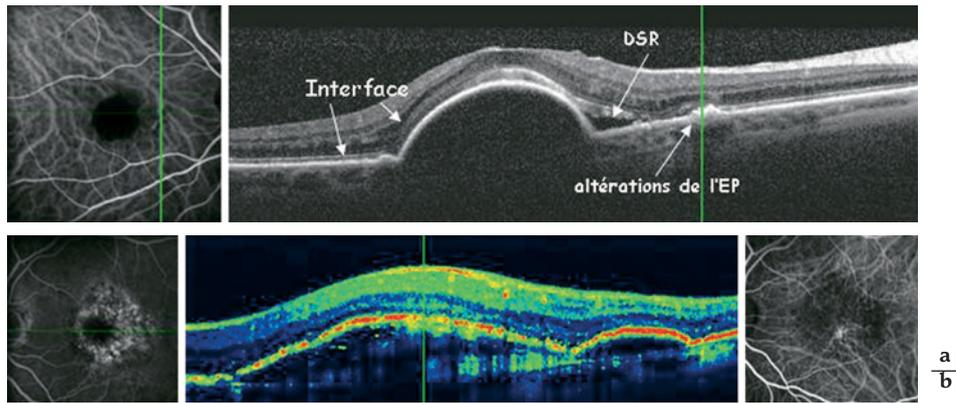


Fig. 11-31 – **Décollements de l'épithélium pigmentaire.** **a.** Décollement de l'épithélium pigmentaire avec une vaste poche séreuse. Coupe horizontale ; Spectralis HRA SD-OCT. Espace optiquement vide entre la membrane de Bruch et l'épithélium pigmentaire, soulevant l'ensemble de la rétine sensorielle. Notez le petit décollement séreux rétinien (DSR) à la périphérie du décollement de l'épithélium pigmentaire. Notez la bonne conservation de l'interface entre les articles internes et les articles externes. **b.** Décollement fibrovasculaire de l'épithélium pigmentaire. Coupe verticale ; Spectralis HRA SD-OCT. Le décollement est envahi par la membrane néovasculaire (visible sur l'angiographie à la fluorescéine et mieux encore sur l'ICG). Espace faiblement réfléchissant entre la membrane de Bruch et l'épithélium pigmentaire, irrégulier et ondulé, soulevant l'ensemble de la rétine sensorielle.

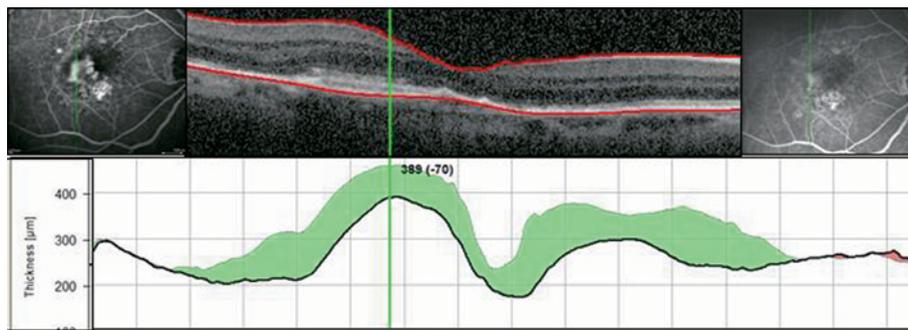


Fig. 11-32 – **Mise en évidence graphique des variations d'épaisseur rétinienne avant et après traitement.** Coupes verticales ; Spectralis HRA SD-OCT et images en fluorescéine avant et après traitement par injection intravitréenne d'un anti-VEGF. La bande verte sur la représentation graphique met en évidence la diminution de l'épaisseur rétinienne. Les clichés sont parfaitement superposables grâce au « eye tracking system » automatique.

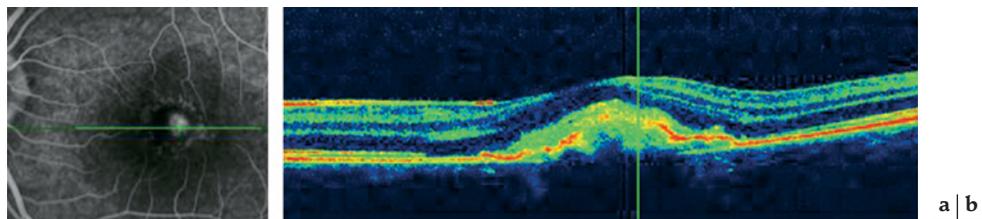


Fig. 11-33 – **Néovaisseaux visibles pré-épithéliaux, récents, de petite dimension.** Coupe horizontale ; Spectralis HRA SD-OCT et image simultanée à la fluorescéine. **a.** Hyperfluorescence sous-fovéolaire par diffusion de la fluorescéine. **b.** Effraction de l'épithélium pigmentaire rétrofovéale et plage hyper-réfléchissante, dense, pré-épithéliale, traduisant la présence des néovaisseaux actifs avec une exsudation et un effacement de la dépression fovéale.

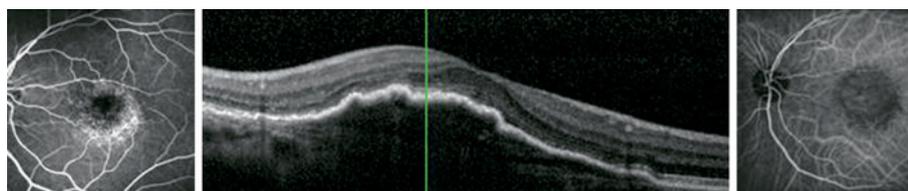


Fig. 11-34 – **Néovaisseaux dits occultes sous-épithéliaux.** Coupe verticale ; Spectralis HRA SD-OCT et images correspondantes à la fluorescéine et à l'ICG. Décollement étendu et ondulé avec des irrégularités de l'épithélium pigmentaire.

néovaisseaux, pour affirmer leur présence et leur degré d'évolutivité, pour évaluer les réactions exsudatives avant et pendant le traitement et pour faire le bilan des complications éventuelles.

L'examen en OCT comporte bien entendu certaines limites et, malgré l'importance des diverses informations obtenues, il faut garder en mémoire que l'OCT ne permet évidemment pas actuellement de « voir » un réseau néovasculaire ni d'en analyser le degré de perfusion ou d'oblitération ou de fibrose.

En outre, toute interprétation d'une coupe OCT antéro-postérieure nécessite d'être corrélée à l'image correspondante du fond d'œil, à la direction du tracé et à sa localisation exacte par rapport aux repères visibles sur l'image monochromatique du fond d'œil et, mieux encore, sur les angiographies.

SUIVI POST-THÉRAPEUTIQUE

Dans le cadre des indications des thérapeutiques modernes par injections intravitréennes et pour l'indication de chaque retraitement ainsi que pour les décisions de suspension du traitement, les examens en OCT semblent particulièrement utiles, du moins dans tous les cas où il existe un doute concernant le résultat déjà obtenu. Certes, il est indispensable à chaque étape de la thérapeutique d'évaluer les variations d'acuité visuelle et de l'atteinte fonction-

nelle, ainsi que d'effectuer un examen biomicroscopique du fond d'œil précis et complété par des rétinothographies. L'examen en OCT, de réalisation aisée, permet par la suite de mettre en évidence la disparition ou la régression partielle ou, au contraire, la persistance de l'infiltration liquidienne sous- et/ou intrarétinienne et les logettes cystoïdes.

Ces éléments permettent bien souvent de guider les indications de retraitement même si, en cas de doute, il restera nécessaire d'obtenir des angiographies pour interpréter une évolution défavorable ou pour confirmer une stabilisation des lésions et un arrêt des réactions exsudatives.

Bien souvent, cette modalité de surveillance simple sera choisie, avec des contrôles d'acuité visuelle, de biomicroscopie et d'OCT avant chaque injection, ainsi que des contrôles angiographiques en cas de doute et en tout cas tous les trois mois. La durée totale du traitement reste encore relativement difficile à préciser, bien que le risque de récurrences semble s'atténuer avec le temps.

En conclusion, l'imagerie en OCT et les progrès apportés par la technique dite de « *spectral domain* » rendent possible une analyse plus détaillée des modifications pathologiques de la rétine, en particulier l'identification des signes les plus précoces dans les différentes couches de la rétine (Van Velthoven et al., 2007).

À RETENIR

- ✓ Les améliorations technologiques successives de l'OCT permettent une analyse de plus en plus précise des lésions observées dans la DMLA, d'affiner le diagnostic étiopathogénique, l'application du traitement et le suivi thérapeutique.
- ✓ L'OCT permet de révéler les caractéristiques morphologiques des lésions typiques de la DMLA, les décollements séreux de la rétine sensorielle, les décollements fibrovasculaires de l'épithélium pigmentaire, les signes exsudatifs intrarétiniens, les néovaisseaux, et d'en assurer la surveillance post-thérapeutique.
- ✓ Elle apporte des informations complémentaires de celles obtenues par l'angiographie à la fluorescéine et doit être corrélée à cette dernière et à l'aspect biomicroscopique du fond d'œil.

III – ANGIOGRAPHIE

Les examens angiographiques à la fluorescéine et au vert d'indocyanine ont étendu notre connaissance sur la physiologie de la circulation de la rétine et de la choroïde et sur les maladies du fond d'œil. Cet outil clinique et de recherche facilite l'étude *in vivo* des caractéristiques histopathologiques des maladies du fond d'œil. À présent, son utilité et son importance ne sont plus à démontrer.

ANGIOGRAPHIE À LA FLUORESCÉINE DU FOND D'ŒIL

G. Soubrane

Bien que la biomicroscopie et l'ophtalmoscopie permettent de visualiser directement le fond d'œil, ces examens n'apportent que peu d'informations sur la dynamique des circulations rétinienne et choroïdienne. L'angiographie à la fluorescéine, qui utilise un colorant vital injecté par voie intraveineuse, a considérablement amélioré nos connaissances de l'anatomie, de la physiologie et de la physiopathologie de la rétine et de la choroïde. Cet examen

demeure essentiel pour le diagnostic et le traitement des maladies vasculaires rétinienne et des pathologies maculaires.

Avant d'aborder les aspects normaux et pathologiques de l'angiographie à la fluorescéine, un rappel des équipements utilisés et des propriétés du colorant est nécessaire.

INSTRUMENTATION

Rétinographes

La réalisation d'une angiographie à la fluorescéine nécessite une caméra de visualisation du fond d'œil. De nombreux modèles sont disponibles sur le marché, permettant d'obtenir des clichés de bonne qualité lorsque les conditions sont idéales, en particulier lorsque les milieux oculaires sont clairs. Ces appareils permettent de prendre des photographies sur 30°, 50° ou 60°, à une à deux secondes d'intervalle. L'angiographe est équipé d'un filtre d'excitation et d'un filtre barrière. Le filtre d'excitation transmet la lumière bleue entre 465 nm et 490 nm, tandis que le filtre barrière ne laisse passer que la lumière entre 525 nm et 530 nm.

Stéréophotographie

La stéréophotographie est une technique qui permet, par un procédé photographique, de séparer pour l'observateur les tissus de l'œil. La stéréoangiographie à la fluorescéine permet de mieux individualiser les circulations rétiniennes et choroïdiennes et de mieux déterminer le niveau de la fluorescence anormale. Les photographies sont alors réalisées par paires, la première photographie est prise le plus à droite possible, et la seconde le plus à gauche possible. Ces photographies sont alors imprimées la première à droite et la seconde à gauche de manière à correspondre respectivement aux yeux droit et gauche de l'interprète des images. La stéréophotographie nécessite une bonne dilatation pupillaire et surtout un manipulateur expérimenté. Elle n'est pas couramment utilisée en pratique clinique, mais demeure néanmoins un examen de référence pour de nombreuses études cliniques.

Angiographie numérisée

Avec l'augmentation de la résolution des caméras numériques, les angiographies numérisées sont devenues incontournables et ont remplacé rapidement les dispositifs argentiques. L'angiographie numérisée présente de nombreux avantages, le plus important étant sans doute l'économie de temps puisqu'il n'y a plus la nécessité d'attendre le développement d'une pellicule photographique. Un système numérique avec une définition de $1\,024 \times 1\,024$ pixels permet d'obtenir une excellente résolution, avec une bonne visualisation des détails. D'autre part, les appareils numériques nécessitent un éclairage trois fois moins intense que les dispositifs traditionnels pour obtenir une photographie du fond d'œil, et les images obtenues peuvent être améliorées, imprimées via une imprimante laser, transmises à distance et/ou stockées. Le principal inconvénient de l'angiographie numérisée est la difficulté de voir les images en stéréoscopie sur un moniteur.

Ophtalmoscope à balayage laser

L'angiographie à la fluorescéine (tout comme l'ICG) peut être réalisée à l'aide d'un ophtalmoscope à balayage laser (SLO), qui utilise un faisceau laser de longueur d'onde prédéterminée pour scanner la rétine. Un capteur monopoint permet de récupérer l'information numérique de chaque point image ou pixel, sans passer par un convertisseur numérique ou analogique. Les deux principaux avantages du système confocal sont la possibilité de focaliser l'image de manière à mieux individualiser une couche déterminée (choroïde ou rétine), et la réduction de la quantité de lumière émise, puisque seule la longueur d'onde spécifique du colorant à exciter est utilisée.

CARACTÉRISTIQUES DU COLORANT

La fluorescéine a tout d'abord été utilisée en clinique pour étudier le segment antérieur, permettant de mettre en évidence les pertes de substances de l'épithélium cornéen après instillation topique du colorant et observation en lumière bleue. Puis, MacLean et Maumenee ont réalisé la première angioscopie en injectant de la fluorescéine par voie intraveineuse chez des patients présentant des tumeurs choroïdiennes (Maclean, 1960). Ce sont finalement Novotny et Alvis qui ont réalisé la première angiographie à la fluorescéine pour analyser la circulation rétinienne chez l'homme (Novotny, 1961).

Caractéristiques biologiques

La fluorescéine, ou fluorescéinate de sodium ($C_{20}H_{12}O_5Na$), est une molécule complexe, de faible poids moléculaire (376,27 Da), qui

présente un pic d'absorption pour une lumière dite d'excitation entre 465 nm et 490 nm et un pic d'émission de lumière fluorescente entre 520 nm et 530 nm. La longueur d'onde d'excitation se situe dans la partie bleue du spectre visible et la fluorescence émise est dans la partie vert-jaune du spectre visible. Seules les molécules fluorescentes sont détectées, non la lumière réfléchie (Novotny et Alvis, 1960). Après injection intraveineuse, la fluorescéine se fixe à 80 % sur les grosses molécules plasmatiques, principalement l'albumine. La fraction libre (20 % environ), qui peut diffuser à travers les espaces intercellulaires, émet après excitation une lumière fluorescente dans les vaisseaux rétiens et dans les tissus où elle n'a pas diffusé (fig. 11-35).

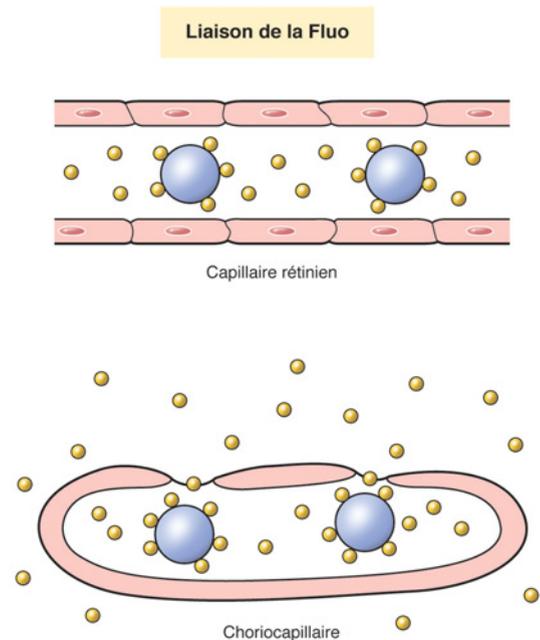


Fig. 11-35 – Fonction des cellules endothéliales dans la rétine et dans la choroïde permettant le passage de la fluorescéine.

La fluorescéine pour injection intraveineuse se présente sous forme d'une solution orange, contenue dans des ampoules de 5 ml à 10 %, la concentration de 20 % n'étant plus autorisée en France (Afsaps, 20 juin 2002). Après injection, la molécule est métabolisée par le foie et les reins et éliminée en vingt-quatre à trente-six heures.

Effets secondaires

Les effets secondaires de l'injection intravitréenne de fluorescéine sont habituellement minimes et spontanément résolutifs. Les effets inévitables sont une coloration temporaire jaune de la peau et des conjonctives, et jaune orangé des urines. La peau retrouve une couleur normale en six à douze heures, tandis que les urines demeurent fluorescentes pendant vingt-quatre à trente-six heures. Pendant l'injection intraveineuse, l'extravasation du produit dans le tissu sous-cutané entraîne une douleur localisée, parfois importante. Des compresses froides doivent alors être placées sur la zone atteinte pendant une dizaine de minutes, et le patient doit être contrôlé jusqu'à résolution du problème (Amalric et al., 1968). D'autres effets secondaires, fréquents, sont plus gênants. Il s'agit de nausées passagères (quelques minutes habituellement) ressenties par 3 % à 5 % des patients, tandis que les vomissements sont plus rares. Des réactions plus graves, de type allergique ou anaphylactique ont été décrites (Yannuzzi et al., 1986). Malgré leur rareté (moins de 1 % des cas), elles imposent un interrogatoire soigneux avant tout

examen. Les différentes drogues utilisées pour faire face à une réaction sévère doivent être disponibles sur le lieu de l'examen.

L'administration de fluorescéine par voie orale est recommandée par certains auteurs pour les patients à risque au lieu de l'injection intraveineuse. Cette méthode ne permet malheureusement pas d'obtenir des clichés de bonne qualité et, surtout, elle ne permet pas de voir les phases précoces de remplissage.

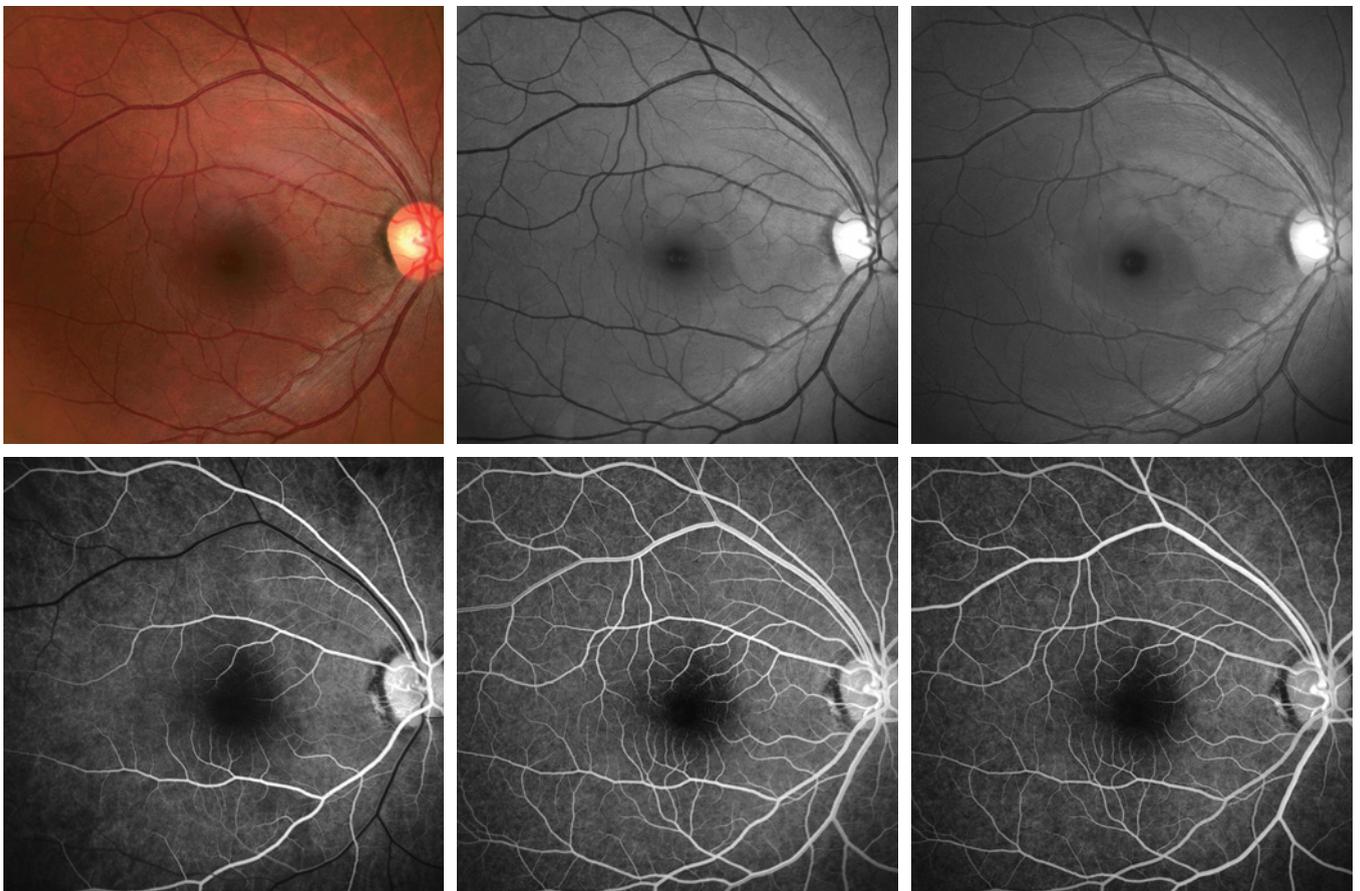
Enfin, chez la femme enceinte, l'angiographie à la fluorescéine ne présente apparemment aucun risque pour la mère et pour l'enfant, mais il convient de limiter ses indications à ce qui est strictement indispensable (Halperin et al., 1990).

Considérations anatomiques

Pour pouvoir interpréter correctement une angiographie à la fluorescéine, il convient de bien connaître l'anatomie du segment

postérieur de l'œil. La rétine neurosensorielle est transparente tandis que la fovéa apparaît jaune en raison de la présence de pigment xanthophylle composé de lutéine et xéaxanthine (fig. 11-36, b et c). Les vaisseaux rétinien sont localisés dans les couches superficielles de la rétine neurosensorielle, et les jonctions serrées constituant la barrière hémato-rétinienne externe sont présentes dans tous ces vaisseaux, empêchant dans les conditions normales la diffusion des molécules de fluorescéine dans les tissus voisins.

Sous la rétine neurosensorielle, l'épithélium pigmentaire est constitué d'une couche unique de cellules, reliées à leur sommet par des jonctions serrées, et contenant un pigment mélanique, dont la concentration varie d'un individu à l'autre et d'une ethnie à l'autre. Au centre de la fovéa, les cellules de l'épithélium pigmentaire sont plus épaisses et plus riches en pigment. L'épithélium pigmentaire agit également comme un filtre, atténuant la fluorescence de la choroïde. Cette atténuation est encore plus marquée dans la fovéa,



| | | |
|---|---|---|
| a | b | c |
| d | e | f |
| g | | |

Fig. 11-36 – **Angiographie normale.** **a.** Cliché couleur montrant la pigmentation normale du fond d'œil avec une zone hyperpigmentée centromaculaire. Lits artériel et veineux parfaitement identifiables. **b.** Cliché en lumière anérythre. Mise en évidence de l'arbre vasculaire rétinien de premier et de deuxième ordres. **c.** Cliché en lumière monochromatique bleue. Le pigment xanthophylle ainsi que les fibres optiques le long des vaisseaux temporaux supérieurs et inférieurs sont particulièrement bien visibles. **d.** Remplissage de l'artère centrale de la rétine ainsi que de ses branches de deuxième ordre. Seule la portion temporale est encore discrètement tachetée. **e.** Temps de remplissage veineux tardif avec visibilité du flux laminaire sur la branche temporale supérieure de la veine temporale supérieure. Les capillaires rétinien péri-maculaires sont identifiables. **f.** Temps de remplissage complet. L'hyperfluorescence des artères rétinien a diminué alors que les veines sont encore très hyperfluorescentes. **g.** Diminution de l'hyperfluorescence du lit veineux rétinien. Début de la phase de recirculation.

en raison de la plus grande concentration de pigment mélanique et de la présence de pigment xanthophylle, donnant ainsi un aspect sombre à la fovéa. Sous l'épithélium pigmentaire se trouve la membrane de Bruch, qui le sépare de la choriocapillaire et de la choroïde. Les vaisseaux de la choriocapillaire sont fenêtrés, ce qui explique que les molécules de fluorescéine puissent diffuser aisément dans les tissus environnants (fig. 11-35). D'autre part, les capillaires et vaisseaux choroïdiens constituent un réseau dense et entrelacé, au sein duquel il est impossible d'identifier les capillaires choroïdiens en angiographie à la fluorescéine. Enfin, les molécules de fluorescéine, ne peuvent pas, dans les conditions normales, traverser la barrière que représentent les jonctions serrées de l'épithélium pigmentaire et ne peuvent donc pas diffuser dans la rétine neurosensorielle.

ANGIOGRAPHIE NORMALE

L'angiographie à la fluorescéine permet de mettre en évidence des caractéristiques spécifiques dont la connaissance est essentielle pour la compréhension. La séquence de l'angiographie comporte typiquement l'apparition au niveau de la choroïde de la fluorescéine dix à douze secondes après son injection dans la veine du pli du coude. Sa réalisation nécessite une prise de vue la plus rapide possible pendant la phase artériolaire et la phase veineuse précoce. Ultérieurement, les prises de vue peuvent être moins fréquentes. Après dix minutes, il n'existe plus que très peu de fluorescéine recirculante. Cette phase précoce peut s'avérer très importante pour identifier la diffusion rétinienne à partir des vaisseaux rétiniens ou choroïdiens.

Dans l'œil normal, la choriocapillaire se remplit rapidement chez les sujets jeunes et jusqu'à quinze secondes après l'injection chez les patients plus âgés. La fluorescence choroïdienne apparaît habituellement une à deux secondes avant le remplissage initial de l'artère centrale de la rétine. Cette fluorescence choroïdienne précoce est discrète, lobulaire et irrégulière. Les lobules remplis sont séparés par des îlots de fluorescence retardée (fig. 11-37). Il s'agit du flux choroïdien. Quelques secondes plus tard, l'intensité de la fluorescence choroïdienne est fonction de la densité de l'épithélium pigmentaire et de la présence du pigment xanthophylle dans l'aire centrale. Lorsqu'il existe une artère ciliorétinienne, celle-ci se remplit en même temps qu'apparaît la fluorescence choroïdienne.

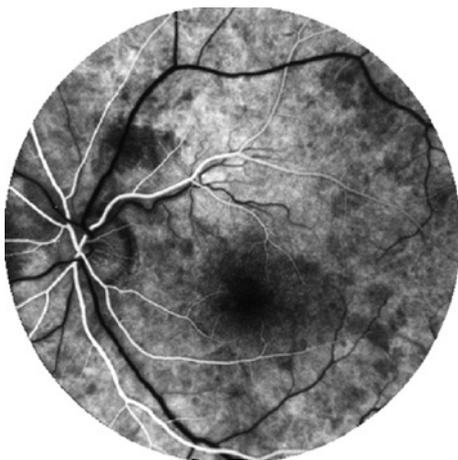


Fig. 11-37 – **Temps choroïdien précoce.** Visibilité du remplissage de la choroïde sous forme de petits lobules tachetés, alors que l'artère centrale de la rétine commence à présenter une hyperfluorescence.

Le sang fluorescent perfuse ensuite les artérolles précapillaires, les capillaires, les veinules post-capillaires et, enfin, atteint les veines rétiniennes (fig. 11-36d). Dans les gros troncs veineux rétiniens, de fines colonnes de sang fluorescent apparaissent le long des parois veineuses lors de la phase artérioveineuse (fig. 11-36, e et f). Ces colonnes de sang fluorescent deviennent plus larges dans les cinq à quinze secondes jusqu'à ce que la lumière vasculaire soit totalement remplie de colorant. La vitesse de circulation du sang est plus lente à proximité de la paroi veineuse et plus rapide au centre, ce qui explique le flux laminaire observé lors du remplissage veineux ainsi que l'existence de trois colonnes fluorescentes lors de la confluence de deux troncs veineux : deux colonnes sur les parois et une colonne centrale qui provient des deux vaisseaux. Le remplissage de l'ensemble de la rétine et de la choroïde est à son maximum vers la vingt-cinquième seconde, constituant ce que l'on dénomme le pic fluorescéinique. Ce moment est important car c'est à ce moment que l'on peut observer les capillaires fovéaux et la zone avasculaire centrale (fig. 11-38a), ainsi que les capillaires épipapillaires (fig. 11-38b). La papille est vascularisée par le système ciliaire postérieur à la fois à partir du bord de la papille et de sa partie centrale et circumférentielle. Cette vascularisation importante explique l'hyperfluorescence importante de la papille au cours de l'angiographie à la fluorescéine.

Trente secondes environ après l'injection, la concentration de colorant dans la rétine et la choroïde (fig. 11-36, f et g) commence à diminuer et les phases de recirculation débutent, entraînant une diminution continue de la fluorescence à la fois de la circulation rétinienne et choroïdienne dans les minutes suivantes, jusqu'à ce que le colorant ait quitté la circulation sanguine générale. Les gros troncs choroïdiens et rétiniens ne laissent pas diffuser la fluorescéine en raison des jonctions endothéliales. Néanmoins, les pores de l'endothélium de la choriocapillaire expliquent la diffusion de la

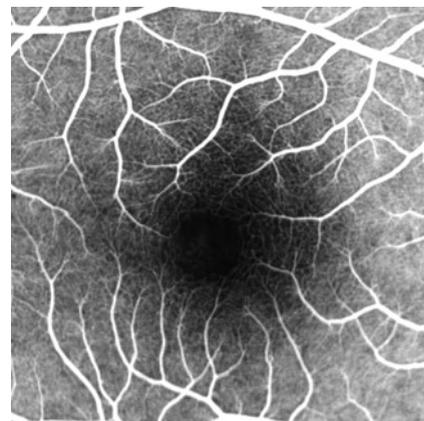


Fig. 11-38 – **Capillaires rétiniens normaux.** a. Zone avasculaire centrale bordée par les mailles régulières du lit vasculaire capillaire péri-maculaire. b. Capillaires épipapillaires divergents à partir de l'hyperfluorescence papillaire.

fluorescéine. À la phase tardive (à dix minutes environ), la fluorescéine a diffusé par les fenestrations de la choriocapillaire et colore le tissu intervasculaire de manière homogène. Ainsi, l'ensemble de la choriocapillaire est imprégné, l'anneau péripapillaire et la sclère, lorsqu'elle est identifiable, sont aussi colorés. Le remplissage de la moyenne périphérie peut aussi être étudié à la recherche notamment d'anomalies de perfusion.

INTERPRÉTATION DE L'ANGIOGRAPHIE À LA FLUORESCÉINE

L'interprétation de l'angiographie à la fluorescéine s'effectue, de façon schématique, selon une progression logique simple en distinguant les hypo- et les hyperfluorescences (Schatz et al., 1978a). Pour ce faire, il faut néanmoins toujours prendre en référence les clichés couleurs (fig. 11-36a).

Hypofluorescence

L'hypofluorescence est une diminution ou une absence de la fluorescence normale. Il s'agit de toute zone anormalement sombre sur les tirages. Il existe deux causes possibles d'hypofluorescence : le masquage ou l'hypoperfusion. Lors du masquage, la fluorescéine est présente mais non visible, alors que, lors de l'hypoperfusion, la fluorescéine n'est pas présente.

Le masquage diminue l'intensité de la fluorescence du fond choroïdien lors d'un excès de pigment mélanique au sein de l'épithélium pigmentaire ou de la choroïde. Toute anomalie rétinienne opaque comme le sang, les nodules cotonneux, les exsudats profonds et même les opacités vitréennes, peut entraîner un masquage. Selon sa localisation anatomique, le masquage peut être rétinien ou choroïdien. Toute opacification antérieure à la rétine peut entraîner un masquage de la vascularisation rétinienne. Plus le matériel est proche et plus le masquage est important. Dans la rétine elle-même, on peut localiser l'accumulation anormale en fonction de la visibilité des capillaires rétiens les plus profonds (dans la couche nucléaire interne) ou de l'ensemble de la vascularisation rétinienne. Des anomalies vasculaires rétiennes artériolaires obstructives peuvent entraîner un épaississement blanc ischémique (par œdème des fibres optiques) qui provoque une opacification de la rétine et un masquage de la vascularisation rétinienne et choroïdienne. Le masquage choroïdien peut être dû à du matériel situé dans la rétine profonde (sous la couche nucléaire interne) ou à un dépôt sous-rétinien. L'exemple le plus typique est celui des hémorragies. Une hémorragie sous-rétinienne apparaîtra rouge, à bords dentelés et irréguliers, alors qu'une hémorragie sous-épithéliale est sombre et souvent ronde et bien délimitée.

L'hypoperfusion provient de l'absence de perfusion d'une zone rétinienne ou choroïdienne. Les causes d'hypoperfusion sont nombreuses et incluent les occlusions artériolaires ou veineuses par des embolies, par une ischémie rétinienne quelle qu'en soit l'origine, ou par une ischémie choroïdienne. L'hypoperfusion est particulièrement bien visible au cours de la phase artérioveineuse de l'angiographie à la fluorescéine.

Afin de distinguer un effet masque d'une hypoperfusion, la comparaison avec un cliché couleur ou en lumière anérythro est souvent d'une grande utilité. L'hypoperfusion peut être totale ou partielle, avec un remplissage retardé par exemple. Pour préciser le site du déficit vasculaire, l'examen de la rétine, de la papille et des vaisseaux choroïdiens permet de situer relativement aisément les vaisseaux atteints.

Hyperfluorescence

L'hyperfluorescence peut être liée soit à un effet fenêtre, dû à une perte localisée du filtre constitué par l'épithélium pigmentaire, soit à une diffusion, une coloration ou une accumulation de colorant.

L'effet fenêtre est la visibilité de la choroïde à travers le déficit de l'épithélium pigmentaire. Dans cet effet fenêtre l'intensité de la fluorescence dépend à la fois de la concentration de la fluorescéine et du degré d'atrophie de l'épithélium pigmentaire et de la choriocapillaire. Cette hyperfluorescence diminue lors des phases de recirculation sans diffusion.

La fluorescéine reste habituellement confinée dans la lumière des vaisseaux rétiens en raison de l'existence des jonctions intercellulaires. Lorsque celles-ci sont atteintes soit au niveau de la rétine, soit au niveau de l'épithélium pigmentaire, la fluorescéine peut diffuser dans les tissus avoisinants. L'accumulation de colorant peut s'effectuer par imprégnation tissulaire comme c'est le cas pour la sclère ou pour la gliose.

L'accumulation de colorant (*pooling*) survient dans un espace anatomique avec ou sans diffusion anormale.

Certaines anomalies rétiennes entraînent une diffusion par rupture des jonctions entre les cellules endothéliales, comme par exemple dans le diabète lorsque les capillaires fovéolaires deviennent perméables. Lorsque les jonctions entre les cellules de l'épithélium pigmentaire ne forment plus la barrière normale aux mouvements de fluorescéine à partir du tissu choroïdien, une diffusion et une accumulation de colorant peuvent apparaître.

La diffusion à travers la membrane de Bruch s'observe, par exemple, dans la dégénérescence maculaire liée à l'âge, au sein des drusen ou des altérations de l'épithélium pigmentaire. Dans ces cas, la concentration de la fluorescéine est plus importante que la normale et peut être mise en évidence, bien que la couche de l'épithélium pigmentaire sus-jacente semble intacte.

Enfin, une diffusion peut provenir de toute néovascularisation, qu'elle soit rétinienne ou sous-rétinienne, en raison de l'absence de jonction entre les cellules endothéliales (Shikano et Shimizu, 1968). L'hyperfluorescence, qui apparaît précocement et augmente de façon importante avec une diffusion constante, fait de l'angiographie à la fluorescéine une méthode extrêmement sensible pour la détection de ce type d'anomalie. Certes, la néovascularisation sous-rétinienne est parfois mieux mise en évidence par l'ICG lorsqu'il s'agit de néovaisseaux sous-épithéliaux occultes (cf. *infra*), tandis que les signes secondaires de perméabilité anormale sont mis en évidence par la tomographie en cohérence optique. La néovascularisation pré-rétinienne ou intrarétinienne bénéficie de l'incontournable angiographie à la fluorescéine.

En conclusion, l'angiographie à la fluorescéine reste le standard de référence de tous les autres nouveaux examens. Grâce à elle, les caractéristiques pathologiques de chaque maladie ont pu être précisées. Les nouvelles acquisitions ne peuvent être interprétées que par rapport à l'angiographie à la fluorescéine et être ainsi confirmées. De plus, les examens angiographiques (à la fluorescéine ou à l'ICG), étant des examens dynamiques, ouvrent des possibilités de compréhension dont nous ne disposions pas auparavant.

À RETENIR

- ✓ L'angiographie à la fluoescéine permet une analyse dynamique et favorise une meilleure compréhension des répercussions des pathologies circulatoires impliquant à la fois les circulations rétinienne et choroïdienne.
- ✓ L'hyper- et l'hypo-fluorescence détectables lors de cet examen sont attribuables aux propriétés biologiques spécifiques de la fluoescéine.
- ✓ L'utilisation de la fluoescéine est d'usage courant en ophtalmologie ; néanmoins, il est important de considérer les effets secondaires sévères liés à l'utilisation de ce produit avant la réalisation de cet examen.
- ✓ Les connaissances actuelles des signes angiographiques spécifiques permettent de corréliser les manifestations cliniques détectables à l'examen biomicroscopique aux mécanismes circulatoires sous-jacents.
- ✓ Cet examen représente un atout complémentaire essentiel pour la détermination du diagnostic et des répercussions des pathologies circulatoires au niveau de la rétine et de la choroïde.

ANGIOGRAPHIE DE LA CHOROÏDE AU VERT D'INDOCYANINE

G. Coscas, G. Soubrane

Grâce aux progrès de l'imagerie, l'angiographie en infrarouge constitue une nouvelle révolution capable d'apporter des informations majeures après les découvertes de l'imagerie utilisant la fluoescéine. L'angiographie en lumière infrarouge au vert d'indocyanine ou vert d'indocyanine, souvent plus brièvement dénommée « angiographie en ICG », doit être considérée comme un complément à l'angiographie à la fluoescéine, dans le but de visualiser la choroïde et ses interrelations avec la rétine (Hochheimer, 1971 ; Flower et Hochheimer, 1973 ; Hayashi et de Laey, 1985 ; Guyer *et al.*, 1992). Pour analyser et interpréter les images, il faut connaître :

- les particularités des différents appareils d'imagerie avec leurs avantages et inconvénients respectifs ;
- les particularités du rayonnement infrarouge et ses conséquences sur la lumière fluorescente émise ;
- les caractéristiques physicochimiques du colorant.

INSTRUMENTATION

Pour obtenir des images interprétables, il est nécessaire d'utiliser une lumière d'excitation dans le proche infrarouge. Une instrumentation adaptée a donc dû être développée, comportant une optique traitée pour l'infrarouge et une vidéo-angiographie avec numérisation d'emblée des images obtenues. L'informatisation apparaît donc incontournable. Deux types d'instrumentation peuvent être envisagés : un rétinographe équipé d'une caméra infrarouge et d'un flash à cadence suffisante (une image par seconde) ou un ophtalmoscope laser à balayage (SLO) permettant une prise d'images à une cadence beaucoup plus rapide ou même à grande vitesse (douze à trente images par seconde).

Rétinographes

Cet instrument est équipé d'une caméra vidéo-CCD à haute résolution, sensible à l'infrarouge, et d'une source de lumière par une lampe capable d'émettre des flashes d'intensité réglable. L'image obtenue occupe tout le champ du rétinographe (50° en moyenne) avec une définition de 1 024 × 1 024, parfois plus. La cadence habituelle d'obtention des images est de l'ordre d'une par seconde si l'opérateur est très expérimenté. Il faut essayer d'obtenir les images les plus précoces possibles. Des logiciels, de plus en plus complets et simples à utiliser, offrent des possibilités d'améliorations

d'images en luminosité, contraste et accentuation des contours ainsi que le recalage et la superposition manuelle ou automatique.

L'image obtenue est la sommation de la lumière émise par toutes les couches vasculaires de la rétine et de la choroïde : cela permet de voir de très nombreux rameaux vasculaires, certes intriqués et entrecroisés entre eux, mais sur toute leur longueur. Cependant, du fait de ces multiples superpositions, il sera difficile d'individualiser les plus fines structures — vaisseaux nourriciers, anastomoses, polypes vasculaires choroïdiens. Ces entrecroisements sont aussi responsables de fausses hyperfluorescences additives et d'images construites.

Ophtalmoscope à balayage laser

Les premiers essais d'utilisation de l'ophtalmoscope à balayage laser (SLO) pour l'angiographie remontent à plus de vingt ans avec les appareils de Rodenstock, puis de Heidelberg. Le SLO-HRA de Heidelberg utilise une source de lumière laser monochromatique comportant une illumination relativement faible et bien tolérée. C'est un système d'imagerie en lumière focale qui n'enregistrera que les lumières émises dans le plan désiré et sélectionné et, de ce fait, va supprimer les fluorescences parasites (dues à la réflexion et à la diffraction) et les superpositions (Dithmar *et al.*, 1995). Les fines structures sont ainsi mieux visualisées, en particulier les réseaux de néovaisseaux, leurs arborisations et leurs troncs nourriciers ainsi que les anastomoses rétinocoroïdiennes, par exemple.

L'image obtenue offre un champ de visualisation de 30° permettant d'observer la papille et la région maculaire avec une définition de 768 × 768 pixels (HRA2). Il est possible d'obtenir aisément des images plus périphériques et de les réunir automatiquement en un cliché « composite », ainsi que des images de référence en infrarouge (820 nm) et en autofluorescence (488 nm) et en lumière verte.

Le logiciel comporte des possibilités d'améliorations d'images (contraste, luminosité et contours) ainsi que les superpositions d'images, les contours, les calculs de diamètre et de surface. Les images peuvent être recueillies à une cadence rapide et il est facile d'améliorer la qualité d'une d'entre elles en effectuant le « moyenage » de deux ou trois images successives.

Des séquences à haute vitesse peuvent être enregistrées puis visionnées en boucle « comme une vidéo » avec une cadence de douze à vingt images par seconde, pour analyser les temps circulatoires et, surtout, les vaisseaux nourriciers afférents et efférents. Les clichés à cadence rapide et à grande vitesse permettent d'analyser les pulsations circulatoires éventuelles et de séparer les phases artérielles et artérioveineuses choroïdiennes. Plus tard appa-

raissent les différents temps veineux qui viennent, en quelques secondes, dominer apparemment le tableau.

Des images simultanées en fluorescéine et en ICG peuvent être obtenues sur le même écran grâce à l'addition d'une source laser, si les injections des colorants sont faites avec une canule à double courant (Flower et Hochheimer, 1973).

CARACTÉRISTIQUES DU COLORANT ET BASES DE L'INTERPRÉTATION

Le colorant employé se présente sous forme d'une poudre lyophilisée, soluble dans l'eau pour l'injection intraveineuse. En France, le plus souvent, il s'agit non pas d'indocyanine mais d'infracyanine, qui a les mêmes propriétés mais ne contient pas d'iode, donc sans risque d'allergie à cette molécule. Le poids moléculaire de l'ICG est élevé (775 Da), bien plus grand que celui de la fluorescéine, ce qui explique en partie les diffusions faibles et tardives.

Sous l'effet d'une lumière excitatrice, l'ICG émet une lumière fluorescente, avec un pic d'absorption dans le proche infrarouge à 805 nm dans le sang, et un pic d'émission maximum à 835 nm, c'est-à-dire dans une zone où la transmission de lumière à travers les milieux oculaires est relativement élevée.

Les molécules d'ICG acquièrent très rapidement une liaison aux protéines plasmatiques, presque en totalité, à 98 %. Il s'agit de grosses molécules d' α_2 -lipoprotéines, liées aux HDL de manière préférentielle. Ces grosses molécules ont évidemment une diffusion faible et retardée qui ne devient vraiment visible que lorsque les parois vasculaires sont altérées. L'élimination du colorant se fait par excrétion hépatique, très rapidement, avec une demi-vie de quelques minutes et, de ce fait, il y a peu de phénomènes de recirculation décelables.

L'émission d'une lumière fluorescente reste cependant faible, de l'ordre de 4 % par rapport à un taux beaucoup plus élevé pour la fluorescéine, d'où la nécessité de renforcer le signal grâce aux progrès récents de l'imagerie et de l'instrumentation. Cette émission de lumière fluorescente en infrarouge reste cependant privilégiée puisqu'elle est peu altérée et traverse assez facilement un cristallin opalescent ainsi que le pigment xanthophylle maculaire et la mélanine de l'épithélium pigmentaire et de la choroïde. Cela permet une visibilité bien meilleure du réseau vasculaire de la choroïde.

Cette lumière peut aussi traverser une hémorragie de faible épaisseur, démasquant parfois les anomalies qui ont donné naissance à l'hémorragie. En revanche, cette transmission est arrêtée par les exsudats lipidiques, la fibrine et la lipofuscine qui font masquage à la fluorescence de fond. L'écran provoqué par l'épithélium pigmentaire disparaît ou, plutôt, est très atténué. Cela permet une visibilité avec un contraste accentué des vaisseaux choroïdiens. Cette visibilité sera encore plus grande à travers une plage d'atrophie de l'épithélium pigmentaire.

Après injection, le colorant se trouve évidemment dans l'espace intravasculaire choroïdien et va colorer différentes structures. La fixation du colorant a été étudiée expérimentalement et *in vivo*.

Une étude effectuée sur des animaux normaux a montré une coloration initiale, transitoire, des cellules endothéliales vasculaires (une à cinq minutes). Ensuite, et à partir de la septième minute, apparaît une coloration du stroma choroïdien et, un peu plus tard, vers la quinzième minute, une coloration de la membrane de Bruch. Au temps tardif, seule persiste une coloration discrète de l'épithélium pigmentaire expliquant la fluorescence de fond. Une étude a montré que l'épithélium pigmentaire altéré expérimentalement se colore intensément. À l'inverse, les zones d'atrophie de l'épithélium pigmentaire vont entraîner une hypofluorescence relative.

Ainsi, l'épithélium pigmentaire normal se colore faiblement et tardivement, l'épithélium pigmentaire altéré se colore intensément et l'épithélium pigmentaire atrophique est hypofluorescent.

INTERPRÉTATION D'ANGIOGRAPHIE AU VERT D'INDOCYANINE

Une analyse précise et un certain apprentissage permettent une interprétation aisée de ces images en ICG, en associant, les caractéristiques propres de cette angiographie en lumière infrarouge, mais aussi les corrélations anatomo-cliniques et, plus encore, les confrontations avec l'angiographie à la fluorescéine et avec les autres techniques d'examen (en particulier l'OCT), pour chaque stade évolutif et pour chaque forme clinique. En fait, c'est la confrontation des données acquises par la biomicroscopie et par l'angiographie à la fluorescéine qui a constitué la première clé d'interprétation et d'utilisation de l'ICG.

Caractères communs aux angiographies à la fluorescéine et au vert d'indocyanine

Les caractères communs des angiographies à la fluorescéine et à l'ICG sont bien connus. Dans les deux types d'exploration, l'étude de la dynamique circulatoire reconnaît l'existence de temps vasculaires choroïdiens puis des temps rétinien. La perfusion de l'arbre vasculaire concerne successivement les artères, les capillaires et les veines et ces différents temps sont bien identifiés sur les photographies successives, prises à une cadence rapide. Les phénomènes de coloration et de diffusion seront particulièrement utiles à distinguer et à analyser, en tenant compte toutefois des particularités liées à la molécule du colorant.

Le schéma typique d'interprétation reste valable :

- les hypofluorescences, d'une part, soit par masquage, soit par absence ou retard de perfusion ;
- les hyperfluorescences, d'autre part, soit par coloration, soit par diffusion, en tenant compte, là aussi, des particularités liées à la molécule du colorant.

Les temps circulatoires restent évidemment les mêmes. Cependant, c'est seulement en ICG que les temps d'imprégnation du lit vasculaire choroïdien pourront être analysés : ils sont en fait assez différents des temps vasculaires rétinien.

Les temps choroïdiens comportent un temps artériel, très bref, puis un temps choriocapillaire analysé essentiellement sur des signes indirects. Ensuite, apparaissent les temps veineux qui sont très prolongés avec des phases successives : précoce, moyenne et tardive.

La phase dite d'inversion, où il n'y a plus de colorant dans le lit vasculaire normal, est très tardive. À ce stade, les vaisseaux apparaissent donc sombres et en « ombre chinoise » sur un fond fluorescent. Cette phase sera souvent très riche d'informations en pathologie.

Le lit vasculaire choroïdien a la particularité de comporter de très nombreuses ramifications dans lesquelles artères et veines et leurs arborisations sont étroitement intriquées. Elles suivent globalement le même trajet vers la périphérie avec des superpositions multiples, d'où l'intérêt du SLO, qui permet de sélectionner le plan de l'examen et de simplifier l'analyse.

Caractéristiques particulières

Les caractéristiques particulières d'une angiographie en ICG sont multiples. Sur le plan clinique, certaines méritent d'être soulignées :

- Le calibre des vaisseaux, pour être visible, doit être supérieur à 40 μ m. De ce fait, le lit capillaire rétinien n'est en règle pas analysable, pas plus que le réseau choriocapillaire.

– Le rôle d'écran de l'épithélium pigmentaire disparaît, mais les « fenêtres » restent décelables.

– La diffusion est minimale (de par la taille de la molécule) mais existe tardivement et modérément, en particulier lorsque les parois vasculaires sont altérées ou anormales.

– La coloration de différentes structures peut s'observer, mais avec des aspects bien différents en fluorescéine et en ICG. Les exemples en sont très nombreux, en particulier pour les drusen, les cicatrices et les « plaques » tardives.

Des données nouvelles ont pu ainsi être recueillies en ICG grâce à cette méthode d'interprétation. Ces données nouvelles sont particulièrement riches à propos des néovaisseaux choroïdiens dits « occultes » en fluorescéine, des vasculopathies polypoidales choroïdiennes, des ischémies choroïdiennes et des anastomoses rétinocoroïdiennes (Yannuzzi, 1997 ; Cohen, 2001 ; Coscas, 2004).

Les confirmations des données de l'angiographie en fluorescéine sont nombreuses : la plupart des néovaisseaux visibles, avec leur réseau, leur lacis et leur « wash-out » central ; les récurrences post-laser de néovaisseaux et le suivi post-traitement ; les décollements de l'épithélium pigmenté vascularisés ; les angiomes et les tumeurs ; les lésions des myopes.

Certes, quelques difficultés d'interprétation peuvent persister, et c'est dans ces cas que s'avère particulièrement précieuse l'aide d'autres investigations et d'explorations (OCT, ERG, échographie, micropérimétrie) (Coscas, 2004).

ANGIOGRAMME NORMAL

L'angiogramme normal est évidemment difficile à définir en raison des multiples changements qui peuvent survenir avec l'âge ou qui peuvent être liés aux différences de pigmentation. Les variantes anatomiques sont très fréquentes dans la disposition et la distribution du lit vasculaire choroïdien et dans la dynamique du remplissage et du drainage de cette circulation. Les artères peuvent avoir des émergences diverses, le plus souvent périmaculaire et péripapillaire, avec des intervalles variés. Les veines présentent, encore plus

souvent, des trajets inhabituels avec des confluent au pôle postérieur et non pas toujours en périphérie.

Un cliché de référence apparaît donc indispensable, non seulement pour définir les images normales mais aussi pour l'analyse des cas pathologiques. Il peut s'agir d'un cliché en couleur, utilisant une lumière blanche et qui est le plus facile à comparer avec l'image biomicroscopique. Il peut s'agir le plus souvent de clichés dits en « noir et blanc », en utilisant des lumières monochromatiques, verte (ou anérythre, qui fait ressortir les vaisseaux et les hémorragies), bleue (qui permet d'analyser le pigment maculaire et les fibres optiques) ou rouge (qui favorise la visibilité des vaisseaux choroïdiens). Le cliché en autofluorescence sera habituellement obtenu pour analyser la présence de matériel de surcharge. Il peut aussi être utilisé pour servir de comparaison avant la séquence angiographique en ICG (fig. 11-39).

Le degré de pigmentation, en particulier la densité de l'épithélium pigmentaire, peut apporter des modifications notables quoique physiologiques. De même, l'âge du patient intervient, avec une augmentation de transparence de l'épithélium pigmentaire, laissant apercevoir les vaisseaux choroïdiens.

Séquence angiographique

La séquence angiographique doit impérativement comporter plusieurs clichés pour permettre de « geler » et d'analyser avec précision les temps circulatoires qui sont très rapides au début. Le premier cliché peut parfois paraître très sombre et inutile, mais l'amélioration de l'image, en modifiant le contraste et la brillance, peut permettre de découvrir l'imprégnation très rapide des artères choroïdiennes (fig. 11-40, a et b) (Coscas, 2004).

Les artères choroïdiennes sont visibles sur presque tout leur trajet sur les images prises en mode rétinographe classique. Sur les clichés en SLO, les artères sont visibles dès les stades les plus précoces mais nécessitent parfois une amélioration d'image. Leur imprégnation est complète en une à deux secondes et, par la suite, leur fluorescence commence déjà à diminuer (fig. 11-40, c et d).

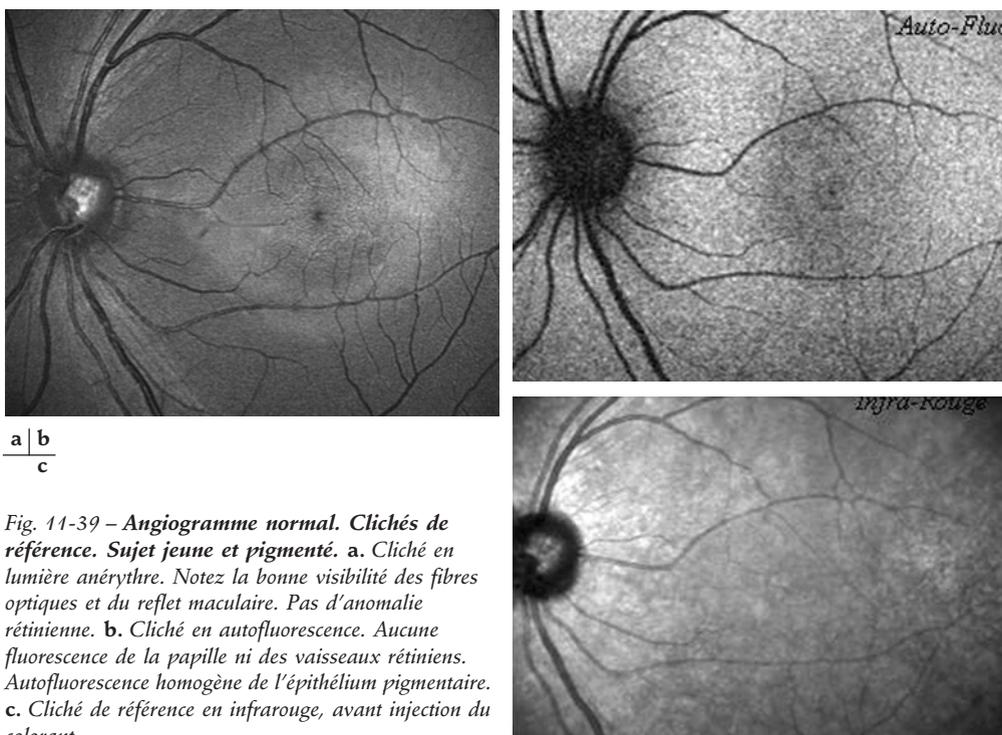


Fig. 11-39 – Angiogramme normal. Clichés de référence. Sujet jeune et pigmenté. a. Cliché en lumière anérythre. Notez la bonne visibilité des fibres optiques et du reflet maculaire. Pas d'anomalie rétinienne. b. Cliché en autofluorescence. Aucune fluorescence de la papille ni des vaisseaux rétiens. Autofluorescence homogène de l'épithélium pigmentaire. c. Cliché de référence en infrarouge, avant injection du colorant.

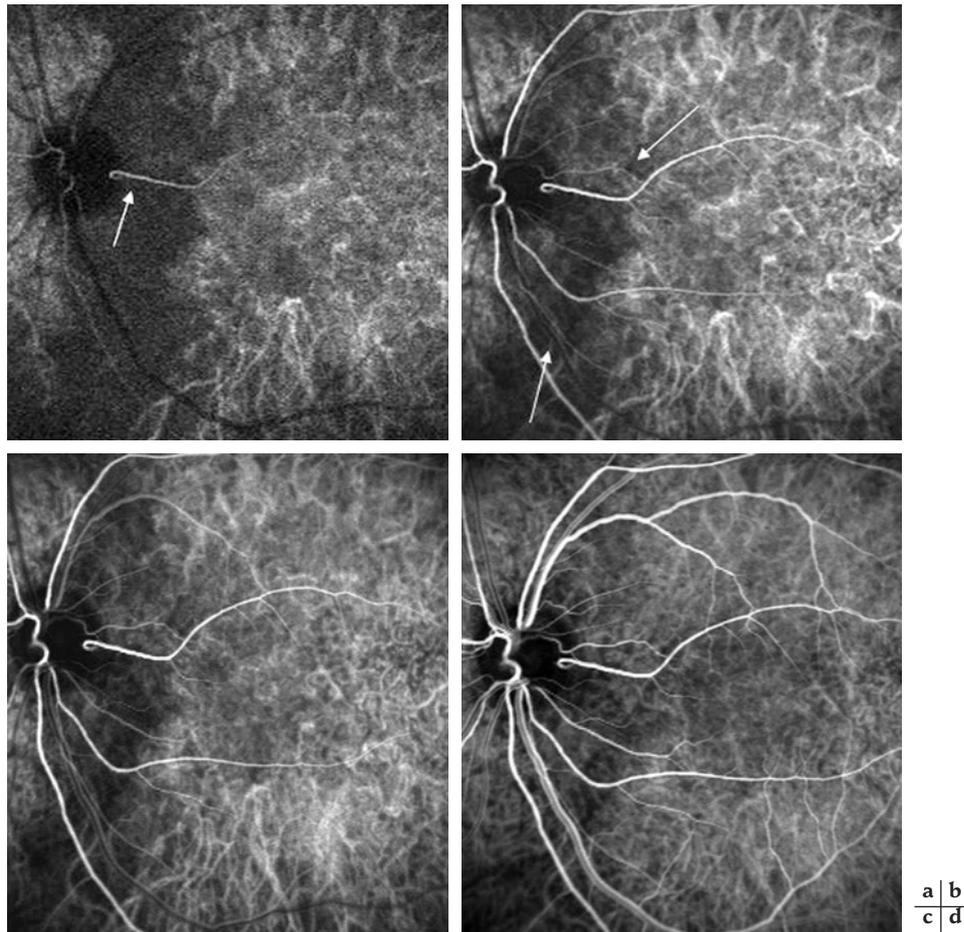


Fig. 11-40 – Angiogramme normal, phases artérielle et veineuse précoces. **a.** Artères choroïdiennes. Première apparition du colorant avec la crosse artérielle initiale et la direction oblique des artères vers la périphérie. Notez l'imprégnation simultanée de l'artère cilio-rétinienne (flèche). **b.** Après amélioration des contrastes (même temps qu'en a). Très bonne visibilité de nombreuses artères choroïdiennes. Notez les lignes de partage des eaux, verticales et supéro-temporales (flèches). Arborisations des artères obliques vers la périphérie. **c.** Phase veineuse précoce. Remplissage des premières veines. Début de disparition des artères. **d.** Phase veineuse moyenne. Sans modifications notables. La phase veineuse se prolonge pendant toutes les minutes suivantes. On peut distinguer : une phase veineuse précoce, intriquée avec les artères ; une phase veineuse moyenne, avec les premiers troncs ; une phase veineuse tardive où les gros troncs veineux deviennent prédominants.

De nombreuses arborisations apparaissent. Elles sont obliques, vite nombreuses et enchevêtrées, se dirigeant elles-mêmes aussi vers la périphérie (fig. 11-40b). Le groupement de ces arborisations réalise le plus souvent des triangles de vaisseaux divergents et obliques, en temporo, vers le haut et vers le bas, mais aussi en nasal de la papille. Le point de départ des artères est le plus souvent périmaculaire.

La présence de zones de partage des eaux est visible aux temps précoces. Elles sont habituellement, verticales inter-papillo-maculaires, ou obliques en temporo-maculaire. Ces zones sombres séparent des territoires plus ou moins triangulaires qui correspondent à l'arborisation des artères ciliaires (fig. 11-40b).

La choriocapillaire se traduit par un « grisé », plus accentué dans la région maculaire. Ce grisé sera surtout perceptible grâce à une mise au point dans les plans les plus internes lorsqu'on utilise le mode confocal. Cependant, les ramifications du réseau choriocapillaire ne sont pas directement visibles.

Les premières ramifications veineuses se remplissent progressivement mais presque en même temps et parallèlement aux arborisations artérielles (fig. 11-40, c et d). Elles apparaissent très tôt, une à deux secondes après les artères, et se réunissent rapidement en troncs veineux de plus en plus gros, visibles surtout en périmaculaire.

laire. Au cours de la première minute, et même dans les deux ou trois minutes suivantes, peu de modifications ultérieures seront perceptibles en dehors du remplissage progressif de troncs veineux plus volumineux (fig. 11-40d).

Pendant toute cette séquence, les artères et les grosses veines rétiniennes sont bien visibles mais le lit capillaire rétinien n'est pas perceptible. La papille reste complètement noire et hypofluorescente car seuls les vaisseaux et l'épithélium pigmentaire se colorent.

Pendant ces phases veineuses, il est possible d'obtenir des clichés dits « composites » comportant des images de la moyenne périphérie et de la périphérie rétinienne. Ces différentes images peuvent être réunies automatiquement en un seul cliché permettant une évaluation panoramique de l'ensemble des altérations du fond d'œil et de la dynamique circulatoire. Cela autorise en outre une excellente visualisation des éventuelles altérations du pôle postérieur (fig. 11-41).

La phase d'inversion apparaît au temps très tardif. L'ensemble du champ rétinien apparaît très discrètement hyperfluorescent par coloration de l'épithélium pigmentaire normal, avec un aspect finement granité et un masquage relatif dans la région maculaire. À partir de la quinzième et même à la trentième minute, les vaisseaux rétiniens ne sont plus fluorescents et se détachent nettement sur

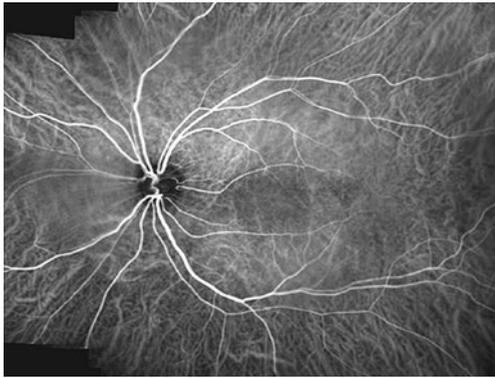


Fig. 11-41 – **Angiogramme normal, phase veineuse moyenne.** Montage composite automatisé : de nombreux troncs veineux sont visibles en périphérie.

l'ensemble du fond d'œil. Les vaisseaux choroïdiens ne sont plus perceptibles, tout au moins chez les sujets jeunes et lorsque l'épithélium pigmentaire a une certaine densité (fig. 11-42) (Cohen, 2001 ; Stanga et al., 2003 ; Coscas, 2004).

Angiogramme des patients âgés

Chez les patients plus âgés, l'angiogramme en ICG présente quelques différences qui tiennent essentiellement à une plus grande visibilité de tout le réseau vasculaire choroïdien à travers un épithélium pigmentaire probablement moins chargé en mélanine. Les différentes phases d'imprégnation semblent alors mieux perceptibles.

Les artères sont plus ou moins nombreuses. De nombreuses variantes anatomiques peuvent s'observer. Dès lors, la topographie des artères, leur calibre et leur trajet, ainsi que leurs ramifications ne sont pas homogènes et définissent ainsi des territoires de dimensions variées (fig. 11-43, a et b).

Les zones de partage des eaux sont bien visibles. Les vitesses de remplissage sont inégales et asymétriques avec des territoires qui semblent en avance sur d'autres. Le réseau veineux s'imprègne asymétriquement et s'accroît progressivement. Le réseau des troncs veineux de drainage devient prédominant, souvent dès la trentième seconde, et semble masquer tous les autres vaisseaux choroïdiens — qui, en fait, ne contiennent plus de colorant (fig. 11-43, a et b).

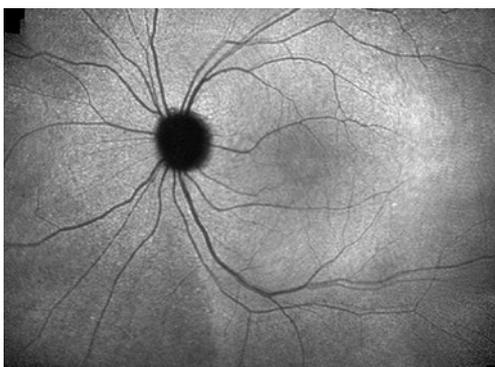
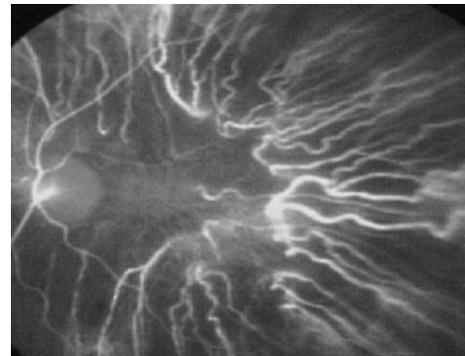


Fig. 11-42 – **Angiogramme normal, phase d'inversion.** Montage composite automatisé. Aucune anomalie visible. Notez la très discrète hyperfluorescence du fond liée à la coloration très tardive de l'épithélium pigmentaire normal ainsi que le discret masquage au centre lié à la présence du pigment xanthophylle.

Certains segments vasculaires semblent plus hyperfluorescents que leur voisinage et des vaisseaux choroïdiens de différents calibres s'entrecroisent et deviennent perceptibles. La disposition des veines est souvent atypique. Le drainage peut se faire en quatre groupes équivalents, supérieur et inférieur et vers la région temporale ou vers la région nasale. De multiples variations, physiologiques ou sans traduction clinique, peuvent s'observer dans la disposition anatomique.



a |
b |

Fig. 11-43 – **Angiogramme normal chez un patient âgé.** a. Réseau artériel montrant la disposition assez régulière et le trajet des artères choroïdiennes. b. Réseau veineux rapidement prédominant. Disparition des artères (30^e seconde). Notez la disposition asymétrique du drainage veineux qui prédomine en temporal supérieur.

Plus souvent, le drainage est préférentiel vers un des quadrants ou un hémiterritoire. Le réseau veineux semble parfois prendre son origine bien loin de sa direction finale donnant ainsi l'impression d'une prédominance de l'ensemble du drainage veineux vers l'un des quadrants. On peut même observer des confluent vortiqueux au pôle postérieur ou péripapillaires (fig. 11-44).

CONCLUSION

Les principales données qui permettent de définir un angiogramme normal en ICG ne peuvent devenir significatives que si elles comportent une analyse très objective de l'ensemble de l'angiogramme — clichés de référence et séquences angiographiques précoce, moyenne, tardive et d'inversion. Les autres explorations, fonctionnelles, biomicroscopiques, angiographiques et les autres imageries viendront compléter l'analyse, confirmer le diagnostic et permettre la synthèse.

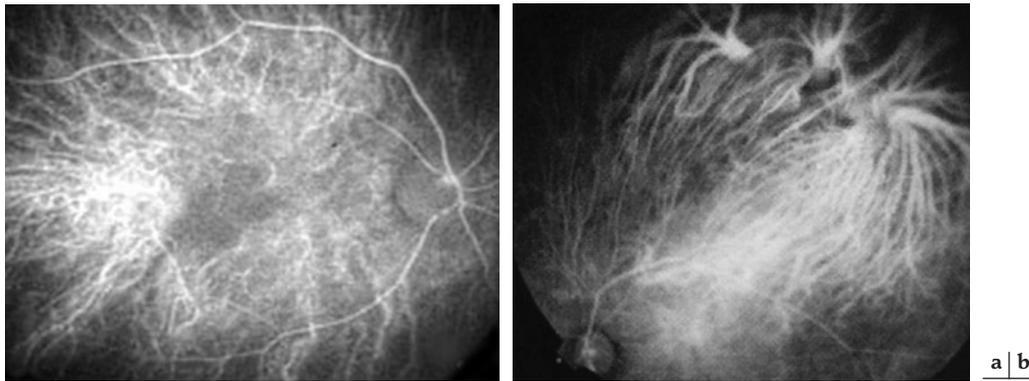


Fig. 11-44 – **Angiogramme normal, vue panoramique d'ensemble.** **a.** Disposition homogène typique vers les quatre quadrants avec les « chevrons » vers la périphérie temporale supérieure et inférieure. **b.** Confluent vortiqueux temporal supérieur.

Toutefois, les très nombreuses variations anatomiques et les variations avec l'âge rendent la définition du « normal » bien imprécise. Le rôle de l'ophtalmologiste, pour arriver à interpréter

des anomalies mineures ou majeures, reste donc essentiel pour faire la part de chacune des données, tenir compte du contexte clinique et de l'évolutivité et arriver à l'interprétation la plus probable.

À RETENIR

- ✓ L'angiographie en lumière infrarouge au vert d'indocyanine doit être considérée comme un complément à l'angiographie à la fluorescéine, dans le but de visualiser la choroïde et ses interrelations avec la rétine.
- ✓ Les principales données qui permettent de définir un angiogramme normal en ICG ne peuvent devenir significatives que si elles comportent une analyse très objective de l'ensemble de l'angiogramme.
- ✓ Les molécules du colorant sont des molécules de grande taille liées aux HDL de manière préférentielle, présentant une diffusion faible et retardée.
- ✓ L'émission de lumière fluorescente en infrarouge par le colorant est peu altérée et traverse assez facilement les structures pigmentées, comme l'épithélium pigmentaire.
- ✓ Les confrontations avec l'angiographie à la fluorescéine et les autres techniques d'examen (en particulier l'OCT) permettent une analyse pertinente des altérations rétinohoroiidiennes.

ASPECTS ANGIOGRAPHIQUES DES NEUROPATHIES OPTIQUES ISCHÉMIQUES ANTÉRIEURES

E. Mendrinos, C. J. Pournaras

La neuropathie optique ischémique antérieure (NOIA) est une cause fréquente de perte visuelle brutale. La majorité des NOIA est de type non artéritique (NOIANA) ; elle peut aussi survenir en tant que complication de l'artérite à cellules géantes. La distinction entre ces deux formes est primordiale car cette dernière condition représente une véritable urgence ophtalmologique. Une reconnaissance rapide de la forme artéritique s'impose afin d'instaurer une thérapeutique appropriée pour limiter la perte visuelle de l'œil atteint et préserver l'œil adelphe.

Divers éléments cliniques et paracliniques sont utiles pour distinguer la forme artéritique de la forme non artéritique des NOIA, tels qu'un œdème papillaire pâle, une perte visuelle profonde et les symptômes associés à la polymyalgie rhumatoïde. Les éléments du diagnostic sont l'augmentation du taux de la vitesse de sédimentation (VS) et/ou de la protéine C réactive, la présence des lésions histologiques spécifiques à la biopsie de l'artère temporale superficielle (Rahman et Rahman, 2005) (cf. chapitre 20). Cependant, dans

certains cas, la différenciation précoce entre les deux formes peut être difficile ; approximativement 20 % des patients avec une artérite à cellules géantes sont asymptomatiques (formes occultes) (Hayreh et al., 1998b) et le taux de la VS peut être dans les valeurs normales chez ces patients (Biller et al., 1982). De plus, si la biopsie de l'artère temporale concerne un segment court, des lésions spécifiques de la pathologie peuvent échapper à l'examen histopathologique et conduire à des résultats faux négatifs (Palma et Zatti, 1997).

L'examen angiographique peut contribuer à la distinction entre les deux formes et permet de mieux comprendre les mécanismes physiopathologiques à la base de ces pathologies vasculaires du nerf optique.

ARTÉRITE À CELLULES GÉANTES

La neuropathie optique ischémique antérieure artéritique (NOIAA) est la conséquence de l'occlusion inflammatoire des artères ciliaires postérieures responsable d'une ischémie de la tête du nerf optique et de la choroïde (Hayreh et Baines, 1972b ; Hayreh, 1974a). Une non-perfusion choroïdienne massive est presque toujours diagnostiquée de la NOIAA (Hayreh, 1990).

Les aspects caractéristiques à l'angiographie à la fluorescéine et à l'angiographie au vert d'indocyanine des neuropathies optiques ischémiques antérieures sont bien définis (fig. 11-45).

Au moyen de l'angiographie à la fluorescéine, le temps de remplissage choroïdien — temps depuis la première apparition du colorant jusqu'au remplissage de tous les lobules choroïdiens — a été de 6,9 secondes en moyenne chez treize patients avec une artérite à cellules géantes, significativement plus lent que le temps moyen de 5,5 secondes chez trente-trois patients avec une NOIANA et de 5,8 secondes chez vingt-trois sujets sains (Mack *et al.*, 1991).

L'artérite à cellules géantes, avec ou sans NOIA, entraîne un retard significatif du temps d'apparition de la fluorescéine au niveau de la choroïde (temps moyen de 20,3 secondes depuis le moment de l'injection) ainsi que du temps de remplissage choroïdien total (moyenne de 29,7 secondes) en comparaison avec la NOIANA (temps moyen de 11,29 et 12,9 secondes respectivement) (Siatkowski *et al.*, 1993).

Un retard du temps d'apparition du colorant dans la circulation rétinienne avec prolongation consécutive du temps du flux laminaire et du remplissage veineux chez les patients avec une artérite à cellules géantes (Siatkowski *et al.*, 1993) n'a pas été confirmé par d'autres auteurs (Mack *et al.*, 1991 ; Valmaggia *et al.*, 1999).

Dans une étude prospective, les temps circulatoires en angiographie à l'ICG et à la fluorescéine, après injection simultanée de deux colorants, étaient similaires dans la NOIA artéritique et non artéritique. L'angiographie à la fluorescéine semble donc suffisante pour mettre en évidence un retard du remplissage choroïdien. Ainsi,

même si l'angiographie à l'ICG permet de visualiser de manière plus détaillée la circulation choroïdienne, elle n'offre cependant pas un avantage pour la discrimination entre les deux formes de NOIA.

Dans cette même étude, le temps de remplissage choroïdien était significativement plus prolongé dans la NOIAA par rapport à la NOIANA (temps moyen de 38,9 versus 18,5 secondes respectivement). Cependant, les temps d'apparition du colorant à la choroïde et à la rétine étaient similaires dans les deux groupes de patients. Par ailleurs, une perfusion incomplète de la choroïde a été observée chez trois des cinq patients avec une NOIAA (Valmaggia *et al.*, 1999).

Les augmentations des temps circulatoires choroïdien et/ou rétinien peuvent être la conséquence d'une occlusion ou d'une sténose de la carotide interne (Cull, 1979 ; Vincent et Vincent, 1986), de l'artère ophtalmique (Coupal et Patel, 2003) ou du tronc ciliaire commun dont, parfois, proviennent l'artère centrale de la rétine et les artères ciliaires postérieures (Singh et Dass, 1960 ; Hayreh, 1974b).

Une occlusion de l'artère centrale de la rétine ou de l'artère ciliorétinienne peut être isolée ou associée à une neuropathie optique ischémique antérieure ou postérieure (Hayreh *et al.*, 1998a) (cf. chapitre 17). Les altérations angiographiques caractéristiques de chacune s'associent alors.

Il est important de réaliser l'examen angiographique aussi tôt que possible dès l'apparition des symptômes cliniques de la NOIAA, compte tenu du retour aux valeurs normales du temps de remplissage choroïdien en quelques jours à quelques semaines après le

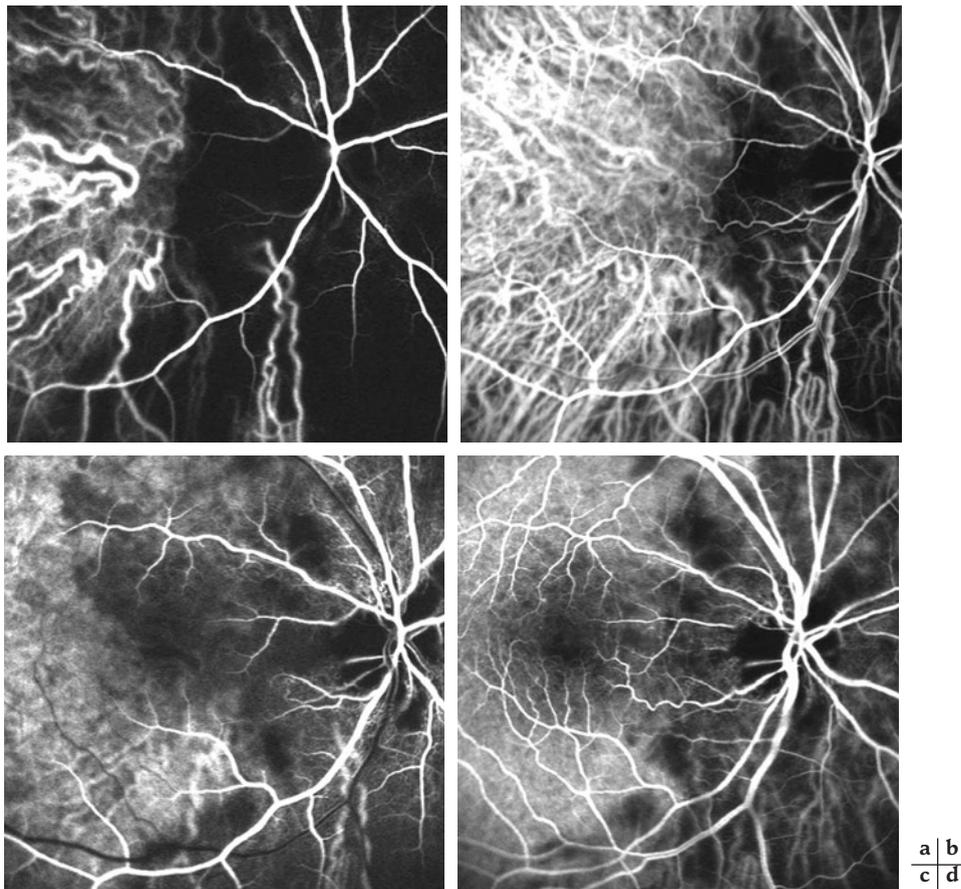


Fig. 11-45 – **Neuropathie optique ischémique artéritique.** **a.** et **b.** Angiographie à l'ICG. Retard de remplissage choroïdien. À 50 secondes, la choroïde n'est pas encore remplie. **c.** et **d.** Angiographie à la fluorescéine. Notez l'ischémie sévère de la papille optique qui paraît hypofluorescente à l'angiographie à la fluorescéine, associée à une ischémie choroïdienne. À une minute, alors que le remplissage des veines rétinienne est complet, la choroïde n'est toujours pas remplie. L'angiographie à la fluorescéine permet de mettre en évidence le déficit de remplissage de la choroïde aussi bien que l'ICG.

début de cette pathologie. La normalisation des temps circulatoires est la conséquence d'un remplissage rétrograde lié au développement de vaisseaux choroïdiens collatéraux (Hayreh et Baines, 1972a) et/ou d'un effet du traitement par corticostéroïdes (Quillen et al., 1993 ; Siatkowski et al., 1993).

L'ischémie choroïdienne dans le cas de l'artérite à cellules géantes peut se manifester en association avec la NOIA ou être isolée (Mack et al., 1991 ; Quillen et al., 1993 ; Slavin et Barondes, 1994 ; Sadun et al., 1998) et peut parfois, lorsqu'elle est prolongée et/ou sévère, entraîner à une ischémie de l'épithélium pigmentaire et des couches externes de la rétine. Cette dernière est à l'origine des zones d'atrophie choroïdienne périphériques et/ou péripapillaires qui apparaissent à l'angiographie à la fluorescéine comme des zones d'hyperfluorescence alternant avec des zones d'hypofluorescence, correspondant aux parties dépigmentées et hyperpigmentées respectivement de la plage d'atrophie choroïdienne (Hayreh, 1974b ; Mack et al., 1991).

L'atrophie choroïdienne périphérique a souvent une forme triangulaire dont l'apex est dirigé vers le pôle postérieur (signe triangulaire d'Amalric) (Amalric, 1971 ; Spolaore et al., 1984). Plus rarement, elle peut prendre l'aspect de bandes linéaires périphériques (stries de Siegrist) analogues à celles observées après une crise hypertensive aiguë (Spolaore et al., 1984 ; Coupal et Patel, 2003).

L'angiographie au vert d'indocyanine peut parfois montrer une hyperfluorescence des vaisseaux choroïdiens périphériques — par imprégnation du colorant — probablement en relation avec une infiltration inflammatoire de leur paroi non visible à l'examen du fond de l'œil ou à l'angiographie à la fluorescéine (Sadun et al., 1998).

NEUROPATHIE OPTIQUE ISCHÉMIQUE ANTÉRIEURE NON ARTÉRITIQUE

Les études en angiographie à la fluorescéine de la NOIANA démontrent un retard de remplissage prélaminaire de la papille optique pendant la phase aiguë œdémateuse. Ce retard de remplissage prélaminaire est caractéristique de l'œdème papillaire ischémique et ne survient pas lors d'œdèmes papillaires non ischémiques, ce qui indique un processus primaire au niveau de la microvasculature suppléant la papille plutôt que d'une résistance mécanique du

flux sanguin lié à l'œdème lui-même (Arnold et Hepler, 1994 ; Arnold et al., 1996) (fig. 11-46).

Dans une étude, un retard de remplissage prélaminaire papillaire (5 secondes ou plus depuis le début d'apparition du colorant) a été observé chez 62 % à 76 % des patients avec une NOIANA, alors qu'aucun sujet contrôle ni patient avec un œdème papillaire d'origine non ischémique n'avait présenté un tel retard. Dans une autre étude, Arnold et Hepler ont rapporté un retard significatif chez les patients avec une NOIANA par rapport aux sujets contrôles pour la partie prélaminaire de la papille (Arnold et Hepler, 1994 ; Arnold et al., 1996). Le temps d'apparition du colorant depuis le début de l'injection (moyen de 17,14 secondes), le temps de remplissage (moyen de 23,06 secondes) et le temps de perfusion (moyen de 5,92 secondes) ont été tous plus longs que chez les sujets normaux (respectivement 14,77 secondes, 15,23 secondes et 0,46 seconde). Il y avait également un retard significatif depuis l'apparition du colorant dans la choroïde péripapillaire et la papille prélaminaire (temps moyen de 2,20 secondes versus 0,45 seconde) et entre le remplissage choroïdien et le remplissage papillaire (temps moyen de 1,02 seconde versus - 4,12 secondes). En revanche, il n'y avait pas de différence significative du temps d'apparition du colorant à la choroïde et du temps de remplissage choroïdien entre les deux groupes. Une proportion significativement plus grande de patients avec une NOIANA par rapport aux sujets sains a montré une apparition du colorant au niveau de la papille plus tardive (2 secondes ou plus) qu'au niveau de l'artère centrale de la rétine (59 % versus 23 %) et de la choroïde (51 % versus 26 %). Le remplissage papillaire était également plus tardif que le remplissage choroïdien (51 % versus 5 %) (Arnold et Hepler, 1994).

Dans ces études, le réseau capillaire papillaire superficiel dépendant de la circulation rétinienne a montré des aspects de remplissage variables (Arnold et Hepler, 1994 ; Arnold et al., 1996). Dans certains cas, le remplissage était massivement retardé, dans d'autres un remplissage et une hyperfluorescence précoce due à la dilatation de ce réseau rendait difficile l'évaluation du remplissage vasculaire de la couche prélaminaire sous-jacente. Il est démontré que cette dilatation vasculaire, souvent sectorielle, représente une réaction d'autorégulation vasculaire liée à l'hypoxie tissulaire, susceptible d'augmenter l'oxygénation tissulaire en réponse à l'ischémie — dénommée perfusion luxueuse (*luxury perfusion*) (Friedland et al., 1996). Il a été également observé que cette hyperhémie segmentaire ne concernait pas le réseau capillaire correspondant au déficit



Fig. 11-46 – *Neuropathie optique ischémique antérieure non artéritique*. Angiographie à la fluorescéine. **a.** Temps précoce. Notez l'hypofluorescence papillaire temporale sectorielle liée à un déficit de remplissage de la circulation prélaminaire de la papille. Un retard de remplissage choroïdien péripapillaire lui est associé. **b.** Temps tardif. Le secteur temporal de la papille optique reste toujours hypofluorescent, alors qu'il y a une fuite du colorant à partir de sa partie supérieure et inférieure.

du champ visuel mais, inversement, le réseau correspondant à la zone épargnée du champ visuel (fig. 11-47) ; cela indique que cette hyperfluorescence ne reflète pas une ischémie mais plutôt une dérivation du flux sanguin vers le tissu restant toujours viable et adjacent au tissu infarci (Friedland *et al.*, 1996).

Certains auteurs (Siatkowski *et al.*, 1993 ; Arnold et Hepler, 1994) ont trouvé qu'un retard de remplissage péripapillaire choroïdien segmentaire (plus de 5 secondes) n'apparaît pas constamment dans la NOIANA ; il survient seulement chez 46 % des cas de NOIANA, et des déficits segmentaires semblables sont plus fréquemment observés chez les sujets contrôles (58 %). De plus, il y avait une faible corrélation entre le remplissage papillaire et le remplissage choroïdien adjacent ; des zones de déficit de remplissage papillaire étaient souvent adjacentes à des segments choroïdiens qui se remplissaient normalement ou non. Cela implique que, dans la NOIANA, les vaisseaux concernés sont les branches paraoptiques des artères ciliaires courtes postérieures.

Hayreh a proposé que le concept de zone de partage des eaux de la choroïde (ou *zone watershed*) est un facteur majeur pour le développement de l'ischémie du nerf optique après avoir noté sa présence chez les patients avec une NOIANA (Hayreh, 2001a, 2001b). Lorsque la zone de partage des eaux — qui représente une zone de moindre perfusion située à la limite du territoire de distribution d'une ou de plusieurs artères terminales — concerne la papille optique, celle-ci est plus vulnérable à l'ischémie lors d'une dysrégulation vasculaire ou d'une diminution de la pression de perfusion des artères ciliaires postérieures latérales et médianes (Hayreh, 1990).

Cependant, d'autres auteurs ont rapporté, au moyen de l'angiographie à la fluorescéine et à l'ICG, qu'il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre la proportion de patients avec une NOIANA et les sujets contrôles quant au retard de remplissage choroïdien de la zone de partage des eaux verticale impliquant au moins une partie de la surface papillaire (Arnold et Hepler, 1994 ; Oto *et al.*, 2002). Ainsi, même si la localisation de la papille optique à la limite de la distribution des artères ciliaires postérieures peut prédisposer à l'ischémie en présence d'une diminution du flux sanguin dans ces artères, cela ne se vérifie pas systématiquement. Les observations à l'angiographie à la fluorescéine montrent plus constamment un flux déficitaire dans les branches paraoptiques qui se distribuent directement sur la papille prélaminaire plutôt qu'un phénomène *watershed*.

Comme pour la NOIAA, l'ICG n'offre pas d'avantage significatif par rapport à l'angiographie à la fluorescéine seule en termes de diagnostic et de prise en charge de la NOIANA. Les deux techniques démontrent aussi bien l'une que l'autre l'ischémie segmentaire papillaire. L'ICG peut montrer plus clairement l'étendue des zones de partage des eaux de la choroïde et permet une mesure plus précise du temps de remplissage choroïdien à l'intérieur de celles-ci, mais la diffusion du colorant à partir de la papille optique est nettement mieux visualisée à l'angiographie à la fluorescéine et peut ne pas apparaître du tout à l'ICG (Oto *et al.*, 2002). Finalement, l'angiographie à la fluorescéine peut parfois mettre en évidence une diffusion à partir de la macula, lorsqu'un œdème maculaire s'associe à la NOIANA (Tomsak et Zakov, 1998).

CONCLUSION

L'artérite à cellules géantes, avec ou sans NOIA associée, entraîne un déficit de perfusion choroïdien lié à l'occlusion des artères ciliaires postérieures. Le signe angiographique considéré comme étant le plus fiable — constamment retrouvé dans les études — est un retard du remplissage de la circulation choroïdienne depuis la première apparition du colorant au fond d'œil (5 secondes ou plus), pouvant parfois persister même après le remplissage complet des veines rétinienne.

L'angiographie en ICG permet de mieux visualiser ce déficit de perfusion mais n'apporte pas de renseignements supplémentaires par rapport à l'angiographie à la fluorescéine pour le diagnostic différentiel entre les deux formes de NOIA. Cette dernière permet également de mieux évaluer les signes angiographiques de NOIANA par rapport à l'angiographie en ICG et de mettre en évidence la diffusion du colorant à partir de l'œdème papillaire. Le signe angiographique le plus spécifique est un retard de perfusion de la circulation prélaminaire de la papille optique (5 secondes ou plus).

Ainsi, l'angiographie, par l'analyse des temps circulatoires choroïdiens, rétinien et papillaires, est un moyen utile et peu invasif pour l'examen de la NOIA en phase aiguë. La présence d'un retard de perfusion choroïdien doit faire suspecter la forme artéritique même en l'absence des signes cliniques et des paramètres biochimiques évocateurs de l'artérite à cellules géantes, et doit être considérée lors de la décision thérapeutique pour ces patients dont le pronostic visuel reste généralement réservé.

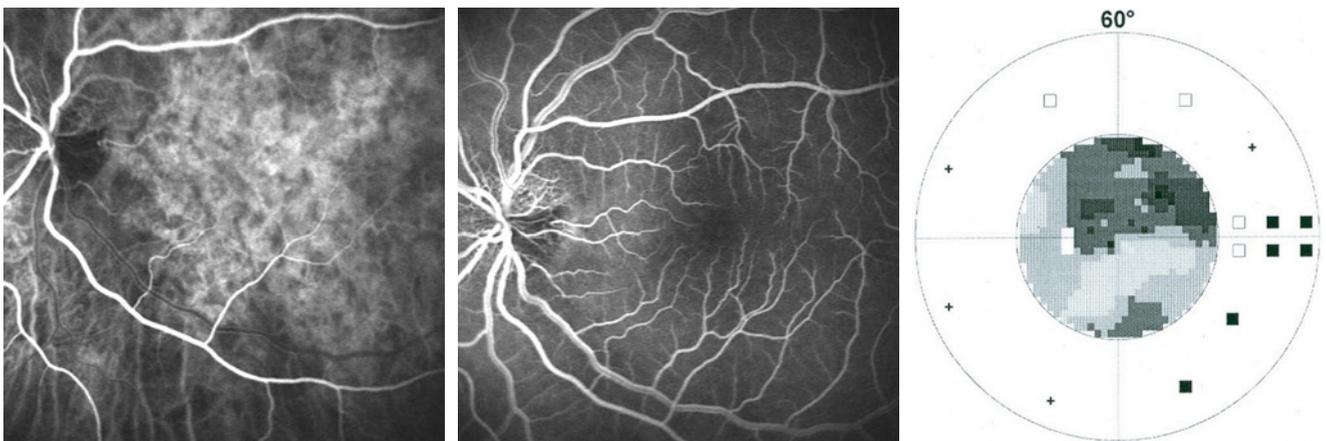


Fig. 11-47 – **Neuropathie optique ischémique antérieure non artéritique.** a. L'angiographie à l'ICG montre un déficit de remplissage de la partie inféro-temporale de la papille. Notez la présence d'une zone de partage des eaux traversant la papille. b. L'angiographie à la fluorescéine montre, d'une part, la dilatation vasculaire de la partie supérieure de la papille correspondant à la perfusion luxueuse et, d'autre part, l'ischémie de sa partie inféro-temporale. c. Le champ visuel droit montre un déficit supéro-nasal correspondant à la partie ischémique inféro-temporale de la papille. La zone épargnée du champ visuel correspond à la zone de perfusion luxueuse de la papille.

À RETENIR

- ✓ Le signe angiographique le plus constamment retrouvé dans la NOIAA est un retard de remplissage de la circulation choroïdienne.
- ✓ Dans le cas de l'artérite à cellules géantes, l'ischémie choroïdienne peut se manifester en association avec la NOIA ou être isolée. Une non-perfusion choroïdienne doit faire évoquer le diagnostic de l'artérite à cellules géantes.
- ✓ Il est important de réaliser l'examen angiographique aussi tôt que possible après l'apparition des symptômes cliniques car le temps de remplissage choroïdien peut retourner aux valeurs normales rapidement après le début de la NOIAA.
- ✓ Le signe angiographique le plus spécifique de la NOIANA est un retard de perfusion de la circulation prélaminaire de la papille optique. Un retard de remplissage péripapillaire choroïdien segmentaire n'apparaît pas constamment et, de plus, il existe une faible corrélation entre le remplissage papillaire et choroïdien adjacent.
- ✓ L'angiographie à l'ICG permet de mieux visualiser le déficit de perfusion choroïdien mais n'apporte pas de renseignements supplémentaires par rapport à l'angiographie à la fluorescéine pour le diagnostic différentiel entre la NOIA artéritique et non artéritique.

ÉVALUATION ANGIOGRAPHIQUE DU SEGMENT ANTÉRIEUR

G. Staurenghi, P. Ramolfo, S. Palmieri

TECHNIQUES

Angiographie à la fluorescéine

L'angiographie à la fluorescéine peut être utilisée afin de visualiser les structures vasculaires du segment antérieur et leurs altérations pathologiques ; deux instruments sont couramment utilisés : le rétinographe et l'ophtalmoscope à balayage laser (SLD).

Rétinographe

Le rétinographe réduit les problèmes des instruments antérieurs (image photographique prise à la lampe à fente modifiée) relatifs à l'intensité lumineuse, à la résolution de l'image, et permet la prise d'images en séquence rapide ainsi que l'enregistrement du temps de l'examen (Fetkenhour et Choromokos, 1978).

L'équipement consiste en un rétinographe dans lequel une lentille auxiliaire est insérée, afin de pouvoir visualiser correctement les structures du segment antérieur. Pour l'angiographie de l'angle irido-cornéen, un gonioscope devra être placé sur la cornée.

La vitesse d'exposition est de 2 à 3 images par seconde, pour une intensité du flash de 300 W par seconde pour la cornée, l'iris et l'angle irido-cornéen et de 75 W par seconde pour la conjonctive.

Ophtalmoscope à balayage laser

L'ophtalmoscope laser à balayage produit un faisceau laser monochromatique se déplaçant rapidement dans le sens horizontal et vertical sur une certaine surface. Il s'agit d'un système d'imagerie en lumière confocale, qui n'enregistrera que les lumières émises dans le plan désiré et sélectionné. Le signal est envoyé à l'ordinateur : chaque pixel correspond à un point donné de l'illumination. La résolution des images dépend dès lors des mouvements oculaires et de la taille du pixel.

La technique permet de minimiser la pseudo-fluorescence, de donner une meilleure profondeur de champ, et ainsi de meilleures images des surfaces courbes, comme par exemple la sclère (Ormerod *et al.*, 1990). La distance de travail est de 35 mm. Comme pour le rétinographe, une lentille convexe de 28 dioptries placée devant l'instrument et un gonioscope placé sur la cornée sont nécessaires pour l'angiographie du segment antérieur et de l'angle irido-cornéen.

L'irradiation sclérale est de 100 à 200 $\mu\text{W}/\text{cm}^2$; ce niveau d'irradiation est particulièrement confortable pour le patient, même avec une illumination continue durant plusieurs minutes.

Le faisceau laser est une lumière monochromatique avec une longueur d'onde de 488 nm. Un filtre de 520 nm est inséré dans l'optique de l'instrument et permet d'abolir la pseudo-fluorescence. L'obtention des images est de 6 à 30 images par seconde.

Quatre diodes émettant dans l'infrarouge sont incorporées dans l'instrument afin d'améliorer la capacité de fixation du patient et, de ce fait, de visualiser la région considérée.

La pupille ne doit pas être dilatée pour permettre la visualisation des structures de l'iris et du segment antérieur. En effet, la dilatation pupillaire — entraînant un déplacement du réseau vasculaire — empêche l'évaluation correcte de la distribution du réseau irien.

Par ailleurs, une forte pigmentation de l'iris réduit la qualité des images obtenues en raison de la présence élevée de mélanine. En effet, la mélanine absorbe la plupart des radiations produites par la molécule de fluorescéine excitée (Mapstone, 1971 ; D'Anna *et al.*, 1983).

Quelle dose de fluorescéine utiliser ?

La fluorescéine est une petite molécule de 376,3 Da. Elle possède un pic d'absorption de 488 nm et devient fluorescente à une longueur d'onde de 529 nm. La fluorescéine se lie par affinité ionique à l'albumine circulante, 20 % demeurant libres dans un état d'équilibre. En raison du poids moléculaire faible du colorant, d'un pourcentage élevé de la fraction non liée et de la petite taille de l'albumine, la fluorescéine diffuse inévitablement et librement à travers les capillaires conjonctivaux et épiscléraux ; ce phénomène constitue l'obstacle majeur au cours de l'angiographie du segment antérieur, se traduisant par une fuite précoce du colorant (Meyer et Watson, 1987 ; Meyer, 1988). De ce fait, en angiographie à la fluorescéine, de faibles doses de fluorescéine sont nécessaires, afin de maintenir la fraction non liée du colorant aussi basse que possible et de prévenir ainsi sa fuite excessive et l'obscurcissement de l'image (Meyer et Watson, 1987 ; Meyer, 1988).

En utilisant le rétinographe modifié, équipé d'une caméra vidéo à haute résolution, de meilleurs résultats ont été obtenus avec l'injection intraveineuse de 0,6 à 2,3 ml de fluorescéinate de sodium à 20 % (la concentration de 20 % n'est plus autorisée en France). La fluorescéine disparaîtra en l'espace de deux minutes de la circulation du segment antérieur (Meyer et Watson, 1987).

Différents colorants ont été étudiés (D'Anna *et al.*, 1983) : la piranine, la rodamine, le NK-1841 et le vert d'indocyanine (ICG). Parmi ces colorants, seules les utilisations du NK-1841 et de l'ICG

favorisent une amélioration de l'angiographie de l'iris, avec un pic d'absorption proche de l'infrarouge à 805 nm.

Angiographie au vert d'indocyanine

L'angiographie à l'ICG du segment antérieur apporte, comme pour le segment postérieur, des informations complémentaires à l'angiographie à la fluorescéine.

Pour cet examen, le rétinographe ou l'ophtalmoscope laser à balayage fournissent une lumière monochromatique d'une longueur d'onde de 790 nm. Le filtre barrière se situe à 805 nm. Comme pour la réalisation de l'angiographie à la fluorescéine, la pupille ne doit pas être dilatée, afin de permettre la visualisation des structures de l'iris et du segment antérieur. L'angiographie à l'ICG de l'iris fortement pigmenté ne permet pas d'obtenir une image de qualité satisfaisante.

Angiographie au vert d'indocyanine versus angiographie à la fluorescéine

La diffusion de fluorescéine de façon libre à travers les capillaires de la conjonctive et épiscléaux est l'obstacle majeur survenant au cours de l'angiographie du segment antérieur.

L'ICG est une molécule amphiphile, c'est-à-dire à la fois lipophile et hydrophile. Elle possède une taille deux fois plus élevée que la fluorescéine, approximativement 775 Da. En solution aqueuse, l'ICG forme des polymères et, dans les solutions salines, il forme des agrégats. C'est pourquoi, il est nécessaire de le dissoudre dans des solutions de glucose. L'ICG est un colorant dont le pic d'absorption est à 790-805 nm et il devient fluorescent à 825-835 nm.

Comme, dans l'infrarouge, seul 10 % de la lumière est absorbé, le colorant peut être visualisé même à travers une zone hémorragique, la mélanine, des exsudats, des pigments xanthophylles, etc. Ainsi, la fluorescence de l'ICG est perçue même à travers les structures de l'iris (Maruyama *et al.*, 1995).

L'albumine a longtemps été considérée comme étant le site de liaison et la molécule de transport de l'ICG dans le sang, cependant il a été démontré que l'ICG se lie en fait à de larges lipoprotéines (Nieuwenhuizen *et al.*, 2003). Ces protéines plasmatiques lient 98 % de l'ICG injecté dans le sang humain. Compte tenu de leur taille et de la très petite fraction d'ICG non lié dans le sang humain, l'ICG ne diffuse pas depuis des vaisseaux altérés comme la fluorescéine. En angiographie à l'ICG, le colorant diffuse à partir des choriocapillaires

fenestrés. Il a été constaté que l'ICG était visible à l'intérieur des vaisseaux du segment antérieur jusqu'à vingt-trois minutes après l'injection (Nieuwenhuizen *et al.*, 2003).

Afin d'obtenir toutes les informations disponibles de l'imagerie du segment antérieur, il est nécessaire d'effectuer à la fois l'angiographie à l'ICG et l'angiographie fluorescéinique.

TISSUS OCULAIRES NORMAUX

Sclère, épisclère et conjonctive

En angiographie à la fluorescéine

Pour les yeux sains, on observe les séquences de remplissage suivantes (Meyer et Watson, 1987) :

– Phase artérielle : les artères ciliaires perforantes se remplissent en premier lieu, suivies par le cercle épiscléral, le plexus marginal superficiel et les vaisseaux de la conjonctive ; l'apparition du colorant s'effectue dix-huit à dix-neuf secondes après l'injection (fig. 11-48a).

– Phase capillaire : les capillaires de la conjonctive proches du limbe se remplissent en premier. Les capillaires épiscléaux, situés au-dessous de la circulation conjonctivale prédominante, peuvent être difficilement visualisables. Tous les capillaires sont perfusés entre six et trente secondes après le premier passage.

– Phase veineuse : le remplissage des veines est rapide, entre quatre et dix secondes (fig. 11-48b). Les veinules centripètes drainent le plexus épiscléral, d'autres veinules accompagnent les boucles artérielles antérieures de la conjonctive et la circulation du tarse draine la conjonctive postérieure.

Le temps de transit artérioveineux ne diffère pas de manière significative de l'angiographie au vert d'indocyanine du segment antérieur normal (Guex-Crosier et Durig, 2003 ; Nieuwenhuizen *et al.*, 2003).

La circulation de la conjonctive s'effectue par un remplissage segmentaire. Dans l'œil normal, la fluorescéine peut être visualisée dans les vaisseaux durant plusieurs minutes, contrairement à l'ICG.

Les artères épisclérales, elles, se remplissent de façon précoce ; elles possèdent un flux pulsatile et elles sont tortueuses. Les capillaires de la conjonctive et les capillaires épiscléaux relâchent de la fluorescéine presque immédiatement, qui diffuse librement à travers les capillaires fenestrés. La présence de capillaires fenestrés

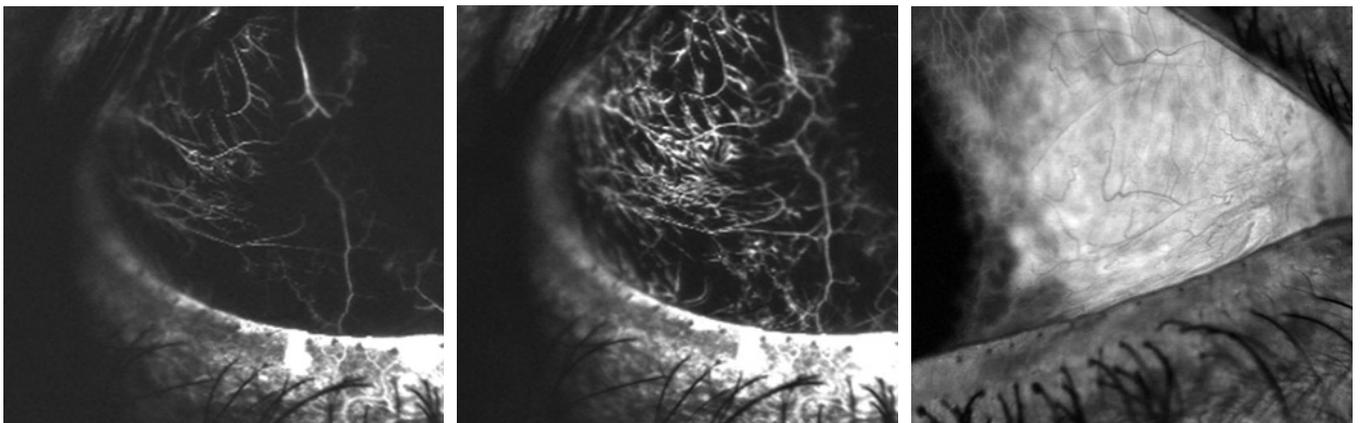


Fig. 11-48 – Angiographie à la fluorescéine de la sclère normale. a. Phase artérielle. b. Phase veineuse avec initiation d'une diffusion de la fluorescéine. c. Phase tardive. La diffusion de la fluorescéine provoque une image dans laquelle les vaisseaux sont des structures noires dans un champ blanc, dû à la présence du colorant à l'extérieur des vaisseaux.

a | b | c

et non fenestrés au niveau de la conjonctive et de l'épiscière est responsable d'un remplissage non uniforme (fig. 11-48c). En raison d'une fuite précoce du colorant, la majeure partie de l'information de l'angiographie à la fluorescéine est fournie par les temps de transit initiaux, raison pour laquelle il est important que les photographies du segment antérieur débutent avant l'apparition initiale du colorant (Meyer et Watson, 1987 ; Meyer, 1988 ; Guex-Crosier et Durig, 2003 ; Nieuwenhuizen et al., 2003).

La fuite rapide du colorant réduit la visualisation des couches profondes. Elle est objectivée entre quatre et dix secondes et demeure confinée aux capillaires de la conjonctive et de l'épiscière ; la paroi des artères et des veines en état physiologique ne présente pas de fuite. Les boucles vasculaires du limbe ne fuient pas, au moins durant les trente premières secondes (Guex-Crosier et Durig, 2003 ; Nieuwenhuizen et al., 2003).

En angiographie au vert d'indocyanine

La séquence de remplissage normale d'yeux sains est la même que pour l'angiographie à la fluorescéine (Guex-Crosier et Durig, 2003 ; Nieuwenhuizen et al., 2003). L'ICG apparaît tout d'abord environ trente secondes après l'injection et peut être visualisé dans les vaisseaux jusqu'à environ quinze minutes. Le temps de transit est de quatre secondes et ne diffère pas de façon significative de l'angiographie à la fluorescéine normale du segment antérieur (Guex-Crosier et Durig, 2003 ; Nieuwenhuizen et al., 2003).

De ce fait, la séquence de remplissage normale d'yeux sains est la suivante :

- Phase artérielle : l'artère ciliaire perforante se remplit tout d'abord suivie par le cercle épiscléral, le plexus marginal superficiel et les vaisseaux de la conjonctive ; la première apparition du colorant se situe environ dix-huit ou dix-neuf secondes après l'injection.

- Phase capillaire : les capillaires épiscléraux peuvent être difficilement discernables de la circulation conjonctivale plus prééminente ; les capillaires conjonctivaux proches du limbe se remplissent en premier. Tous les capillaires sont perfusés entre six à trente secondes après le premier passage.

- Phase veineuse : les veinules centripètes se drainent dans le plexus épiscléral, les autres veinules accompagnent les boucles artérielles antérieures de la conjonctive et la circulation tarsale

draine la conjonctive postérieure. Le remplissage des veines est rapide, en quatre à dix secondes (fig. 11-49).

La molécule de l'ICG ne fuit pas, même par des capillaires fenestrés, contrairement à la fluorescéine dont la fuite précoce masque les structures vasculaires sous-jacentes (fig. 11-50). Dans ce contexte, toute fuite de colorant visualisée à l'angiographie ICG du segment antérieur doit être prise comme un signe pathologique d'une activité inflammatoire ou vasculaire et indique la perte d'intégrité de la structure vasculaire et de la barrière hémato-oculaire (Guex-Crosier et Durig, 2003 ; Nieuwenhuizen et al., 2003).

Iris

Une pseudo-fluorescence préalable à l'injection peut être visualisée, provenant des paupières et du tissu péri-oculaire. Le cristallin montre une fluorescence variable, plus marquée chez les sujets âgés.

À l'angiographie à la fluorescéine, l'iris normal présente l'un des aspects suivants (Mapstone, 1971) :

- une absence de fluorescence : plus fréquente chez les patients jeunes n'ayant pas d'altérations du tissu stromal, mais aussi observée sur les iris bleus ;

- une fluorescence transitoire durant le premier transit du colorant ;

- une fluorescence des vaisseaux durant le premier passage du colorant, qui régresse par la suite, pour être suivie par une imprégnation perceptible des vaisseaux et du stroma irien.

La première partie du segment antérieur présentant une fluorescence est la caroncule. Une latence supérieure à huit secondes s'écoule avant la fluorescence des vaisseaux iriens. Le nombre de vaisseaux fluorescents augmente avec le temps ; toutefois, tous les vaisseaux ne présentent pas de fluorescence.

La fuite du colorant au niveau du bord pupillaire est minime et ne se produit pas durant le premier transit du colorant. Une fuite plus significative est plus communément observée chez les patients de plus de quarante ans. Les vaisseaux radiaires ou de la surface irienne ne présentent pas de fuite (fig. 11-51a) (Mapstone, 1971).

La fluorescence intravasculaire est secondaire au premier passage du colorant et est déterminée par :

- la présence des vaisseaux ;
- l'épaisseur et la pigmentation de la paroi vasculaire ;
- la pigmentation du stroma irien ;
- la concentration de la fluorescéine.

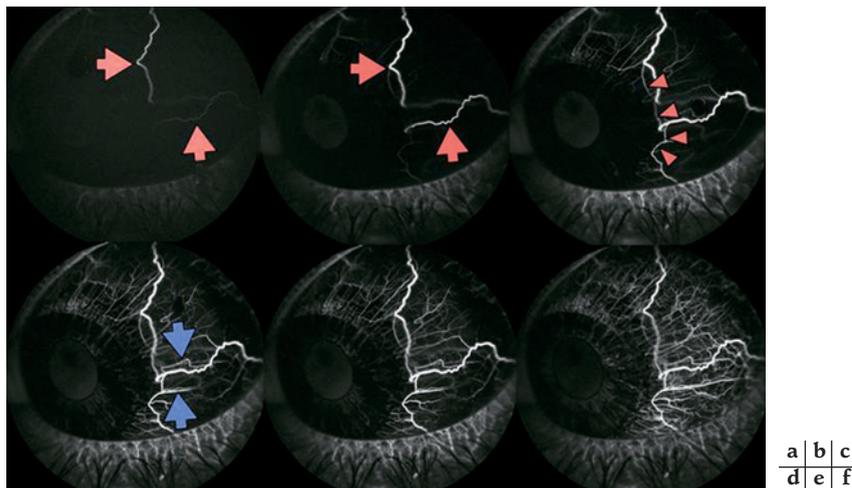


Fig. 11-49 – Angiographie à l'ICG. Vaisseaux de la sclère, de l'épiscière et de la conjonctive. a. et b. Artères ciliaires antérieures (flèches). c. Cercle épiscléral (flèches). d. Veinules épisclérales (flèches). e. et f. L'absence de diffusion de l'ICG permet l'évaluation aisée du réseau vasculaire épiscléral.

La fluorescence extravasculaire est liée à la localisation de fluorescéine dans la paroi du vaisseau et dans le stroma. Sa détection angiographique dépendra en outre de la perméabilité de l'endothélium et de la paroi vasculaire.

Il existe une combinaison à la fois de fluorescences intravasculaire et extravasculaire, de plus, dans les cas où la perméabilité de la barrière des cellules endothéliales est augmentée, comme c'est le cas dans les tissus enflammés, la fluorescence intravasculaire sera surpassée par une fuite rapide de la fluorescéine.

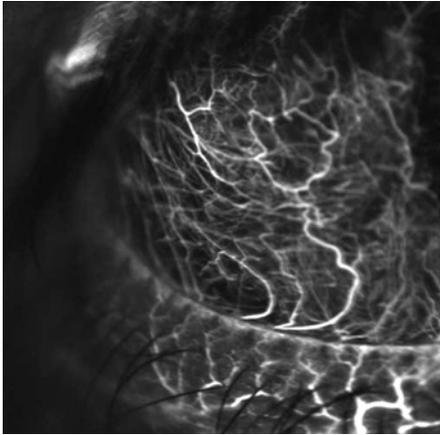


Fig. 11-50 – Angiographie à l'ICG. Sclère normale. Même aux phases tardives de l'angiographie à l'ICG, on n'observe pas de diffusion du colorant.

La diffusion de fluorescéine représente la différence essentielle entre un vaisseau irien normal et anormal.

Les vaisseaux iriens sont principalement invisibles, compte tenu de la présence de pigment de mélanine ; seuls quelques vaisseaux iriens avec une faible fluorescence sont détectés dans des zones où le stroma irien est atténué, comme au niveau des cryptes ou dans des régions externes à la collerette (zone ciliaire) (Mapstone, 1971).

La fluorescence de l'humeur aqueuse est minime. Nous pouvons mesurer la concentration aqueuse de la fluorescéine par photofluorométrie aqueuse : elle semble atteindre un pic une heure après l'injection intraveineuse, puis commence à se réduire rapidement. La concentration moyenne de fluorescéine aqueuse est de 135 ng/ml ; elle augmente de façon significative avec l'âge, sans réelle différence entre hommes et femmes. Elle reflète une augmentation de la perméabilité des vaisseaux sanguins de l'iris et du corps ciliaire à la fluorescéine, étant donné que la sécrétion de l'humeur aqueuse diminue avec l'âge.

L'angiographie irienne à l'ICG permet la visualisation du colorant en profondeur dans le tissu irien pigmenté. Le vert d'indocyanine apparaît dans les vaisseaux iriens dix-huit à vingt et une secondes après l'injection (Chan *et al.*, 2001). Le remplissage des artères iriennes est d'abord observé au niveau de l'iris périphérique, puis les artères radiaires sont perfusées en direction du bord pupillaire. Des shunts anastomotiques apparents relient les vaisseaux radiaires ensemble au niveau de la collerette de l'iris. Ces connexions latérales entre les vaisseaux radiaires forment le petit cercle artériel de l'iris. Les vaisseaux iriens radiaires diminuent en diamètre mais

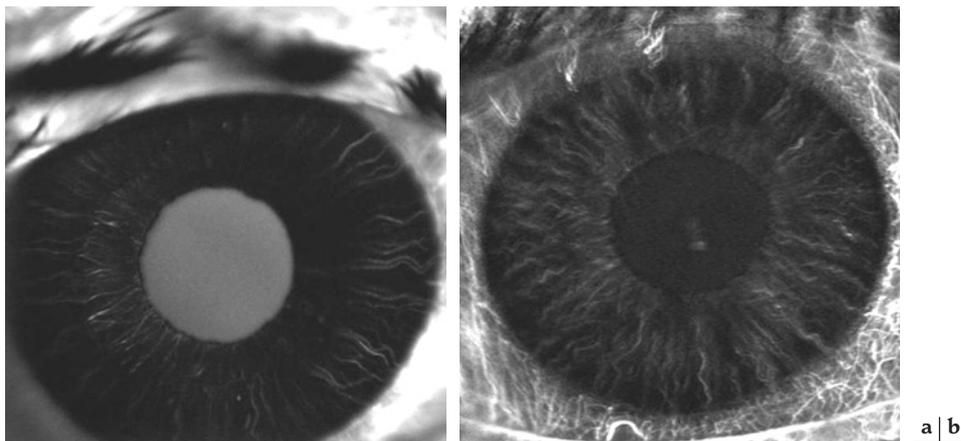


Fig. 11-51 – Angiographie irienne normale. a. Angiographie à la fluorescéine. b. Angiographie à l'ICG.

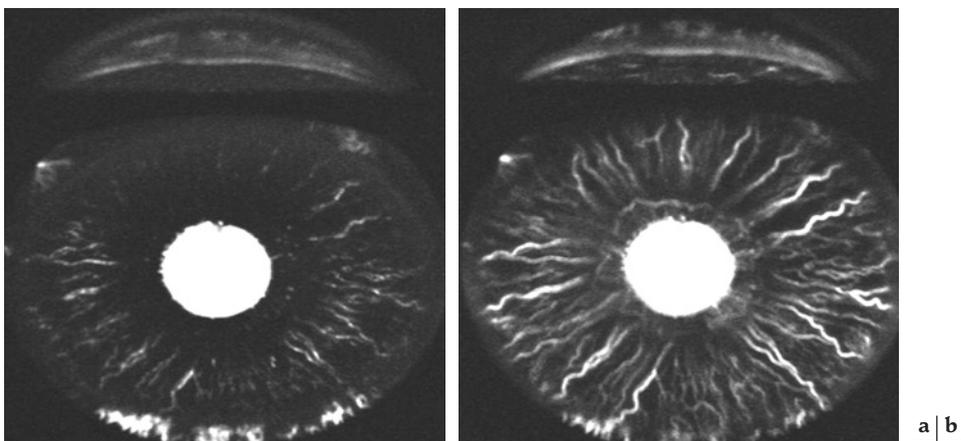


Fig. 11-52 – Angle irido-cornéen normal. a. Angiographie à la fluorescéine. b. Angiographie à l'ICG.

augmentent en nombre au niveau de la collerette (fig. 11-51b). Les veines de l'iris ne sont pas visibles, même à l'angiographie à l'ICG (Maruyama et al., 1995).

Angle irido-cornéen

La lentille de Koeppé est utilisée pour la réalisation de l'angiographie ; légère, elle présente une compression minimale de l'œil du patient et n'implique qu'un faible inconfort (Kimura, 1980). L'emploi d'un ophtalmoscope laser à balayage modifié avec utilisation d'une lentille trois miroirs, a été également recommandé (Maruyama et al., 1995).

En angiographie à la fluorescéine, dix à trente secondes après l'injection, il est possible de visualiser les vaisseaux péri-imbriques profonds ; quelques secondes plus tard, il se produit une fuite de fluorescéine dans l'angle irido-cornéen — comme observé dans la

sclère et l'épislère — qui masque ces structures (Kimura, 1980). La bande du corps ciliaire et l'iris périphérique ne présentent jamais de fluorescence (fig. 11-52a). Dans la chambre antérieure, il n'existe pas de fuite de fluorescéine à partir de l'angle durant au moins cinq minutes.

En angiographie à l'ICG, il est possible d'obtenir une meilleure visualisation des vaisseaux compte tenu du contraste et de l'absence de fuite de colorant. Dix à trente secondes après l'injection dans la veine antécubitale, les vaisseaux profonds péri-imbriques sont visibles à la surface antérieure de la racine de l'iris (fig. 11-52b). Par compression du globe oculaire avec le gonioscope, une bande fluorescente apparaît au niveau du canal de Schlemm, en raison d'un reflux du colorant vers sa direction (Maruyama et al., 1995).

L'absence de fuite du colorant évite, au niveau de l'angle, la manifestation d'aspects angiographiques trompeurs (Maruyama et al., 1995).

À RETENIR

- ✓ L'angiographie à la fluorescéine peut être utilisée afin de visualiser les structures vasculaires du segment antérieur et leurs altérations pathologiques.
- ✓ La fluorescéine diffuse inévitablement et librement à travers les capillaires conjonctivaux et épiscléraux ; ce phénomène constitue l'obstacle majeur au cours de l'angiographie du segment antérieur. Des doses de 0,6-2,3 mL de fluorescéinate de sodium 20 % sont nécessaires pour obtenir de bons résultats.
- ✓ Le vert d'indocyanine demeure visible à l'intérieur des vaisseaux du segment antérieur suffisamment longtemps pour analyser les réseaux vasculaires de la sclère, de la conjonctive, de l'iris et de l'angle irido-cornéen.
- ✓ Toute fuite de colorant visualisée à l'angiographie au vert d'indocyanine du segment antérieur doit être considérée comme un signe pathologique qui indique la perte d'intégrité de la structure vasculaire et de la barrière hémato-oculaire.

ASPECTS ANGIOGRAPHIQUES DES ATTEINTES VASCULAIRES

E. Mendrinou, C. J. Pournaras

La technique et l'interprétation de l'angiographie normale étant décrites dans la section précédente, l'objectif ici est de présenter les grandes lignes d'interprétation de la fluorescence anormale, avec une attention particulière aux pathologies vasculaires de la rétine et la choroïde. Il est primordial de noter que les temps précoces sont aussi importants que les temps tardifs lors de l'évaluation angiographique des atteintes vasculaires et qu'ils fournissent des informations essentielles sur le remplissage de la choroïde et de l'arbre vasculaire rétinien. Ils permettent de visualiser les réseaux vasculaires anormaux, tels que les néovaisseaux, les anastomoses rétinoréiniennes ou rétinochoroïdiennes, les télangiectasies et les vaisseaux collatéraux, pour en citer quelques-uns.

La première étape dans l'interprétation angiographique des pathologies vasculaires est de déterminer les zones de fluorescence anormale, s'il s'agit d'une hypofluorescence ou d'une hyperfluorescence, puis d'identifier son origine.

HYPOFLUORESCENCES

Il existe deux causes d'hypofluorescence, l'une par effet masque et l'autre par déficit de remplissage vasculaire (Schatz et al., 1978b).

Hypofluorescence par effet masque

Il s'agit d'une diminution ou de l'absence de la fluorescence rétinienne et/ou choroïdienne normale en raison d'une barrière

située devant la circulation rétinienne et/ou choroïdienne. La corrélation doit être faite avec la biomicroscopie du fond d'œil ; si un matériel est visible et correspond à la zone d'hypofluorescence, il s'agit d'un effet masque. La cause la plus fréquente est l'hémorragie mais les exsudats lipidiques et cotonneux, les pigments, la fibrose, les matériels inflammatoires ou le liquide séreux peuvent aussi masquer la fluorescence normale. Leur localisation anatomique peut être déterminée par les vaisseaux de la rétine qui sont masqués et par la fluorescence des vaisseaux qui ne sont pas masqués.

Une hémorragie située en dessous de la membrane limitante interne bloque la fluorescence de tous les vaisseaux de la rétine ainsi que celle de la choroïde (fig. 11-53a). Une hémorragie dans la couche des fibres nerveuses, souvent en flammèche, masque les petits vaisseaux rétinien des couches profondes de la rétine et seulement partiellement les vaisseaux de grand calibre de la couche de fibres nerveuses (fig. 11-53b). Lorsque l'hémorragie est localisée en dessous de la couche nucléaire interne, la fluorescence rétinienne est visible, quoique diminuée, alors que la fluorescence choroïdienne est masquée.

Une hémorragie sous-rétinienne bloque la fluorescence de la choroïde sans affecter la fluorescence normale de la rétine (fig. 11-53c).

Le tableau 11-IV résume les diverses causes possibles d'hypofluorescence par effet masque.

Hypofluorescence par déficit de remplissage

Un déficit de remplissage vasculaire serait la conséquence d'une obstruction ou d'une absence de réseau vasculaire. Lorsque l'obstruction vasculaire est complète, l'hypofluorescence est totale et persiste durant tout l'examen. Lorsqu'elle est partielle, le remplissage vasculaire est retardé ou diminue par rapport aux zones

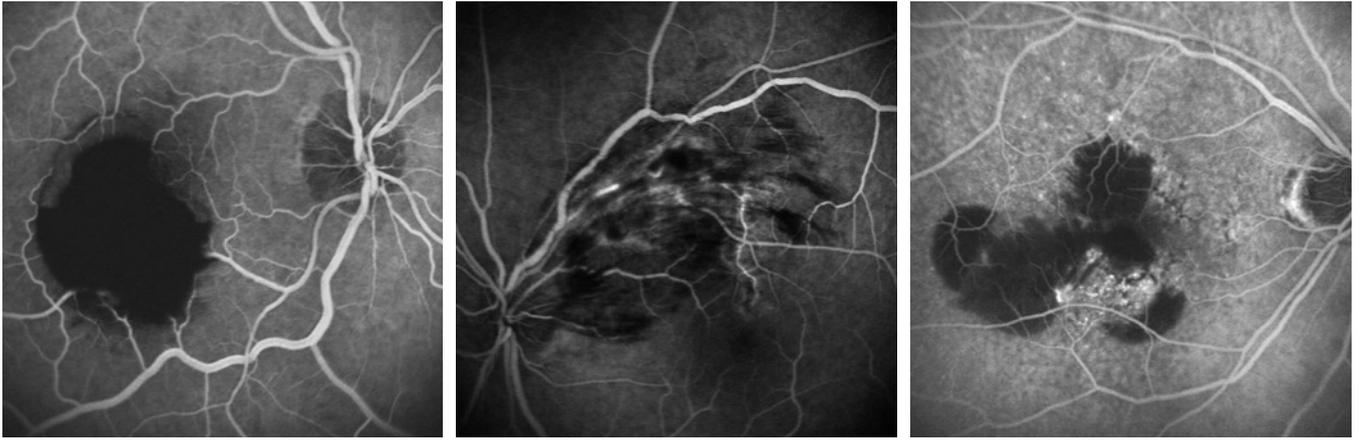


Fig. 11-53 – **Hypofluorescence par effet masque.** **a.** Hémorragie prérétinienne sur macroanévrisme masquant à la fois la fluorescence des vaisseaux rétiniens et celle de la choroïde. **b.** Hémorragies en flammèches, dans une occlusion de branche veineuse, masquant les petits vaisseaux rétiniens des couches profondes de la rétine et seulement partiellement les vaisseaux de grand calibre de la couche de fibres nerveuses. **c.** Hémorragie sous-rétinienne compliquant une DMLA exsudative. Effet masque de la fluorescence choroïdienne alors que les vaisseaux rétiniens ont une fluorescence normale. a | b | c

avoisinentes qui se remplissent normalement. Dans ces cas, l'hypofluorescence est présente lors des phases précoces de l'examen et ne persiste pas aux phases tardives ; un certain remplissage vasculaire, même réduit ou retardé, apparaît.

Circulation rétinienne

Si un déficit de remplissage de la circulation rétinienne survient, il faudra considérer si ce déficit est la conséquence de l'obstruction d'une artère, d'une veine, du lit capillaire ou s'il s'agit d'une combinaison de divers réseaux vasculaires. L'angiographie à la fluorescéine étant un examen dynamique, cette distinction est facile à faire. De plus, elle permet de mettre en évidence les irrégularités même minimales du flux vasculaire et les réponses secondaires ou compensatrices d'une obstruction vasculaire.

Dans l'occlusion de l'artère centrale de la rétine, le remplissage de l'arbre vasculaire rétinien est souvent massivement retardé voire absent, du moins pendant la phase aiguë. Dans l'occlusion d'une branche de la rétine, le remplissage du lit capillaire dépendant du territoire de distribution de la branche artérielle rétinienne est retardé ou absent. Il existe également un retard du flux laminaire de la veine drainant ce territoire, contrastant avec le remplissage

normal des vaisseaux rétiniens non concernés par l'obstruction. Les branches artérielles occluses peuvent démontrer un remplissage rétrograde à partir du lit capillaire situé entre l'artère occluse et une artère adjacente qui se remplit normalement (fig. 11-54).

Dans les occlusions veineuses, l'apparition du colorant dans les veines concernées est retardée et elles restent hypofluorescentes, du fait que le temps artérioveineux est très prolongé.

L'angiographie à la fluorescéine permet, dans tous ces cas, d'étudier le temps artériel et les temps veineux prolongés de degré variable dans les occlusions vasculaires de la rétine (fig. 11-55). Leur association avec un remplissage choroïdien retardé ou inhomogène signe une atteinte concomitante de la circulation rétinienne et choroïdienne et doit faire rechercher une pathologie localisée au niveau de plus gros troncs artériels, tels que l'artère ophtalmique ou les carotides. L'observation d'une « tête d'attaque » (*leading edge*) du colorant dans une artère de la rétine est un signe de syndrome d'ischémie oculaire (fig. 11-56). Les veines se remplissent lentement et montrent leur fluorescence maximale quand la fluorescence des artères a largement diminué.

Une cause fréquente d'hypofluorescence par déficit de remplissage vasculaire au niveau du pôle postérieur et de la périphérie

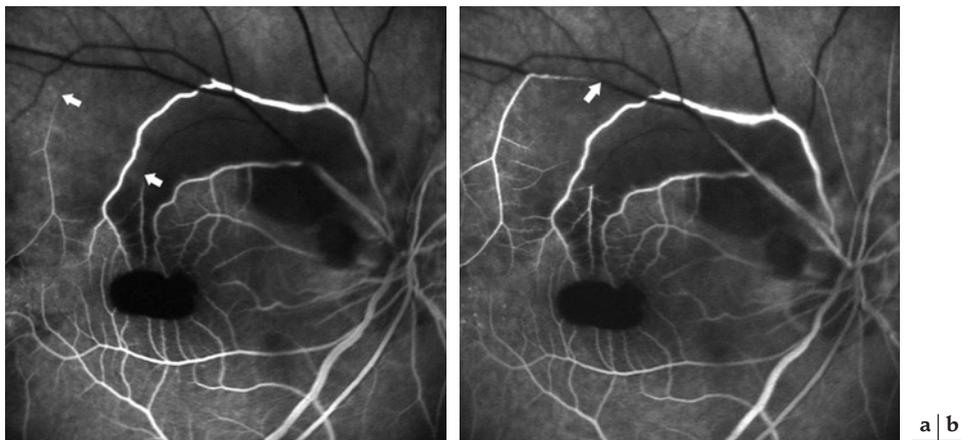


Fig. 11-54 – **Occlusion de la branche supérieure de l'artère centrale de la rétine.** **a.** Hypofluorescence de la rétine supérieure par déficit de remplissage vasculaire. **b.** Notez le remplissage rétrograde de la branche artérielle supérieure (flèches). a | b

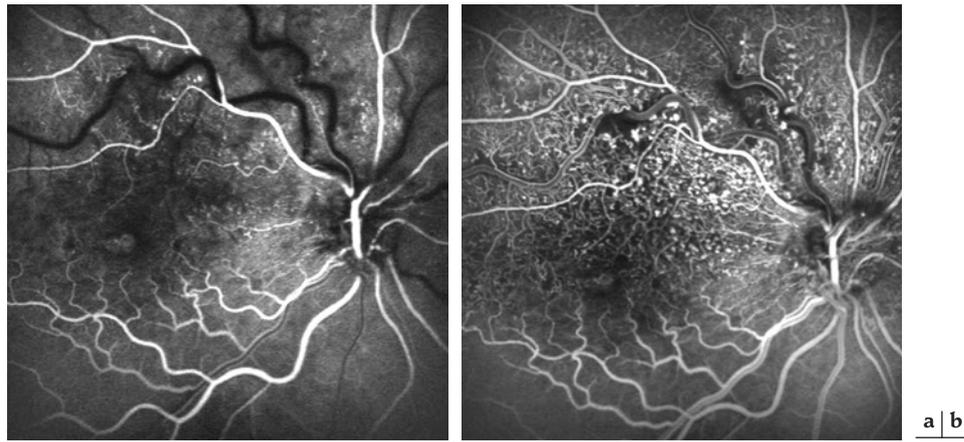


Fig. 11-55 – Occlusion de la veine hémicentrale de rétine. **a.** La veine occluse est dilatée et tortueuse. Il existe un retard du retour veineux par rapport aux veines inférieures de la rétine. **b.** Alors que le remplissage de veines inférieures est presque complet, le remplissage de la veine occluse commence seulement (stade du flux laminaire). Notez également la dilatation marquée de tout le réseau capillaire du territoire affecté.

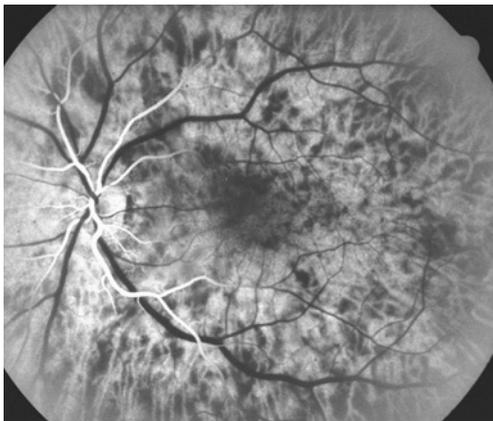


Fig. 11-56 – Syndrome d'ischémie oculaire sur occlusion carotidienne. Image d'angiographie à la fluorescéine à 35 secondes. Notez le « bord d'attaque » caractéristique du colorant dans les artères de la rétine et l'hypofluorescence de fond correspondant à un remplissage incomplet de la choriocapillaire.



Fig. 11-57 – Hypofluorescence par déficit de remplissage vasculaire dans le cadre d'une rétinopathie diabétique non proliférante sévère. Notez les nombreuses zones de la non-perfusion capillaire au niveau du pôle postérieur et de la périphérie rétinienne.

rétinienne est la non-perfusion du lit capillaire (fig. 11-57). La maculopathie diabétique est la cause la plus fréquente de non-perfusion capillaire, qui apparaît comme des zones hypofluorescentes aux temps précoces de l'angiographie pouvant être entourées d'hyperfluorescence aux temps tardifs, du fait d'une perméabilité anormale du réseau capillaire adjacent. Les occlusions veineuses et la drépanocytose représentent d'autres causes fréquentes d'occlusion capillaire.

Circulation choroïdienne

Le déficit de remplissage peut également affecter la choroïde et des zones d'hypofluorescence choroïdiennes peuvent alors apparaître (fig. 11-57). La distribution et la morphologie de ces hypofluorescences varient en fonction de la couche vasculaire de la choroïde qui est concernée par le processus obstructif.

S'il y a une perte de la choriocapillaire alors que les gros vaisseaux choroïdiens sont présents, les vaisseaux choroïdiens et rétiniens démontrent une fluorescence normale, mais des zones hypofluorescentes vont apparaître entre eux en raison de la perte de la fluorescence diffuse de fond provenant de la choriocapillaire.

Lorsque la vasculature choroïdienne ne se remplit pas suite à une occlusion des gros vaisseaux de la choroïde vasculaire, l'hypofluorescence apparaît aux temps précoces de l'examen et peut persister aux temps tardifs quoiqu'une certaine extravasation du colorant se produise à partir de la choriocapillaire adjacente et s'étende vers la zone occluse. Si cette extravasation est suffisante, la sclère s'imprègne tardivement et montre, par conséquent, une fluorescence. Si la région occluse est assez étendue et que l'extravasation est minimale, l'hypofluorescence persiste pendant toute la durée de l'examen. Le plus souvent, il existe un retard de remplissage de la choroïde et il est possible d'observer plus longtemps des zones de partage des eaux et le remplissage inhomogène par ailleurs normal de la choriocapillaire. Plus rarement, une hypofluorescence triangulaire, dont la base est orientée vers la périphérie peut apparaître : elle correspond à l'occlusion d'une artère ciliaire courte postérieure.

Une autre cause majeure d'hypofluorescence choroïdienne est l'absence de tissu vasculaire choroïdien qui survient dans des

conditions congénitales, héréditaires, dégénératives ou suite à un traitement thermique. La caractéristique différentielle majeure avec les hypofluorescences choroïdiennes par occlusion vasculaire est la visibilité de la sclère. Dans les pathologies occlusives, le tissu choroïdien est présent mais non perfusé et, par conséquent, la sclère n'est pas directement visible, alors que, lorsqu'il est absent, la sclère est directement visible en dessous de la rétine.

Le tableau 11-V résume les diverses causes possibles d'hypofluorescence par déficit de remplissage vasculaire.

HYPERFLUORESCENCES

Schématiquement, peuvent être distinguées quatre causes possibles d'hyperfluorescence (Schatz *et al.*, 1978c) :

- avant l'injection du colorant : autofluorescence et pseudo-fluorescence ;
- par transmission-effet fenêtre au niveau de l'épithélium pigmentaire ;
- hyperfluorescence liée à la présence des vaisseaux anormaux ;
- par extravasation-fuite du colorant avec diffusion et imprégnation des tissus (*staining*) ou accumulation dans un espace anatomique bien délimité (*pooling*).

Les diverses causes possibles sont résumées au tableau 11-VI. Seules les hyperfluorescences résultant des atteintes vasculaires seront développées.

Hyperfluorescences précoces

Circulation rétinienne

Les vaisseaux rétiniens anormaux sont bien visualisés par l'angiographie à la fluorescéine. Les altérations microvasculaires qui les accompagnent et qui ne peuvent pas être évaluées de manière adéquate en biomicroscopie, sont bien définies et clairement distinguées en angiographie à la fluorescéine (fig. 11-58). Toutes ces altérations sont mieux visualisées aux temps précoces de l'examen avant l'extravasation du colorant (Schatz *et al.*, 1978d).

Tortuosité et dilatation vasculaire. — La tortuosité et la dilatation vasculaire accompagnent régulièrement les pathologies vasculaires occlusives de la rétine, particulièrement la rétinopathie diabétique, les occlusions veineuses et les syndromes d'hyperviscosité. Ces modifications de l'épaisseur et de la longueur des vaisseaux ainsi que l'aspect moniliforme des veines et les irrégularités du calibre vasculaire sont mieux délimités en angiographie à la fluorescéine.

Shunts artérioveineux. — Ils apparaissent dans les hamartomes vasculaires de la rétine, tels que dans la maladie de von Hippel-Lindau. Il est intéressant d'étudier ces anastomoses vasculaires au moyen de l'angiographie à la fluorescéine ; le flux sanguin est habituellement plus rapide à travers les shunts qu'il ne l'est dans les vaisseaux normaux et le colorant arrive dans le segment veineux du shunt avant d'atteindre le lit capillaire de la rétine normale.

Tableau 11-IV

Diagnostic différentiel des lésions hypofluorescentes à l'angiographie à la fluorescéine par effet masque.

| | | |
|---|---|--|
| Blocage de la fluorescence rétinienne | Matériel au niveau de segment antérieur | |
| | Matériel au niveau du vitré | Hémorragie (intra- ou rétro-hyaloidienne) Hyalose astéroïde Débris inflammatoires Corps étranger Synchisis scintillant |
| | Matériel au niveau de la rétine interne et la papille | Hémorragie (en dessous de la membrane limitante interne ou au niveau de la couche des fibres nerveuses) Fibrose Inflammation Œdème des fibres nerveuses Fibres nerveuses myélinisées Rétinoschisis lié à l'X Mélanocytome |
| Blocage de la fluorescence choroïdienne | Matériel rétinien profond | |
| | | Liquide Exsudats lipidiques Hémorragie Pigment (mélanine, lipofuscine, xanthophylle) |
| | Matériel sous-rétinien | Exsudats lipidiques Fibrose Liquide (décollement de la rétine sensorielle, décollement de l'épithélium pigmentaire) Matériel inflammatoire (choroïdite, épithéliopathie pigmentaire placoïde postérieure aiguë multifocale, choroïdopathie serpigineuse...) Hémorragie (en dessous de la rétine sensorielle ou de l'épithélium pigmentaire : pathologie vasculaire rétinienne, néovascularisation sous-rétinienne, rupture choroïdienne, tumeur choroïdienne...) Pigment (lipofuscine, mélanine, hypertrophie et hyperplasie de l'épithélium pigmentaire) Autres (dystrophie vitelliforme, fundus flavimaculatus, fundus albipunctatus...) |

Tableau 11-V

Diagnostic différentiel des lésions hypofluorescentes à l'angiographie à la fluorescéine par déficit de remplissage vasculaire.

| | | |
|--|---|--|
| Au niveau de la rétine | Artères et veines de grand calibre | Hypertension Diabète Sténose carotidienne Occlusions vasculaires Vascularites etc. |
| | Lit capillaire | Maculopathie diabétique Rétinopathie radique Rétinopathie hypertensive Syndrome d'ischémie oculaire Syndromes d'hyperviscosité Drépanocytose Dyscrasies sanguines Collagénoses Maladies inflammatoires Rétinopathie de la prématurité etc. |
| Au niveau de la choroïde | Physiologique (remplissage irrégulier de la choriocapillaire) | |
| | Occlusion de la circulation ciliaire postérieure | Hypertension Artérite à cellules géantes Collagénoses Diabète Syphilis Embolisation etc. |
| Absence de tissu vasculaire choroïdien | Congénitale (colobome) | |
| | Héréditaire | Atrophie aréolaire centrale Choroidéramie Atrophie gyrée Rétinite pigmentaire Maladie de Stargardt, etc. |
| | Dégénérative | Dégénérescence maculaire Myopie Atrophie secondaire : trauma, inflammation, décollement chronique de la rétine sensorielle ou de l'épithélium pigmentaire, etc. |
| | Thermique | Photocoagulation Cryothérapie Diathermie |

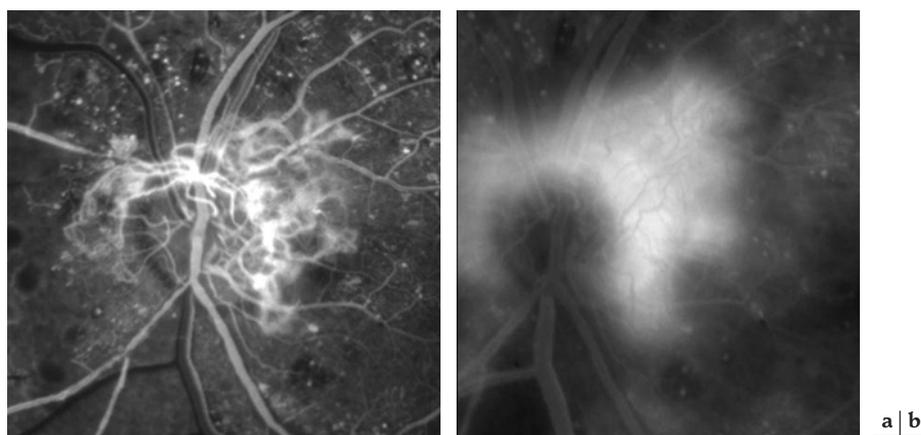


Fig. 11-58 – Néovaisseaux prépapillaires dans une rétinopathie diabétique proliférante. **a.** Hyperfluorescence précoce des néovaisseaux qui apparaissent bien délimités par l'angiographie. **b.** Hyperfluorescence tardive. Extravasation du colorant dans la cavité vitrénne aux temps tardifs de l'examen. Les néovaisseaux vides de colorant sont maintenant hypo fluorescents.

Collatérales. — Ce sont des communications vasculaires provenant du lit capillaire. Différents types de collatérales peuvent se développer en réponse à une occlusion vasculaire spécifique. L'angiographie à la fluorescéine démontre que les collatérales qui se développent dans les suites d'une occlusion veineuse sont aussi de type veineux et drainent le territoire affecté (fig. 11-59). Des collatérales veineuses peuvent aussi se développer entre la circulation rétinienne et ciliaire suite à une occlusion de la veine centrale de la rétine. Les collatérales opticociliaires peuvent aussi être un signe de méningiome du nerf optique. Ces collatérales peuvent parfois être le seul signe d'une occlusion ancienne veineuse. Contrairement aux néovaisseaux rétiens, elles ne présentent pas de diffusion de fluorescéine. Des collatérales artérioveineuses peuvent apparaître après occlusion du lit capillaire ; c'est le cas des anomalies microvasculaires intrarétiniennes (AMIR) dans la rétinopathie diabétique non proliférante sévère ou proliférante (fig. 11-60). Ainsi, la fonction et les caractéristiques des divers types de collatérales sont directement apparentes à l'angiographie à la fluorescéine.

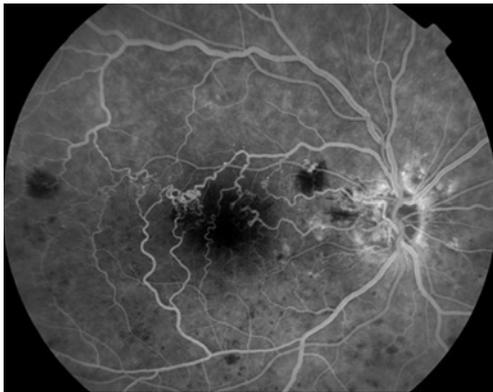


Fig. 11-59 – **Collatérales veineuses dans une occlusion veineuse.** La veine temporale supérieure est dilatée et reçoit de nombreuses collatérales de la veine temporale inférieure. Notez le rétrécissement artériel généralisé et les croisements artérioveineux supérieurs, signes de rétinopathie hypertensive. Hypofluorescence par effet masque liée aux hémorragies.

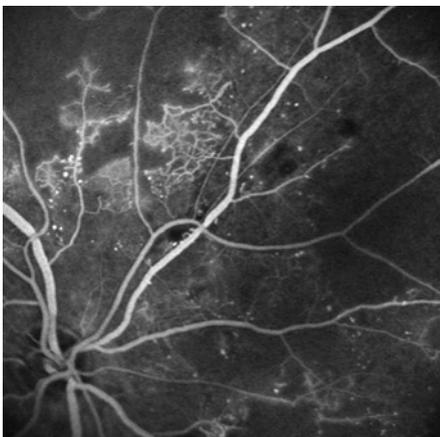


Fig. 11-60 – **Anomalies microvasculaires intrarétiniennes (AMIR) dans une rétinopathie diabétique non proliférante sévère.** Même cas que celui de la fig. 11-57. Contrairement aux néovaisseaux, les AMIR ne provoquent pas de fuite du colorant. Elles signent une ischémie rétinienne sévère, comme c'est le cas ici où elles sont associées à des zones hypofluorescentes de non-perfusion capillaire. Elles sont plus facilement identifiées à l'angiographie qu'à la biomicroscopie du fond d'œil.

Autres hyperfluorescences rétinienne précoces. — Les autres causes responsables d'une hyperfluorescence rétinienne précoce à l'angiographie à la fluorescéine sont les micro- et macroanévrismes, les télangiectasies, les néovaisseaux prérétiniens et les vaisseaux tumoraux. L'angiographie à la fluorescéine permet de visualiser clairement chacune de ces altérations morphologiques de la vasculature rétinienne reflétant un processus pathologique spécifique et contribue à la compréhension de la pathophysiologie de maladies vasculaires de la rétine et aide le clinicien à poser un diagnostic précis.

Circulation choroïdienne

Les vaisseaux choroïdiens anormaux, masqués souvent par l'épithélium pigmentaire, sont plus difficiles à évaluer au moyen de l'angiographie à la fluorescéine. Néanmoins, l'angiographie à la fluorescéine fournit des informations intéressantes qui sont complémentaires à celles qu'on obtient avec l'angiographie à l'ICG.

Néovascularisation. — Les néovaisseaux pré-épithéliaux visibles montrent une hyperfluorescence précoce en forme de lacis bien délimité. Parfois, les néovaisseaux ne peuvent pas être distingués clairement lorsqu'ils sont localisés en dessous de l'épithélium pigmentaire. Les néovaisseaux choroïdiens peuvent apparaître dans le cadre de la DMLA, de haute myopie, de pseudohistoplasiose et de pathologie inflammatoire, des stries angioïdes, de rupture choroïdienne traumatique, des drusen papillaires, après photocoagulation et dans certaines maladies hérédodégénératives, ou peuvent encore être idiopathiques.

Anastomoses chorio-rétiniennes. — Elles peuvent survenir lors des formes avancées de DMLA au stade de cicatrice disciforme ou apparaître précocement dans son évolution (prolifération angiomatueuse rétinienne) ou encore survenir dans le cadre des maladies inflammatoires comme la toxoplasmose et après photocoagulation ou radiothérapie. L'association des vidéoangiographies à la fluorescéine et à l'ICG permet une analyse dynamique du flux à travers l'anastomose et la localisation précise de ses différents composants en dessous ou au-dessus de l'épithélium pigmentaire (fig. 11-61).

Réseau vasculaire tumoral

Les vaisseaux tumoraux démontrent également une hyperfluorescence précoce. La visualisation de ces vaisseaux dépend de leur taille et leur localisation, de l'état de l'épithélium pigmentaire, et de la présence de pigment, d'hémorragies ou de cellules tumorales situés devant ces vaisseaux. Les tumeurs choroïdiennes qui manifestent une hyperfluorescence vasculaire précoce sont l'hémangiome, le mélanome et certaines tumeurs métastatiques.

En résumé, l'hyperfluorescence précoce est d'origine vasculaire. Anormale, elle est le résultat de la présence des vaisseaux anormaux. Schématiquement, ces vaisseaux anormaux peuvent être des néovaisseaux de la rétine et/ou de la choroïde, des anastomoses rétinocoroïdiennes, des vaisseaux tumoraux ou des anomalies du réseau capillaire telles que les shunts artérioveineux, les collatérales, les microanévrismes et les télangiectasies.

Hyperfluorescences tardives

Circulation rétinienne

Aux temps tardifs de l'examen, les vaisseaux rétiens normaux ne contiennent plus de colorant. Toute hyperfluorescence tardive indique la présence de colorant extravasculaire. À l'exception de celles liées à l'imprégnation des bords papillaires, de la lame criblée, et de la sclère lorsque l'épithélium pigmentaire est absent ou peu

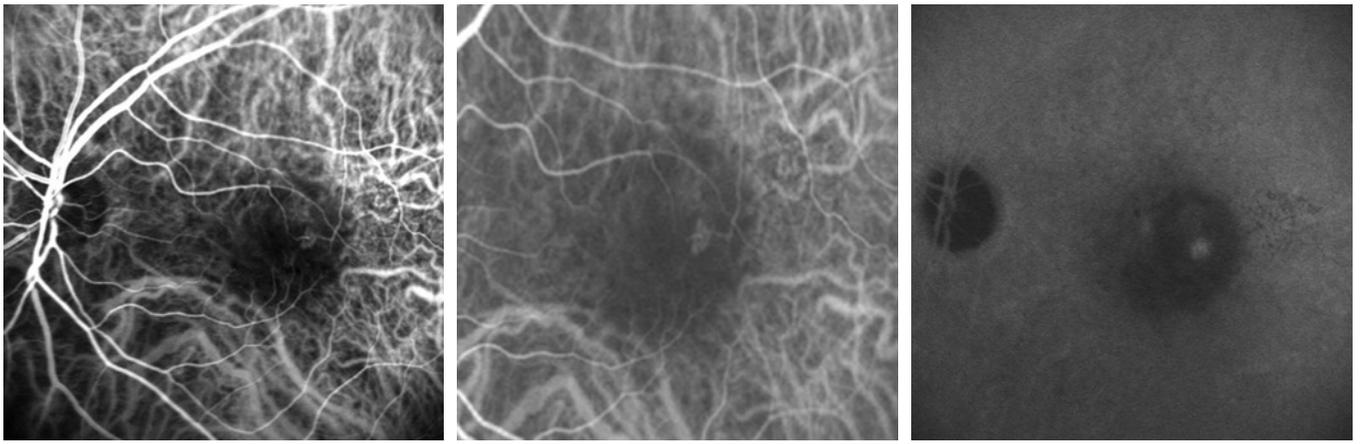


Fig. 11-61 – *Anastomose rétino-rétinienne dans le cadre d'une prolifération angiomateuse rétinienne (RAP stade 2).* a | b | c
 a. et b. Les séquences précoces à l'angiographie à l'ICG, permettant une analyse dynamique du flux, montrent les vaisseaux rétiniens s'anastomosant pour former un plexus intrarétinien. c. Ces caractéristiques de la lésion vasculaire ne peuvent pas être identifiées aux temps tardifs de l'examen qui prend l'aspect d'une hyperfluorescence focale (« hot spot ») au sein d'un décollement de l'épithélium pigmentaire qui apparaît hypofluorescent.

pigmenté, toute autre hyperfluorescence tardive est anormale et signe une rupture des barrières hémato-rétiniennes interne et/ou externe (Schatz et al., 1978e).

Pooling dans l'œdème cystoïde. — Au niveau de la rétine, le colorant extracellulaire peut s'accumuler dans des espaces cystoïdes intrarétiniennes et, ainsi, l'image angiographique de l'œdème cystoïde (*pooling*) apparaît. Au niveau de la macula, il prend une configuration stellaire, tandis qu'en dehors de la zone maculaire il prend un aspect en « nid-d'abeilles » (fig. 11-62). L'œdème maculaire diabétique, celui des occlusions veineuses, des pars planites et des certaines chorioretinites, telles que la chorioretinite de type *birdshot*, sont de type cystoïde. Le degré de diffusion de la fluorescéine dépend de l'importance du dysfonctionnement de l'endothélium vasculaire. Lorsque la diffusion est modérée, les espaces cystoïdes se remplissent progressivement et deviennent visibles aux temps tardifs de l'examen. Dans ces cas, la zone d'œdème rétinien cystoïde peut être relativement hypofluorescente aux temps précoces par effet masque de la fluorescence choroïdienne provenant du liquide qui se trouve dans les espaces cystoïdes. Lorsque la diffusion est marquée, leur remplissage survient rapidement au cours de la première minute de l'examen.

Staining de l'œdème non cystoïde. — En l'absence d'espaces cystoïdes intrarétiniens, la fluorescéine imprègne le tissu rétinien épaissi formant l'œdème non cystoïde (*staining*). L'imprégnation de cet épaississement rétinien non cystoïde est diffuse et irrégulière. L'œdème non cystoïde peut se développer à partir des vaisseaux de grand ou de petit calibre. La diffusion à partir des microanévrismes est une cause fréquente d'œdème non cystoïde. Les microanévrismes et la rétine adjacente épaissie montrent une hyperfluorescence tardive. L'hyperfluorescence liée au microanévrisme est ronde, bien délimitée et homogène, alors que l'hyperfluorescence de l'œdème rétinien adjacent a des limites floues et devient moins intense lorsqu'on s'éloigne du site de diffusion. Dans le premier cas, la fluorescéine s'accumule à l'intérieur du microanévrisme (*pooling*), alors que dans le second cas, elle imprègne le tissu rétinien épaissi qui l'entoure (*staining*) (fig. 11-63).

Autres imprégnations. — Dans les vascularites, la paroi vasculaire étant endommagée, une diffusion de la fluorescéine survient avec imprégnation périvasculaire selon le même mécanisme qui vient d'être décrit (fig. 11-64). De même, lorsqu'un vaisseau réti-

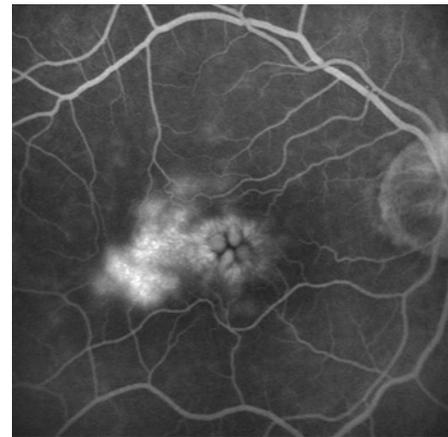


Fig. 11-62 – **Œdème cystoïde.** Hyperfluorescence tardive. La fluorescéine s'accumule dans des espaces cystoïdes intrarétiniens (*pooling*). Notez les quatre grandes loges liquidiennes centromaculaires qui apparaissent hyperfluorescentes aux temps tardifs de l'angiographie et les nombreuses autres de plus petite taille qui sont situées en temporal de la fovéa prenant un aspect en « nid-d'abeilles ».

nien traverse une zone d'ischémie rétinienne, celle-ci ayant un effet toxique sur l'endothélium vasculaire, il devient perméable et une imprégnation vasculaire se produit.

Dans la circulation choroïdienne

Comme pour les hyperfluorescences tardives rétiniennes, les hyperfluorescences tardives d'origine choroïdienne résultent soit d'une accumulation de la fluorescéine dans un espace anatomique distinct soit de sa diffusion dans un tissu et de son imprégnation. La fluorescéine peut s'accumuler dans l'espace créé par le décollement de la rétine sensorielle entre celle-ci et l'épithélium pigmentaire ou dans l'espace créé par le décollement de l'épithélium pigmentaire entre celui-ci et la membrane de Bruch. Nombreuses sont les pathologies vasculaires qui entraînent un décollement localisé de la rétine sensorielle et/ou de l'épithélium pigmentaire. Si une imprégnation est présente, il faut déterminer le tissu concerné, qui peut

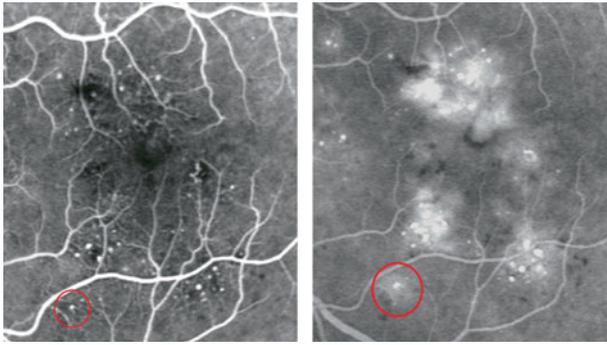


Fig. 11-63 – **Maculopathie diabétique.** **a.** Hyperfluorescences précoces ponctiformes, rondes et bien délimitées, correspondant à des microanévrismes. Le cercle rouge entoure un microanévrisme. Il existe également des hypofluorescences par l'effet masque des micro-hémorragies intrarétiniennes. **b.** Hyperfluorescences tardives. Notez la présence, d'une part, de l'hyperfluorescence cystoïde au centre de la fovéa et, d'autre part, des multiples foyers d'hyperfluorescence entourant la fovéa. La fuite du colorant à partir des microanévrismes peut soit s'accumuler dans des espaces anatomiques bien délimités (œdème cystoïde), soit diffuser librement et imprégner le tissu rétinien épaissi (œdème non cystoïde). Le cercle rouge montre l'imprégnation par la fluorescéine du tissu rétinien autour d'un microanévrisme. Contrairement à l'œdème cystoïde, l'œdème non cystoïde a des limites floues et devient moins intense lorsqu'on s'éloigne du site de diffusion.

être l'épithélium pigmentaire et la membrane de Bruch, la choroïde ou la sclère.

ANGIOGRAPHIE AU VERT D'INDOCYANINE

L'angiographie à la fluorescéine a révolutionné le diagnostic des pathologies rétinienne mais cette technique a certaines limitations.

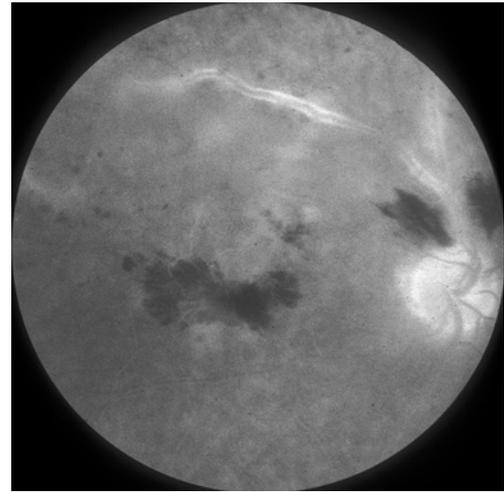


Fig. 11-64 – **Imprégnation périvasculaire de la veine temporale supérieure dans une maladie de Eales.** Il existe une fuite du colorant à travers la paroi vasculaire suite à l'altération de sa perméabilité dans la rétine avoisinante qui elle aussi s'imprègne. Hypofluorescences par effet masque des hémorragies en flammèche péripapillaires et des hémorragies prérétiniennes maculaires.

L'hémorragie, le pigment et le liquide séro-sanguin peuvent masquer certaines altérations pathologiques sous-jacentes et empêcher leur visualisation adéquate par l'angiographie à la fluorescéine. L'émission de lumière fluorescente en infrarouge après excitation du vert d'indocyanine permet une meilleure visualisation de conditions pathologiques qui seraient masquées en angiographie à la fluorescéine. Par ailleurs, la liaison de la presque totalité des molécules d'ICG aux protéines plasmatiques permet une bien meilleure visibilité du réseau vasculaire de la choroïde. L'angiographie à l'ICG est particulièrement intéressante pour mettre en évidence les néovaisseaux choroïdiens occultes, les anastomoses rétinocoroïdiennes, les

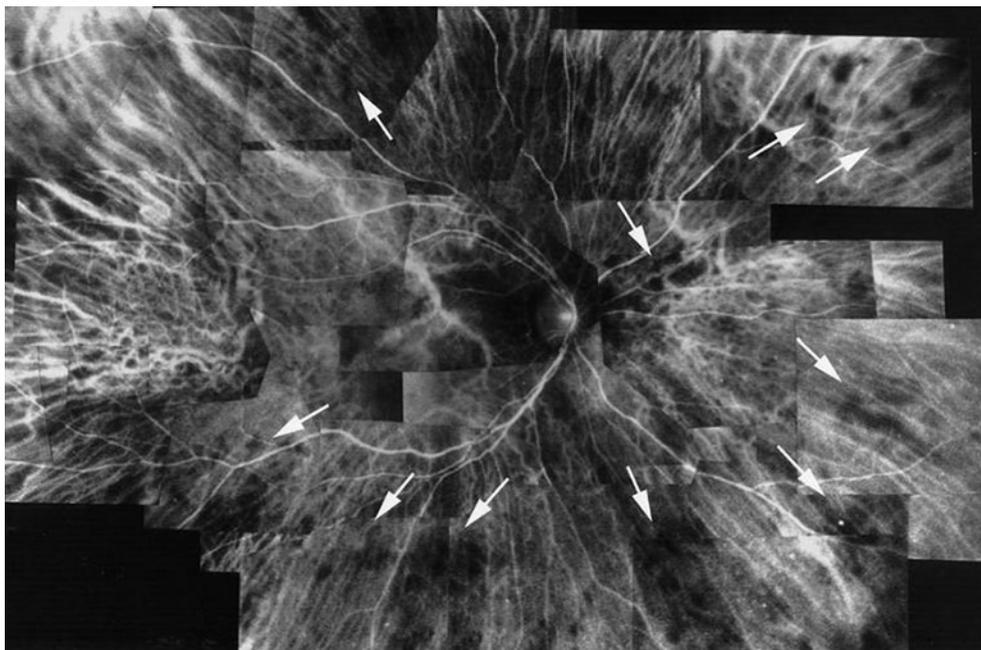


Fig. 11-65 – **Temps tardif d'une angiographie à l'ICG chez un patient avec une occlusion de la carotide interne (image composite).** Notez les nombreux déficits de remplissage de la choriocapillaire dans la périphérie moyenne (flèches). Les vaisseaux choroïdiens sous-jacents paraissent atténués. (D'après Utsugi et al., Retina, 2004. Avec l'autorisation de l'éditeur.)

Tableau 11-VI

Diagnostic différentiel des lésions hyperfluorescentes à l'angiographie à la fluorescéine.

| | | |
|---|---|--|
| Autofluorescence | Druses papillaires Hamartome astrocytaire | |
| Pseudo-fluorescence | Filtres mal appariés Exsudats lipidiques Fibrose Fibres nerveuses myélinisées Sclère (atrophie de l'épithélium pigmentaire et de la choroïde, colobome, lame criblée) Corps étranger | |
| Hyperfluorescence précoce (vasculaire) | Au niveau de la rétine | Anomalies vasculaires rétinienne et/ou papillaires – Tortuosité et dilatation – Anastomoses : shunts artérioveineux, collatérales – Néovascularisation – Anévrysmes – Télangiectasies – Vaisseaux tumoraux |
| | Au niveau de la choroïde | Anomalies vasculaires : – Néovaisseaux choroïdiens – Anastomoses rétinocoroïdiennes – Vaisseaux tumoraux |
| | | Effet fenêtre au niveau de l'épithélium pigmentaire : – Atrophie de l'épithélium pigmentaire – Congénitale |
| Hyperfluorescence tardive (extravasculaire) | Rétinienne | Œdème cystoïde (accumulation du colorant : <i>pooling</i>) : – À partir des vaisseaux rétiniens – À partir des vaisseaux choroïdiens |
| | | Œdème non cystoïde (imprégnation : <i>staining</i>) |
| | Choroïdienne | <i>Pooling</i> : – Décollement de la rétine sensorielle – Décollement de l'épithélium pigmentaire |
| | | <i>Staining</i> : – Épithélium pigmentaire et membrane de Bruch – Choroïde – Sclère – Fibrose |
| | Papillaire | |
| | Vitréenne | Néovascularisation Inflammation Tumeurs |

vasculopathies polypoïdales choroïdiennes, les ischémies choroïdiennes, les affections inflammatoires rétinocoroïdiennes et les tumeurs choroïdiennes (Yannuzzi, 1997 ; Coscas, 2004).

Les caractéristiques angiographiques de la DMLA sont décrites au chapitre 24. Ici sont décrites quelques notions essentielles sur les pathologies ischémiques de la choroïde.

Dans le syndrome d'ischémie oculaire, lié le plus souvent à une maladie carotidienne occlusive, le temps circulatoire bras-choroïde — temps, normalement de dix secondes, s'écoulant depuis l'injection du colorant jusqu'à son apparition dans les artères de la choroïde — et le temps circulatoire intrachoroïdien — temps, normalement de six secondes, s'écoulant depuis la première apparition du colorant dans les artères de la choroïde jusqu'au remplissage

complet des veines de la choroïde — sont prolongés et indiquent une hypoperfusion choroïdienne. Cette dernière peut entraîner des modifications obstructives des vaisseaux de la choroïde, avec de multiples occlusions de la choriocapillaire du pôle postérieur et/ou de la périphérie moyenne (fig. 11-65) (Utsugi et al., 2004).

Des modifications apparaissent également au niveau des zones de partage des eaux (*zones watershed*). Comparativement aux sujets sains, pendant la phase artérielle du remplissage de la choroïde, la zone de partage des eaux postérieure, située entre la papille optique et la macula, persiste plus longtemps comme une zone hypofluorescente en raison d'un remplissage lent (fig. 11-66). Un remplissage lent et/ou une occlusion de la choriocapillaire de la zone de partage des eaux de la périphérie rétinienne peut aussi être observé.

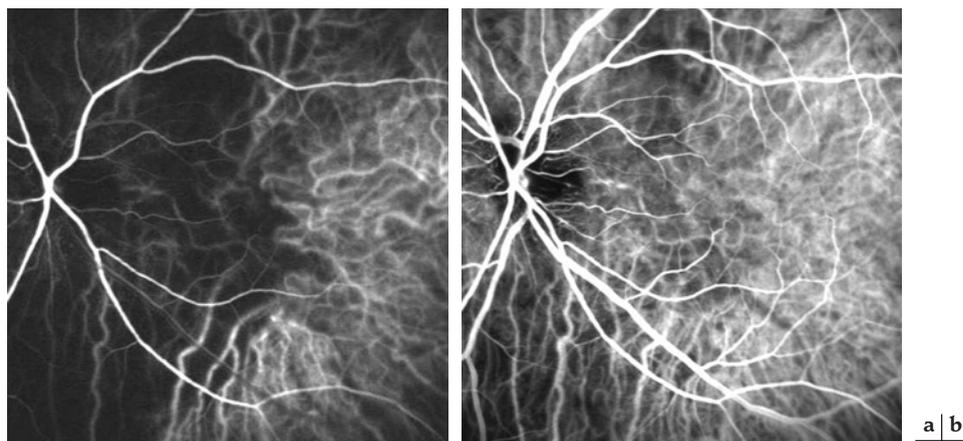


Fig. 11-66 – **Angiographie au vert d'indocyanine.** **a.** Hypofluorescence choroïdienne correspondant à la zone de partage des eaux (zone watershed) chez un patient avec le syndrome d'ischémie oculaire. **b.** Le remplissage au sein de la zone de partage des eaux est lent et, dans une séquence angiographique 10 secondes plus tard, on observe toujours l'hypofluorescence choroïdienne alors que le remplissage de veines est complet.

Aux temps tardifs de l'examen, l'hyperfluorescence diffuse, reflétant la perfusion de la choriocapillaire, est diminuée et l'arbre vasculaire choroïdien sous-jacent paraît atténué. Les parois des veines choroïdiennes peuvent s'imprégner et donner l'aspect d'hyperfluorescences linéaires aux temps tardifs de l'angiographie (Utsugi et al., 2004).

CONCLUSION

L'examen angiographique garde une place importante dans le bilan des atteintes vasculaires de la rétine et de la choroïde. Il permet une analyse approfondie des modifications primaires et secondaires des réseaux vasculaires qui surviennent lors des différents stades de ces pathologies. En association avec les autres évaluations paracliniques, telles que l'OCT, l'ERG et la périmétrie, l'angiographie contribue en majeure partie au diagnostic des diverses affections vasculaires oculaires, au suivi et à l'évaluation de la réponse thérapeutique.

À RETENIR

- ✓ L'angiographie à la fluorescéine a une place importante pour le diagnostic et le suivi des pathologies vasculaires oculaires.
- ✓ L'hypofluorescence est due à un effet masque ou au déficit de remplissage vasculaire.
- ✓ On distingue quatre causes possibles d'hyperfluorescence :
 - autofluorescence et pseudo-fluorescence ;
 - par transmission-effet fenêtre au niveau de l'épithélium pigmentaire ;
 - hyperfluorescence liée à la présence des vaisseaux anormaux ;
 - par extravasation-fuite du colorant avec diffusion et imprégnation des tissus (staining) ou accumulation dans un espace anatomique bien délimité (pooling).
- ✓ L'angiographie à l'ICG permet une meilleure visualisation des conditions pathologiques qui seraient masquées en angiographie à la fluorescéine et une meilleure visibilité du réseau vasculaire de la choroïde.
- ✓ L'angiographie à l'ICG est particulièrement intéressante pour mettre en évidence les néovaisseaux choroïdiens occultes, les anastomoses rétinochoroïdiennes, les vasculopathies polypoïdales choroïdiennes, les ischémies choroïdiennes, les affections inflammatoires rétinochoroïdiennes et les tumeurs choroïdiennes.

IV – NEURO-IMAGERIE ET ÉVALUATION DU SYSTÈME ARTÉRIEL CAROTIDO-BASILAIRE

E. A. Cabanis, M.-Th. Iba-Zizen, A. Abanou, A. Istoc

Anatomie, embryologie, physiologie et physiopathologie de la circulation oculaire étant décrites, après l'observation ophtalmoscopique de la circulation rétinienne et le balayage échotomographique des grands axes vasculaires, l'approche d'ensemble du système carotido-basilaire relève de la neuro-imagerie. Le mot remplace celui de « neuroradiologie », car l'imagerie par résonance magnétique (IRM), par ses progrès des dix dernières années, prend une part majeure et croissante en diagnostic vasculaire céphalique. La neuro-radiologie est devenue interventionnelle, dans l'angiographie thérapeutique des sténoses artérielles (dilatations avec poses de *stents*) ou l'embolisation des anévrismes (pose de *coils*). Le plan de l'exposé suit l'ordre artériel clinique (orbite première), inverse de l'anatomique (crosse aortique première) (cf., au chapitre 2, « Anatomie et histologie des vaisseaux destinés au globe oculaire »).

RAPPELS TECHNIQUES

L'artériographie RX, sélective et hypersélective, par cathétérisme fémoral (Seldinger) du système carotido-vertébral, offre la meilleure résolution spatiale visible de l'anatomie vasculaire orbitaire *in vivo* (Cabanis *et al.*, 1996, 2004) (fig. 11-67). Après avoir offert l'outil de connaissance de l'anatomie artérielle oculo-orbitaire *in vivo* et de la variabilité de l'artère ophtalmique et de ses branches (années soixante-dix à quatre-vingt-dix), elle est devenue angiographie thérapeutique, surtout (Lasjaunias *et al.*, 2001 ; Berenstein *et al.*, 2004).

Le matériel a évolué, en vingt-cinq ans, avec la numérisation complète des récepteurs de photons X, remplaçant les films radiographiques d'autrefois, les systèmes biplans avec deux tubes à rayons X et deux capteurs, suivant simultanément, dans le plan frontal et plan sagittal de la tête, la progression du produit de contraste iodé injecté. L'exploration est conduite sous contrôle vidéo, depuis l'une des deux artères fémorales. D'abord sélectif, carotidien ou vertébral, le cathétérisme devient hypersélectif vers la carotide interne puis ses branches de division cérébrales antérieure et moyenne. L'hypersélectivité utilise un second cathéter introduit dans le premier (quelques centaines de microns) et atteint des collatérales distales de l'artère sylvienne (diamètre vers 300 μm). D'où la possible embolisation de petites malformations artérioveineuses distales, à l'aide de différents matériels. L'injection directe de l'artère ophtalmique à partir du siphon carotidien, à l'union des segments C3 et C2, extrémité du cathéter à l'ostium de l'artère ophtalmique (à visée thrombolytique), n'a pas été poursuivie.

Le scanner RX contemporain est l'outil d'urgence, du fait de sa rapidité (acquisition en balayage spiralé continu, procurant en quelques secondes l'image numérique du contenu complet de la tête) et de sa résolution spatiale, aujourd'hui décrit comme « 64 ou 128 à 256 barrettes », signifiant ainsi la matrice de détection et de calcul, toujours plus serrée par un nombre de détecteurs toujours croissant. Aux deux qualités précédentes, s'ajoute la discrimination anatomique de l'injection iodée par voie intraveineuse. L'anatomie détaillée du polygone artériel de la base de l'encéphale devient accessible, comme une détection anévrismale ou malformative inférieure au 0,5 mm. L'hyperdensité spontanée du sang — due au fer de l'hémoglobine — explique la détection des hématomes intracrâniens. Toutefois, l'ischémie cérébrale n'est pas, elle, recon-

naissable avant plusieurs heures en cas d'accident ischémique constitué. Le traitement informatique secondaire des données, avec logiciels adaptés (MIP, ou maximum d'intensité de projection), permet la reconnaissance et l'analyse des plaques athéromateuses (hyperdensité du calcium) sur les bifurcations ou les ostia carotidiens et vertébraux. Enfin, l'utilisation de l'injection iodée permet, grâce à l'augmentation densitométrique de l'encéphale, une mesure du débit sanguin cérébral en technique de perfusion. Vitesse, résolution spatiale et reconstruction tridimensionnelle font comprendre la supériorité de la technique en exploration du cœur, dont les battements systoliques constituent une gêne pour l'approche IRM.

L'IRM du proton est non irradiante et inoffensive, multidimensionnelle et multiparamétrique (T1, T2 et densité protonique), contrairement aux rayons X et leur absorption strictement monoparamétrique. Le déplacement circulaire des globules rouges détecte, spontanément et sans la moindre injection intra-artérielle de produit de contraste (chélate de gadolinium par voie intraveineuse), l'anatomie vasculaire endoluminale. Des séquences d'acquisition spécialisées définissent l'« angio-RM » (ARM), en deux groupes, « *Time of Flight* » (TOF) dépendant de l'entrée des protons dans le plan de coupe et « Contraste de phase 2D » ou « Contraste de phase 3D » (2D PC ou 3D PC), dépendant du déphasage des protons mobiles par rapport aux protons stationnaires. L'arbre artériel et/ou veineux est reconnu jusqu'à un troisième degré de division (inframillimétrique). L'artère ophtalmique est un indicateur précieux de qualité de l'IRM. Le doublement récent du champ magnétique (IRM 3 teslas remplaçant le 1,5 tesla en routine), associé à l'élévation au carré de la capacité et de la vitesse du calcul, laisse approcher, dans certaines circonstances, l'hypo-signal de l'artère centrale de la rétine. L'anatomie, normale ou pathologique, de l'encéphale entier (depuis la papille du nerf optique jusqu'au pôle occipital et depuis l'aire corticale centrale jusqu'au tronc cérébral) par le 3 T est reconnue avec une résolution spatiale jamais connue dans le passé. L'état circulatoire sanguin du parenchyme cérébral est analysé en courbes dynamiques (mesures de perfusion cérébrale) après injection intraveineuse de gadolinium. Aussi peut-on mesurer l'état général circulatoire du parenchyme cérébral, en cas de cécité monoculaire transitoire, par exemple (cf. *infra*). L'étude est utile, aussi, en cas de bilan à distance d'un accident ischémique constitué de l'encéphale. L'extrême sensibilité de l'IRM est encore augmentée par l'emploi des séquences dites « de diffusion », rendues possibles grâce à l'« imagerie rapide » et à la puissance nouvelle des calculs informatiques. Progrès physique et technologique majeur, l'*Echoplanar Imaging* (EPI), initié par le Britannique Peter Mansfield, prix Nobel de médecine 2006, a ouvert l'application clinique de voie de la technique IRM, l'exploitation du phénomène physique « Diffusion ».

Cela conduit à deux résultats :

– premièrement, les séquences en diffusion, qui détectent dans les premières minutes après sa survenue, un accident vasculaire cérébral ischémique. Ainsi, on découvre des localisations exactes d'accident vasculaire cérébral sur les noyaux oculomoteurs du tronc cérébral, en cas de diplopie, ou bien sur le nerf optique dans des circonstances anatomiques précises, en cas de neuropathie optique ischémique. Les mesures numériques du coefficient local de diffusion sensibilisent la détection ;

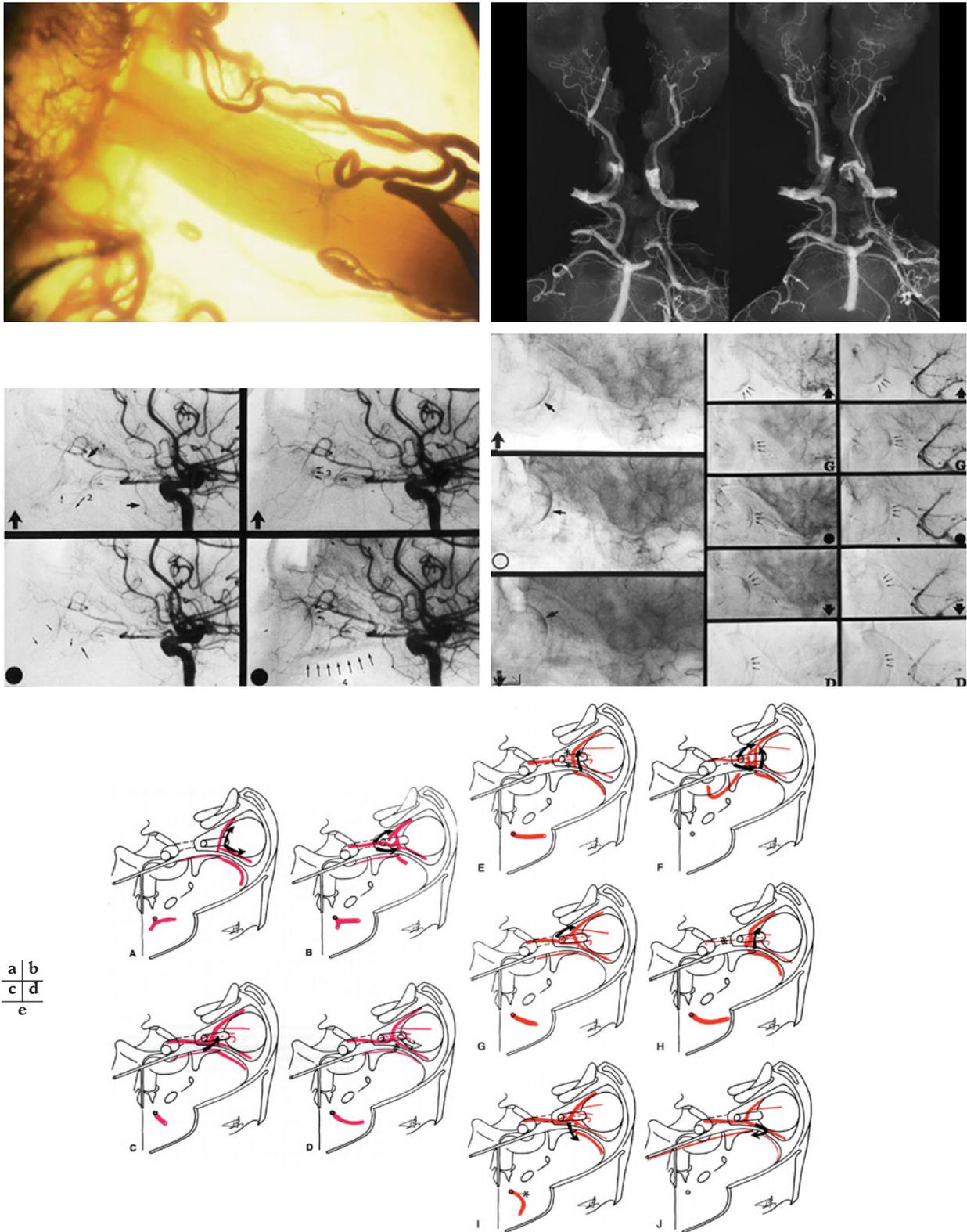


Fig. 11-67 – Artère ophthalmique : de l'anatomie à ses variantes habituelles, l'apport de la neuroradiologie (1996). a. Diaphanisation, selon la méthode de Spalteholtz (laboratoire d'anatomie, Pr A. Delmas, UFR des Saints-Pères, Paris, 1978) d'une orbite (M.-Th. Iba-Zizen, E. A. Cabanis). Visibilité en transparence de l'artère centrale de la rétine pénétrant le segment orbitaire du nerf optique dans son quart antérieur. b. Radiographie de pièce injectée avec matière plastique radio-opaque (bloc orbitaire + base du cerveau). Polygone de la base du cerveau, origine et distribution des branches collatérales des artères ophthalmiques droite et gauche. c. Artériographie carotidienne interne sélective, de profil, soustraction (analogique). Trajet de l'artère ophthalmique et de ses branches à plusieurs temps successifs. Les petites flèches indiquent l'imprégnation tardive du muscle droit inférieur (« myographie »). d. Temps tardifs, capillaroveineux, d'une artériographie carotidienne interne sélective, de profil, soustraction (analogique). Croissant clinoidien dans les trois positions verticales du regard (en haut, face, bas) chez un sujet normal (à gauche) et chez un patient porteur d'un angiome clinoidien (à droite), visible par son blush tumoral. e. Variations de l'artère ophthalmique et dispositions embryonnaires, selon P. Lasjaunias (Lasjaunias et al. In : Surgical Neuro-Angiography. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York. Vol. 1, 2001 : 773. Avec l'autorisation de l'éditeur.)

– deuxièmement, l'IRM neurotractographique avec « calcul en tenseur de diffusion » (IRM TD). La reconstitution statistique des directions de diffusion est imagée. Elle procure une approche des faisceaux anatomiques de la substance blanche.

Pour sa part, l'IRM « fonctionnelle » (IRMf) ou « de stimulation », repose sur une augmentation localisée du débit sanguin cérébral (5 % à 6 % à 3 T), associée à une augmentation métabolique synaptique locale. IRMf et neurotractographie deviennent incontournables pour apprécier la plasticité cérébrale, à distance répétée d'un accident vasculaire cérébral constitué. La spectroscopie en résonance magnétique (SRM), enfin, mesure la souffrance parenchymateuse, à travers l'effondrement du pic de N-acétyl-aspartate (population neuronale) à rapport choline/créatine normal et l'apparition d'un pic de lactates.

Autre technique d'exploration encéphalique vasculaire, indirecte, l'échotomographie avec effet Doppler explore les vaisseaux du cou et la direction du flux dans l'artère ophtalmique jusqu'à la papille — utile en cas de suspicion de fistule carotido-caverneuse ou de thrombose carotidienne — sans détermination de l'état du parenchyme cérébral sous-jacent. La médecine nucléaire et la TEP (tomographie en émission de positrons), instruments précieux de la cancérologie, ont pour champ principal la détection corporelle des métastases. D'autres techniques ont d'autres applications, comme la magnétoencéphalographie (MEG), devenue indispensable en épileptologie, qui fut évaluée dans le passé dans les accidents vasculaires cérébraux séquellaires. Les nanotechnologies, conduisant aux nanorobots, dépassent aujourd'hui la recherche scientifique fondamentale et le simple « effet de mode » de la fin des années quatre-vingt-dix : les nanomachines endovasculaires (10⁻⁹ mm), à visée biochimique ou anatomique, diagnostique, rejoignent le nanomonde des macromolécules (comme celles du DOTA-gadolinium).

SÉMIOLOGIE ANATOMIQUE ET PATHOLOGIE OCULAIRE ISCHÉMIQUE

L'arsenal des imageries, désormais numériques, évolue à la vitesse de l'informatique et de l'électronique (Loi de Moore). Après la « révolution IRM », le choix des différentes sources, lui, apparaît stabilisé, tout comme leurs grandes indications. Les progrès concernent plus l'aval (traitement, archivage et communication des images), vers la thérapeutique et ses propres avancées. Résumons, dans un espace compté, quelques « cadres » exemplaires.

BAISSE DE L'ACUITÉ VISUELLE, MÊME TRANSITOIRE

Avec ou sans séquelle constituée, la baisse de l'acuité visuelle a l'importance d'une alerte, prédictive de la possible survenue ultérieure d'un accident vasculaire cérébral. À la neuro-imagerie revient un double rôle, diagnostique et préventif, en plusieurs temps successifs :

– L'anatomie RM du parenchyme cérébral, après la survenue d'une cécité monoculaire transitoire, doit être obligatoirement explorée en IRM céphalique. On rappelle que la découverte de zones de haut signal disséminées dans la substance blanche, en pondération T2, a été rapidement reconnue comme banale en IRM céphalique après l'âge de cinquante ans. Deux autres situations se rencontrent : normalité encéphalique ou signes d'atrophie cortico-sous-corticale. Toujours, les séquences de diffusion s'imposent.

– L'anatomie RM du nerf optique est attentivement contrôlée du côté de l'ischémie. La complémentarité tridimensionnelle des explorations axiale (plan neuro-oculaire, PNO), sagittale, verticale PNO trans-hémisphérique oblique (PNOTO) et coronale perpendiculaire au PNOTO, est démontrée. Malgré cette condition anatomique stricte, on constate que très rares sont les neuropathies optiques ischémiques antérieures aiguës avec, d'emblée, une altération du signal IRM des axones des nerfs optiques. On recherche la présence d'un haut signal, à topographie variable sur le tronc du nerf optique.

– L'observation du « croissant choroïdien », au temps artériolo-capillaire de l'artériographie cérébrale, était le propre de toute artériographie sélective indiquée pour une neuropathie optique ischémique antérieure (fig. 11-67). Dans le plan sagittal en tout cas, on y vérifiait l'intégrité de la continuité du croissant, jusqu'à la tête du nerf optique. En IRM, le rehaussement du signal du lit choroïdien peut être reconnu comme interrompu en regard de la tête du nerf optique et de la papille.

– L'observation de l'artère ophtalmique est possible aux conditions de rigueur technique détaillée ci-dessus. Le traitement d'image, en aval, a une importance majeure (visions multiples dans l'espace, reconstruction surfacique des artères). On rappelle que le calibre artériel observé en IRM est celui d'une « imagerie de flux », donc endovasculaire, principe de toute artériographie. Pourtant, ici, la notion de coupe associée à celle de voxel introduit la notion de « volume partiel », avec possibles erreurs de calcul. D'où la difficulté de reconnaître avec certitude des anomalies de petit diamètre ou de sténose ostiale.

– L'observation du polygone artériel de la base de l'encéphale suit (fig. 11-68). L'ARM, avec sa présentation tridimensionnelle du polygone artériel de la base de l'encéphale sous différents angles de vue, est devenue routinière. Elle offre la nouvelle sécurité diagnostique de reconnaître mieux les variantes anatomiques individuelles, grâce au dégagement des superpositions. Ces variations résultent, en règle, d'hypoplasies ou non-régressions segmentaires d'origine embryonnaire.

– La recherche étiologique, cardiaque et carotidienne, doit être menée. L'arbre artériel cervicocéphalique (troncs artériels supra-aortiques) doit faire l'objet d'un deuxième examen, une ARM avec injection de chélate de gadolinium. Inoffensive en l'absence de cathétérisme artériel de la crosse aortique (exploration artériographique conventionnelle), l'IRM offre un diagnostic anatomique spatial satisfaisant des calibres artériels et de leurs modifications. Le dôme de la crosse de l'aorte thoracique, les ostia du tronc artériel brachio-céphalique et des artères sous-clavières, des artères carotides communes et des artères vertébrales droites et gauches sont aussi dégagés que les bifurcations carotidiennes et les trajets des artères vertébrales. L'empreinte d'un ostéophyte sur la paroi d'une artère vertébrale, en regard d'un espace intervertébral cervical, par exemple, est reconnue instantanément. La découverte de thrombose carotidienne interne récente, voire de thrombose de la carotide commune en amont de la bifurcation, est rare, quoique possible, derrière la symptomatologie d'une occlusion de l'artère centrale de la rétine. Elle peut être découverte, à distance, et de manière fortuite.

AUTRES ATTEINTES VASCULAIRES

Si une occlusion de l'artère centrale de la rétine doit être une indication de l'exploration aorto-cervico-encéphalique, à côté du bilan cardiaque, une occlusion de la veine centrale de la rétine, en revanche, dans notre expérience, ne fut jamais accompagnée de diagnostic vasculaire pathologique causal et/ou associé.

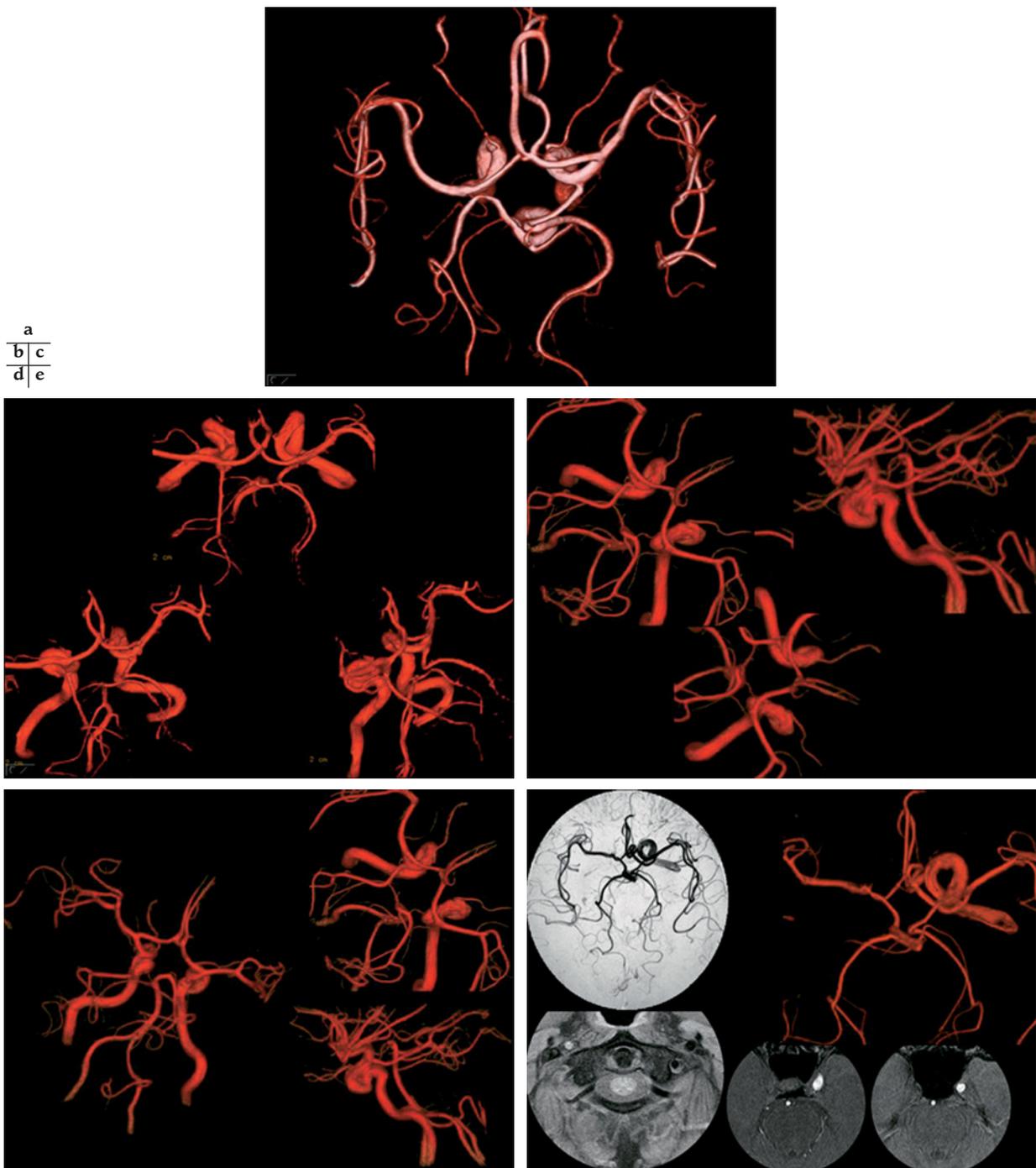
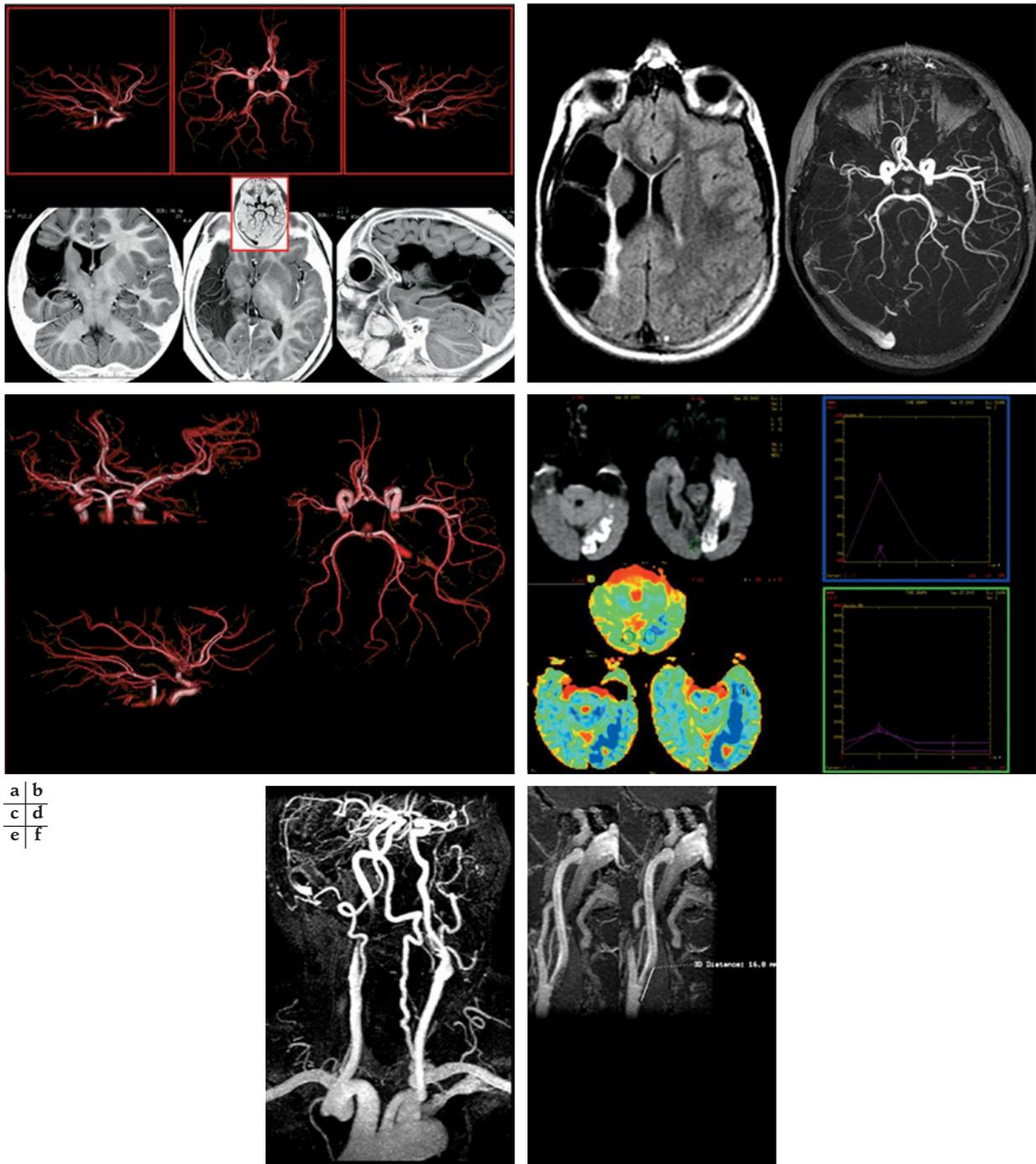


Fig. 11-68 – IRM de routine. Polygone artériel de la base de l'encéphale en affichage tridimensionnel surfacique et VR ; variabilité. a. Angio-RM (ARM). Polygone artériel de la base du cerveau en vue supérieure ; excellente visibilité, sur tout leur trajet, du tronc des artères ophtalmiques naissant de l'union des segments C2-C3 de la carotide interne (noter leur asymétrie). b. ARM (3D en Volume Rendering, VR). Variante du polygone, incomplet. L'artère cérébrale postérieure droite naît directement de la carotide interne ; l'artère cérébrale postérieure gauche termine l'artère basilaire. Le polygone reste fonctionnel, car l'artère communicante postérieure gauche est perméable, comme l'artère communicante antérieure. c. ARM (3D, VR). Variante du polygone, en disposition « fœtale », avec séparation totale entre les artères postérieures (artères vertébrales et basilaire qui ne se terminent qu'en cérébrale postérieure gauche) et artères carotidiennes internes, droite et gauche avec communicante antérieure et artère cérébrale postérieure gauche. d. ARM (3D, VR). Asymétrie des branches du polygone ; perméabilité complète. L'artère communicante postérieure droite est plus volumineuse que la gauche (vues supérieure, inférieure et latérale gauche). e. ARM (en projection, 3D VR, et coupes natives). Thrombose de l'artère carotide interne droite (coupes natives, absence d'hypersignal dans le sinus caverneux droit), mais la perméabilité des autres axes vasculaires et leurs anastomoses permettent une suppléance.

Paralysie oculomotrice

Une paralysie oculomotrice du III^e ou du VI^e, chez un patient âgé non diabétique, évoque d'abord un accident vasculaire cérébral du mésencéphale (fig. 11-69). Sauf suspicion de corps étranger métalli-

que intracrânien (donc avec ou sans scan-RX préalable de contrôle), le premier bilan est fondé sur l'IRM. Il recherche une zone de haut signal, visible en diffusion seulement, dès les premières heures, dans le territoire nucléaire ou tronculaire d'un nerf. Le bilan vasculaire anatomique complet s'impose alors, avant hospitalisation en unité



a | b
c | d
e | f

Fig. 11-69 – IRM. Accident vasculaire cérébral constitué séquellaire et accident vasculaire cérébral récent (IRM de diffusion). **a.** Chez un enfant, ARM (3D en Volume Rendering, VR). Hypoplasie d'une artère cérébrale moyenne en ARM (veines latérales droite et gauche et inférieure). **b.** IRM du même enfant. Territoire ischémique séquellaire en séquence pondérée T2 inversée dans les plans coronal, axial et sagittal. **c.** Chez un adulte, coupes encéphaliques axiales. Réaction gliale périphérique en séquence FLAIR et ARM en projection. **d.** Chez le même patient, même ARM (3D, VR). Interruption du flux endoluminal dans le territoire de l'artère cérébrale moyenne droite, bien que les branches vasculaires soient présentes (cf. coupes supérieures et adjacentes). **e.** Chez un autre patient, en séquence FLAIR et de diffusion, mise en évidence du territoire vasculaire infarci suivant le lobe lingual gauche. Courbes de perfusion (d'ADC). **f.** Chez un patient ayant présenté une occlusion de l'artère centrale de la rétine DR, ARM des troncs supra-aortiques, avec injection intraveineuse de gadolinium. Interruption du flux artériel carotidien interne droit, au-dessus d'une plaque de sténose athéromateuse effilée, à hauteur du bulbe carotidien.

d'urgences neurovasculaires (stroke center). La survenue d'une paralysie oculomotrice complète du III (intrinsèque et extrinsèque) fait rechercher un anévrisme artériel intracrânien, de taille parfois réduite (1 mm). La survenue d'un syndrome de Claude Bernard-

Horner douloureux évoque, chez l'adulte jeune d'abord, l'étiologie d'une dissection carotidienne, indication absolue d'une IRM, à la recherche d'une asymétrie de signal (hématome pariétal artériel) sur les coupes axiales de la base du crâne (fig. 11-70 et 11-71).

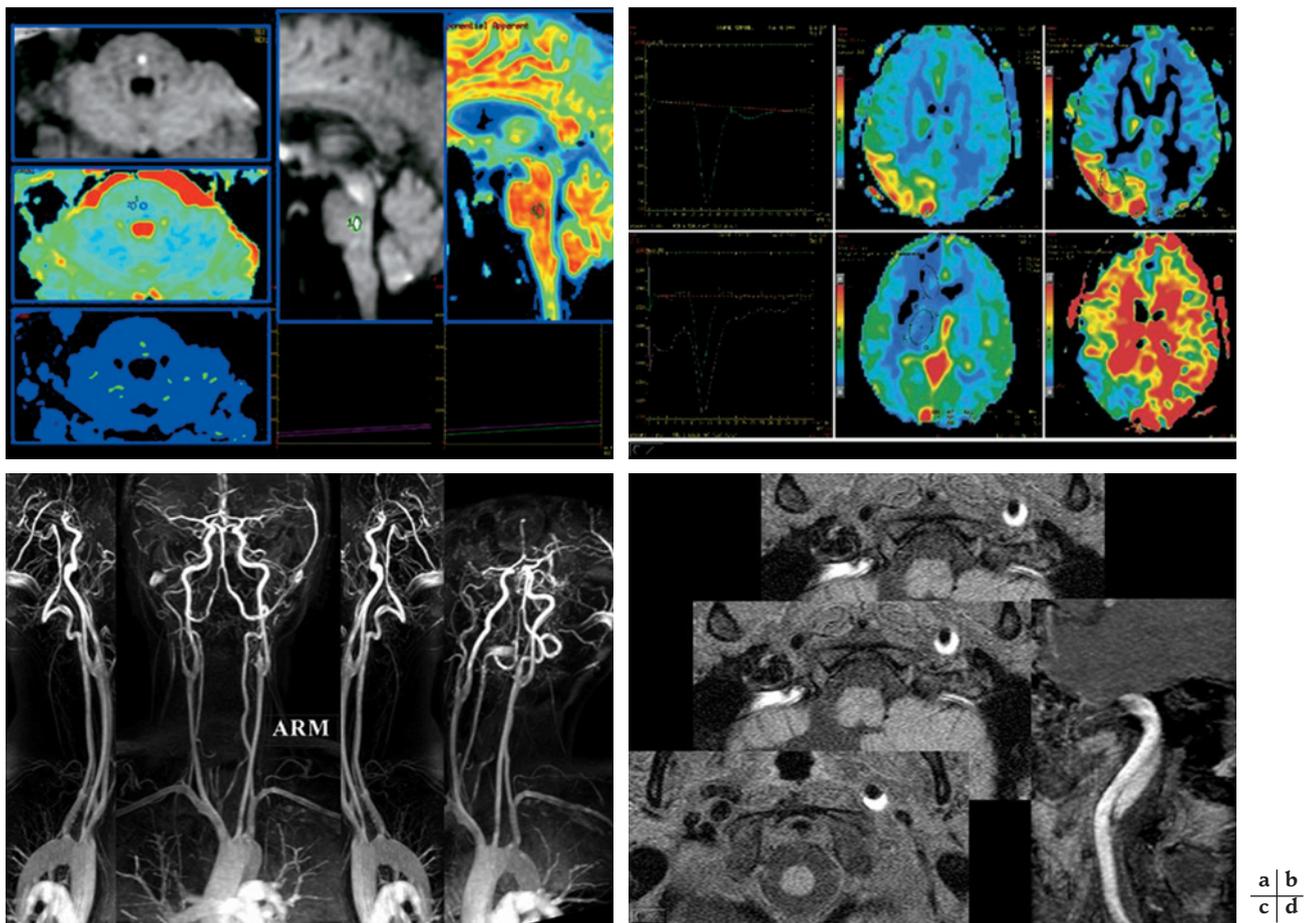


Fig. 11-70 – IRM(D). Accident vasculaire cérébral récent, ARM des artères cervicales à destinée céphalique, dissection carotidienne. **a.** IRM(D). En diffusion, mise en évidence d'un accident vasculaire cérébral nucléaire dans le territoire du VI, dans les plans axial et sagittal. **b.** Chez un autre patient, perfusion cérébrale et évaluation de l'extension du territoire infarci. Courbes et cartes colorées. **c.** Chez un autre patient, ARM des artères cervicales à destinée céphalique, tronc artériels supra-aortiques, avec injection de gadolinium. Aspect normal de face, de profil, et de trois quarts. **d.** Chez un autre patient, IRM. Dissection de la carotide interne gauche ; hypersignal « en virole » sur les coupes céphaliques inférieures, passant par la base du crâne. En ARM : hématoxe pariétal postéro-externe, en dehors de l'axe vasculaire carotidien rétréci et plan vertical (après reformatage).

Anévrisme

La suspicion d'une fissuration anévrysmale intracrânienne devant une céphalée est rare en ophtalmologie. En effet, l'intensité du syndrome méningé d'une hémorragie méningée domine, instantanément, le tableau neuro-ophtalmologique éventuel. En revanche, l'effet de masse compressif d'un anévrysme sacculaire volumineux, voire géant, s'exprime cliniquement par une symptomatologie chiasmatique d'appel (défaut campimétrique, neuropathie optique compressive). La localisation anévrysmale est alors péri-sphénoïdale (bifurcations sylviennes, artère basilaire ou autres) (fig. 11-72). Dans tous les cas, le premier bilan aura été le scan-RX urgent. De même, l'IRM et l'ARM précisent, outre la lésion, l'état du parenchyme cérébral, avant toute discussion de neuroradiologie interventionnelle (embolisation) ou de neurochirurgie (Lasjaunias *et al.*, 2001, 2006 ; Berenstein *et al.*, 2004). La découverte anévrysmale intracrânienne fortuite augmente en fréquence, corrélativement avec le nombre des examens de la tête en scanner RX et IRM et la compétence croissante des équipes. Une étude prospective à grande échelle, menée par la Société Française de Neuroradiologie, débute. Elle doit établir la fréquence des découvertes, cliniquement muettes — potentiellement mortelles comme tout anévrysme intracrânien rompu. L'objet d'étude est la meilleure conduite thérapeutique à

adopter. Faut-il emboliser, alors que le patient ne souffre pas et qu'il n'existe aucun signe de fissuration anévrysmale ? Faut-il simplement surveiller le patient, très informé de sa situation, en répétant les explorations IRM, neuro-ophtalmologique et en prescrivant la prudence dans l'hygiène de vie ? Voilà l'un des prix du progrès que découvrir plus, avec le risque de « soigner l'image » avant de « soigner le symptôme » de la maladie.

Malformations artérioveineuses

Les malformations artérioveineuses rencontrées sont de nature intracrânienne souvent distale. La plus fréquente de celle-ci est la fistule carotido-caverneuse, congénitale ou acquise, de confirmation anatomique IRM évidente et rapide (encore plus que par scan-RX), le plus souvent discordante avec la clinique. On rappelle la rareté épidémiologique de la pathologie, soit post-traumatique, soit coïncidant avec l'avance en âge. Dans ce dernier cas, la symptomatologie est souvent éloignée de la clinique bruyante et classique des questions d'internat. Un « œil rouge » seulement, faussement inflammatoire et résistant à la thérapeutique de « conjonctivite » instituée devient la circonstance de découvert usuelle (et rare), sans le « bruit intracrânien » ou l'« exophtalmie post-traumatique », et est loin de l'aspect clinique de « tête de méduse » conjonctivale,

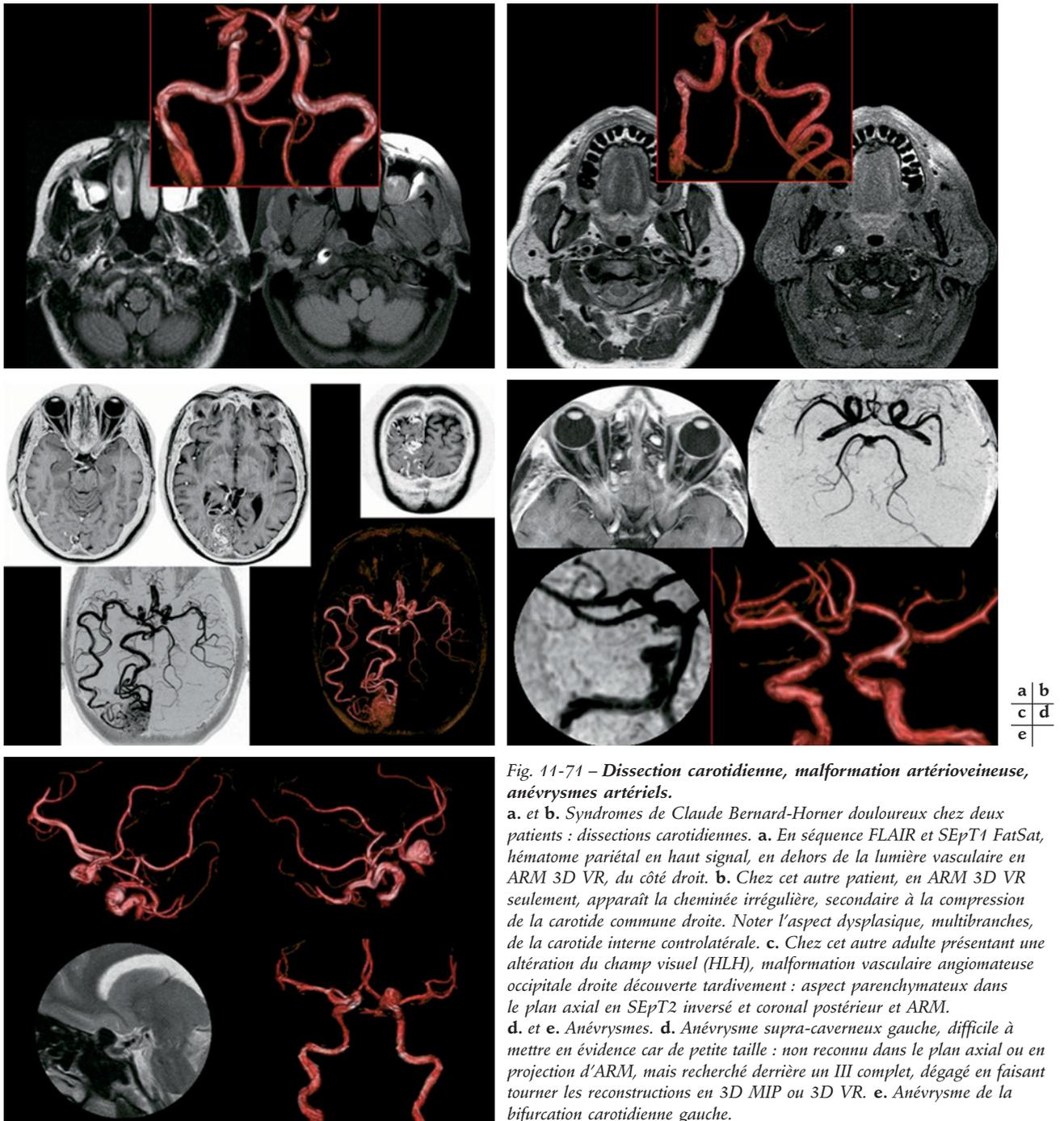


Fig. 11-71 – Dissection carotidienne, malformation artérioveineuse, anévrysmes artériels.

a. et b. Syndromes de Claude Bernard-Horner douloureux chez deux patients : dissections carotidiennes. **a.** En séquence FLAIR et SEpT1 FatSat, hématoïme pariétal en haut signal, en dehors de la lumière vasculaire en ARM 3D VR, du côté droit. **b.** Chez cet autre patient, en ARM 3D VR seulement, apparaît la cheminée irrégulière, secondaire à la compression de la carotide commune droite. Noter l'aspect dysplasique, multibranches, de la carotide interne controlatérale. **c.** Chez cet autre adulte présentant une altération du champ visuel (HLH), malformation vasculaire angiomatueuse occipitale droite découverte tardivement : aspect parenchymateux dans le plan axial en SEpT2 inversé et coronal postérieur et ARM. **d. et e.** Anévrysmes. **d.** Anévrysmes supra-caverneux gauche, difficile à mettre en évidence car de petite taille : non reconnu dans le plan axial ou en projection d'ARM, mais recherché derrière un III complet, dégagé en faisant tourner les reconstructions en 3D MIP ou 3D VR. **e.** Anévrysmes de la bifurcation carotidienne gauche.

rarement diagnostiquée. Dans tous les cas, après diagnostic (et surprise IRM), la neuroradiologie interventionnelle est la première sollicitée (Lasjaunias *et al.*, 2001 ; Berenstein *et al.*, 2004 ; Lasjaunias *et al.*, 2006).

CONCLUSION

L'imagerie par résonance magnétique a bouleversé les neurosciences, bien au-delà de la simple reconnaissance des structures anatomiques macroscopiques, même si l'image de tête de nerf optique, *in morte*, à 12 teslas ne peut pas manquer d'impressionner (Sadun *et al.*, 2002). On rejoint l'histologie microscopique. Aujourd'hui, la

notion d'« imagerie moléculaire » est le propre de l'IRM avec l'importance prise par l'imagerie de diffusion des molécules d'H₂O, dont on connaît l'application pour la reconnaissance des tractus axonaux dans l'encéphale et les voies optiques. L'interférence des développements entre la physique atomique, les nanotechnologies et la génétique bouscule la fiabilité de toutes les prévisions scientifiques à moyen terme. Le déploiement de la neuroradiologie conventionnelle mais futurologique dans la petitesse de sa capacité thérapeutique bouscule aussi les données.

Une seule prévision peut être osée : l'avenir proche réserve des surprises dans les savoirs vasculaires cérébro-oculaires aussi vastes que dans les connaissances strictement neurophysiologiques. Des temps nouveaux s'annoncent.

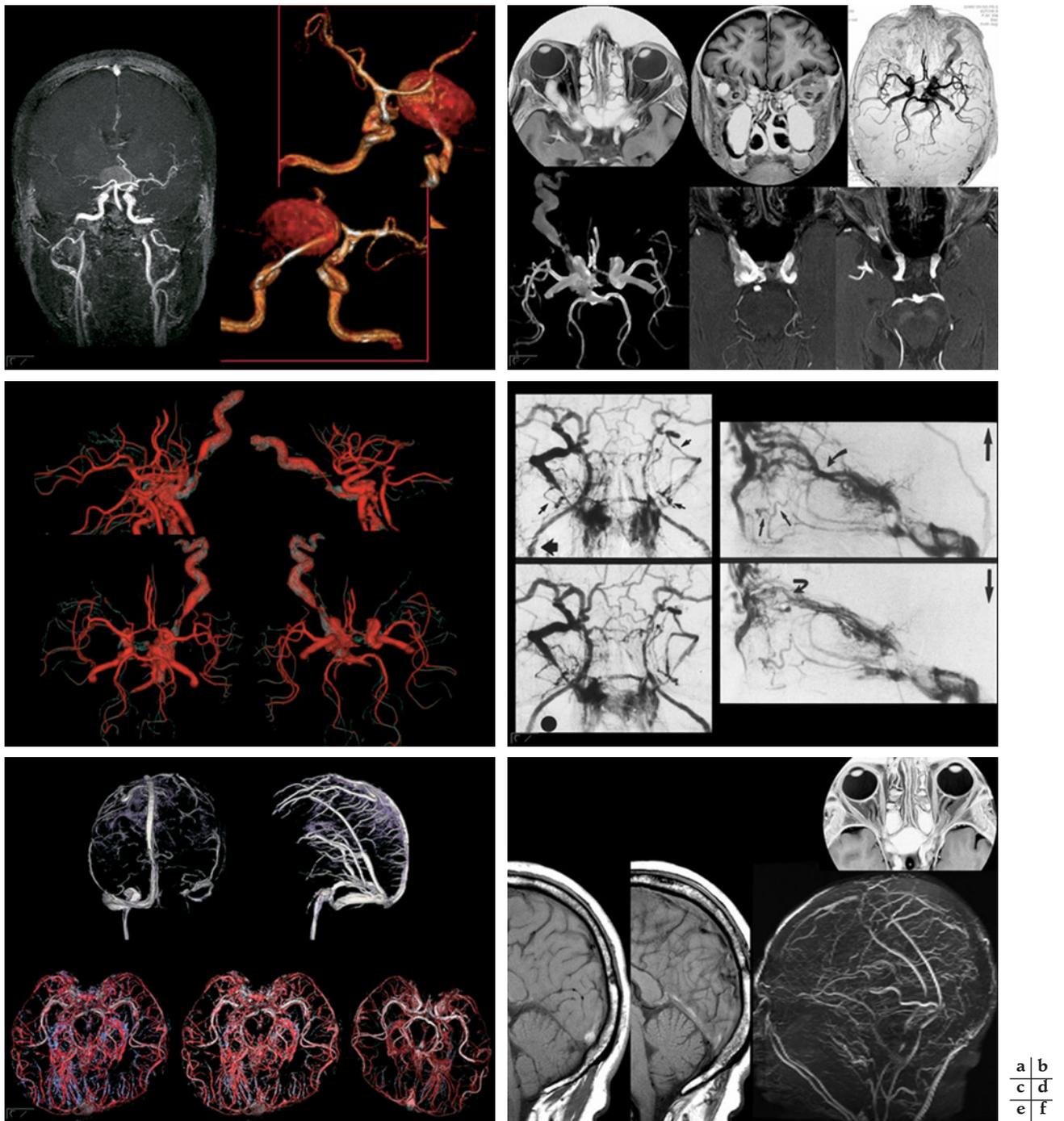


Fig. 11-72 – Anévrisme artériel, fistule carotido-caverneuse, phlébographies orbito-céphaliques. **a.** Anévrisme géant méconnu jusque-là recherché derrière un syndrome chiasmatique. ARM en coupes épaisses reformatée à gauche et en 3D VR en vue inférieure et postérieure. **b.** Fistule carotido-caverneuse droite. Aspect pathognomonique de la dilatation de la veine ophthalmique supérieure droite dans le plan supra-PNO et coronal, en projection d'ARM (inversion apparente du côté car vue inférieure), en 3D VR. Avec les coupes natives : artérialisation du sinus caverneux droit hypertrophié et aspect normal de l'artère ophthalmique. **c.** Fistule carotido-caverneuse droite. Même patient. ARM, 3D VR, dans différentes positions. **d.** Phlébographie. Examen autrefois nécessaire pour faire la preuve du diagnostic : grosse veine ophthalmique supérieure et contamination artérielle du contenu veineux du sinus caverneux (à droite). Noter la mobilisation des structures dans les différentes positions du regard. **e.** En haut, reconstruction 3D VR, veineuse encéphalique sélective en vue postérieure et latérale gauche. En bas, après injection, les différents territoires capillaroveineux en ARM (présence d'une malformation artérioveineuse occipitale droite). **f.** Application pathologique, chez un patient venant pour œdème papillaire gauche (cf. saillie papillaire visible dans le PNO). Hypersignal du sinus longitudinal inférieur, du torcular, et isosignal du sinus longitudinal supérieur dans le plan sagittal. L'absence de circulation de ces sinus veineux est confirmée par le défaut de ces structures sur le 2D PC en ARM.

- ✓ L'artériographie RX du système carotido-vertébral offre la meilleure résolution spatiale visible de l'anatomie vasculaire orbitaire in vivo.
- ✓ Le scanner RX est l'outil d'urgence, du fait de sa rapidité et de sa résolution spatiale pour la reconnaissance et l'analyse des plaques athéromateuses sur les bifurcations du système carotido-vertébral.
- ✓ L'angio-RM permet l'analyse de l'arbre artériel et/ou veineux jusqu'au niveau inframillimétrique.
- ✓ L'échotomographie avec effet Doppler explore les vaisseaux du cou et la direction du flux dans l'artère ophtalmique jusqu'à la papille.

BIBLIOGRAPHIE

Amalric P. (1971). Acute choroidal ischaemia. *Trans Ophthalmol Soc UK*, 91 : 305-322.

Amalric P, Piau C et Féliès M.T. (1968). Incidents et accidents au cours de l'angiographie fluorescéinique. *Bull Soc Ophthal Franc*, 68 : 968-973.

Ammann E. (1921). Einige Beobachtungen bei den Funktionsprüfungen in der Sprechstunde : Zentrales Sehen. – Sehen der Glaukomatösen. Sehen der Amblyopen. *Klin Monatsbl Augenheilk*, 67 : 564.

Arend O., Remky A., Evans D. et al. (1997). Contrast sensitivity loss is coupled with capillary dropout in patients with diabetes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 38 : 1819-1824.

Arnold A.C. et Hepler R.S. (1994). Fluorescein angiography in acute nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. *Am J Ophthalmol*, 117 : 222-230.

Arnold A.C., Badr M.A. et Hepler R.S. (1996). Fluorescein angiography in nonischemic optic disc edema. *Arch Ophthalmol*, 114 : 293-298.

Barton F.B., Fong D.S. et Knatterud G.L. (2004). Classification of Farnsworth-Munsell 100-hue test results in the early treatment diabetic retinopathy study. *Am J Ophthalmol*, 138 : 119-124.

Bearse M.A. Jr., Han Y., Schneck M.E. et al. (2004). Local multifocal oscillatory potential abnormalities in diabetes and early diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 45 : 3259-3265.

Bell J.A. et Feldon S.E. (1984). Retinal microangiopathy. Correlation of OCTOPUS perimetry with fluorescein angiography. *Arch Ophthalmol*, 102 : 1294-1298.

Bengtsson B., Heijl A. et Agardh E. (2005). Visual fields correlate better than visual acuity to severity of diabetic retinopathy. *Diabetologia*, 48 : 2494-2500.

Berenstein A., Lasjaunias P. et Ter Brugge K.G. (2004). Clinical and endovascular treatment aspects in adults. In : *Surgical Neuro-Angiography*. Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, New York, vol. 2.1 et 2.2 : 1270.

Biller J., Asconape J., Weinblatt M.E. et al. (1982). Temporal arteritis associated with normal sedimentation rate. *JAMA*, 247 : 486-487.

Bresnick G.H., Korth K., Groo A. et al. (1984). Electroretinographic oscillatory potentials predict progression of diabetic retinopathy. Preliminary report. *Arch Ophthalmol*, 102 : 1307-1311.

Bresnick G.H. et Palta M. (1987). Oscillatory potential amplitudes. Relation to severity of diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol*, 105 : 929-933.

Bresnick G.H. (1991). Diabetic retinopathy. In : Heckenlively J.R., Arden G.B. (éd.). *Principles and practice of clinical electrophysiology of vision*. Mosby Year Book, St Louis : 619-635.

Breton M.E., Quinn G.E., Keene S.S. et al. (1989). Electroretinogram parameters at presentation as predictors of rubeosis in central retinal vein occlusion patients. *Ophthalmology*, 96 : 1343-1352.

Brown J.C., Solomon S.D., Bressler S.B. et al. (2004). Detection of diabetic foveal edema : contact lens biomicroscopy compared with optical coherence tomography. *Arch Ophthalmol*, 122 : 330-335.

Browning D.J. (2003). Potential pitfalls from variable optical coherence tomography displays in managing diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol*, 136 : 555-557.

Browning D.J. (2004). Interobserver variability in optical coherence tomography for macular edema. *Am J Ophthalmol*, 137 : 1116-1117.

Browning D.J., McOwen M.D., Bowen R.M. Jr. et al. (2004). Comparison of the clinical diagnosis of diabetic macular edema with diagnosis by optical coherence tomography. *Ophthalmology*, 111 : 712-715.

Browning D.J., Fraser C.M. et Powers M.E. (2006). A spreadsheet template for the analysis of optical coherence tomography in the longitudinal management of diabetic macular edema. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging*, 37 : 399-405.

Brunette J.R. et Lafond G. (1983). Electroretinographic evaluation of diabetic retinopathy : sensitivity of amplitude and time of response. *Can J Ophthalmol*, 18 : 285-289.

Budde W.M., Junemann A. et Korth M. (1996). Color axis evaluation of the Farnsworth Munsell 100-hue test in primary open-angle glaucoma and normal-pressure glaucoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 234 Suppl 1 : S180-186.

Cabanis E.A., Bourgeois H., Iba-Zizen M.-Th. et al. (1996). *L'imagerie en ophtalmologie*. Rapport de la Société Française d'Ophtalmologie. Masson, Paris : 762.

Cabanis E.A., Iba-Zizen M.-Th., Nguyen T.H. et al. (2004). Neuro-anatomie et imagerie, techniques et résultats normaux, anatomies focales. Première partie. In : Safran A.B., Vighetto A., Landis T., Cabanis E.A. (éd.). *Neuro-ophtalmologie*. Rapport de la Société Française d'Ophtalmologie. Masson, Paris : 1-64.

Catier A., Tadayoni R., Paques M. et al. (2005). Characterization of macular edema from various etiologies by optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol*, 140 : 200-206.

Chan T., Rosenbaum A., Rao R. et al. (2001). Indocyanine green angiography of the anterior segment in patients undergoing strabismus surgery. *Br J Ophthalmol*, 85 : 214-218.

Cohen S.Y., Quentel G., Meunier I. (2001). *Angiographie infrarouge au vert d'indocyanine*. Elsevier, Paris : 203.

Corbé C., Nordmann J.P. (1999a). Fonction de sensibilité au contraste de luminance. In : Risse J.-F. (éd.). *Exploration de la fonction visuelle*. Rapport de la Société Française d'Ophtalmologie. Masson, Paris : 81-98.

Corbé C., Nordmann J.P. (1999b). Sensibilité au contraste. In : Risse J.-F. (éd.). *Exploration de la fonction visuelle*. Rapport de la Société Française d'Ophtalmologie. Masson, Paris : 351-365.

Coscas G., Coscas F., Zourdani A. (2004). Confrontation fluo-ICG-OCT. In : Lamy (éd.). *Atlas d'angiographie en indocyanine*. Bulletin des Sociétés d'Ophtalmologie de France, Marseille : 383.

Coupal D.J. et Patel A.D. (2003). Siegrist streaks in giant cell arteritis. *J Neuroophthalmol*, 23 : 272-273.

Cox T.A., Thompson H.S., Hayreh S.S. et al. (1982). Visual evoked potential and pupillary signs. A comparison in optic nerve disease. *Arch Ophthalmol*, 100 : 1603-1607.

Cull R.E. (1979). Internal carotid artery occlusion caused by giant cell arteritis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 42 : 1066-1067.

D'Anna S., Hochheimer B., Joondeph H. et al. (1983). Fluorescein angiography of the heavily pigmented iris and new dyes for iris angiography. *Arch Ophthalmol*, 101 : 289-293.

De Boer J.F., Cense B., Park B.H. et al. (2003). Improved signal-to-noise ratio in spectral-domain compared with time-domain optical coherence tomography. *Opt Lett*, 28 : 2067-2069.

De Oliveira Maia Junior O., Takahashi W.Y., Sampaio M.W. et al. (2007). [Contrast sensitivity in diabetic retinopathy treated with argon laser panphotocoagulation]. *Arq Bras Oftalmol*, 70 : 763-766.

Deng Y., Zhou H., Duan J. (1994). Electro-oculogram of the retinal vein occlusion. *Yen Ko Hsueh Pao (China)*, 10 : 60-64.

Dithmar S., Holz F.G., Burk R.O. et al. (1995). [Confocal scanning laser indocyanine green angiography with the Heidelberg retinal angiograph]. *Klin Monatsbl Augenheilkd*, 207 : 11-16.

Dosso A.A., Bonvin E.R., Morel Y. et al. (1996). Risk factors associated with contrast sensitivity loss in diabetic patients. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 234 : 300-305.

Drance S.M., Lakowsky R., Schulzer M. et al. (1981). Acquired color vision changes in glaucoma. Use of 100-hue test and Pickford anomaloscope as predictors of glaucomatous field change. *Arch. Ophthalmol*, 99 : 829-831.

Dubois-Poulsen A. et Cochet P. (1954). Un cas de dyschromatopsie diabétique. *Bull Soc Ophthalmol Fr*, 4 : 323-330.

Falkenberry S.M., Ip M.S., Blodi B.A. et al. (2006). Optical coherence tomography findings in central retinal artery occlusion. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging*, 37 : 502-505.

Fetkenhour C. et Choromokos E. (1978). Anterior segment fluorescein angiography with a retinal fundus camera. *Arch Ophthalmol* 96 : 711-713.

Flower R.W. et Hochheimer B.F. (1973). A clinical technique and apparatus for simultaneous angiography of the separate retinal and choroidal circulations. *Invest Ophthalmol*, 12 : 248-261.

Fong D.S., Barton F.B. et Bresnick G.H. (1999). Impaired color vision associated with diabetic retinopathy : Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 15. *Am J Ophthalmol*, 128 : 612-617.

Fong D.S., Girach A. et Boney A. (2007). Visual side effects of successful scatter laser photocoagulation surgery for proliferative diabetic retinopathy : a literature review. *Retina*, 27 : 816-824.

- France T.D. et France L.W. (1988). Low-contrast visual acuity cards in pediatric ophthalmology. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 226 : 158-160.
- François J., Verriest G. et De Rouck A. (1957). [Electrooculography in the functional examination of the retina.]. *Bibl Ophthalmol*, 43 : 1-67.
- François J., De Rouck A. (1954). L'électrorétinographie dans la rétinopathie diabétique et dans la rétinopathie hypertensive. *Acta Ophthalmol*, 32 : 391-404.
- François J., De Rouck A., Cambie E. (1973). Electrophysiological aspects in retinal vein thrombosis. In : *Doc Ophthalmol Proc series (ISCERG 1972)*. 43-56.
- Friedland S., Winterkorn J.M. et Burde R.M. (1996). Luxury perfusion following anterior ischemic optic neuropathy. *J Neuroophthalmol*, 16 : 163-171.
- Froehlich J. et Kaufman D.I. (1994). Use of pattern electroretinography to differentiate acute optic neuritis from acute anterior ischemic optic neuropathy. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 92 : 480-486.
- Galezowski X. (1868). *Du diagnostic des maladies des yeux par la chromatopsie rétinienne*. Baillière J.B., Paris.
- Gandolfo E., Zingirian M., Corallo G. et al. (1983). Diabetic retinopathy : perimetric findings. In : Greve E.L. et Heijl A. (éd.). *Fifth International Visual Field Symposium*. The Hague, Dr W. Junk.
- Gaudric A., Ducos de Lahitte G., Cohen S.Y. et al. (2006). Optical coherence tomography in group 2A idiopathic juxtafoveal retinal telangiectasis. *Arch Ophthalmol*, 124 : 1410-1419.
- Geier S.A., Hammel G., Bogner J.R. et al. (1994). HIV-related ocular microangiopathic syndrome and color contrast sensitivity. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 35 : 3011-3021.
- Ginsburg A.P. (1984). A new contrast sensitivity vision test chart. *Am J Optom Physiol Opt*, 61 : 403-407.
- Ginsburg A.P. (2003). Contrast sensitivity and functional vision. *Int Ophthalmol Clin*, 43 : 5-15.
- Glaser J.S., Laflamme, P. (1979). The visual evoked response – Methodology and application in optic nerve disease. In : H. Stanley Thompson (éd.). *Topics in neuro-ophthalmology*. Williams & Wilkins, Baltimore : 199-218.
- Gracis G.P. et Giobbio D. (1990). A new method for visual efficiency evaluation. *Panminerva Med*, 32 : 128-131.
- Guex-Crosier Y. et Durig J. (2003). Anterior segment indocyanine green angiography in anterior scleritis and episcleritis. *Ophthalmology*, 110 : 1756-1763.
- Guyer D.R., Puliafito C.A., Mones J.M. et al. (1992). Digital indocyanine-green angiography in chorioretinal disorders. *Ophthalmology*, 99 : 287-291.
- Halperin L.S., Olk R.J., Soubrane G. et al. (1990). Safety of fluorescein angiography during pregnancy. *Am J Ophthalmol*, 109 : 563-566.
- Han Y., Bearse M.A. Jr., Schneck M.E. et al. (2004). Multifocal electroretinogram delays predict sites of subsequent diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 45 : 948-954.
- Harding G.F.A., Crews S.J., Good P.A. (1980). VEP in neuro-ophthalmic disease. In : Barber C. (éd.). *Evoked potentials*. MTP Press, Lancaster : 235-241.
- Hardy K.J., Lipton J., Scase M.O. et al. (1992). Detection of colour vision abnormalities in uncomplicated type 1 diabetic patients with angiographically normal retinas. *Br J Ophthalmol*, 76 : 461-464.
- Hayashi K. et De Laey J.J. (1985). Indocyanine green angiography of choroidal neovascular membranes. *Ophthalmologica*, 190 : 30-39.
- Hayreh S.S. et Baines J.A. (1972a). Occlusion of the posterior ciliary artery. I. Effects on choroidal circulation. *Br J Ophthalmol*, 56 : 719-735.
- Hayreh S.S. et Baines J.A. (1972b). Occlusion of the posterior ciliary artery. III. Effects on the optic nerve head. *Br J Ophthalmol*, 56 : 754-764.
- Hayreh S.S. (1974a). Anterior ischaemic optic neuropathy. I. Terminology and pathogenesis. *Br J Ophthalmol*, 58 : 955-963.
- Hayreh S.S. (1974b). Anterior ischaemic optic neuropathy. II. Fundus on ophthalmoscopy and fluorescein angiography. *Br J Ophthalmol*, 58 : 964-980.
- Hayreh S.S. (1990). In vivo choroidal circulation and its watershed zones. *Eye*, 4 (Pt 2) : 273-289.
- Hayreh S.S., Klugman M.R., Beri M. et al. (1990). Differentiation of ischemic from non-ischemic central retinal vein occlusion during the early acute phase. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 228 : 201-217.
- Hayreh S.S., Podhajsky P.A. et Zimmerman B. (1998a). Ocular manifestations of giant cell arteritis. *Am J Ophthalmol*, 125 : 509-520.
- Hayreh S.S., Podhajsky P.A. et Zimmerman B. (1998b). Occult giant cell arteritis : ocular manifestations. *Am J Ophthalmol*, 125 : 521-526.
- Hayreh S.S. (2001a). The blood supply of the optic nerve head and the evaluation of it - myth and reality. *Prog Retin Eye Res*, 20 : 563-593.
- Hayreh S.S. (2001b). Blood flow in the optic nerve head and factors that may influence it. *Prog Retin Eye Res*, 20 : 595-624.
- Hayreh S.S. (2004). Posterior ischaemic optic neuropathy : clinical features, pathogenesis, and management. *Eye*, 18 : 1188-1206.
- Hayreh S.S. et Zimmerman B. (2005a). Visual field abnormalities in nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy : their pattern and prevalence at initial examination. *Arch Ophthalmol*, 123 : 1554-1562.
- Hayreh S.S. et Zimmerman M.B. (2005b). Central retinal artery occlusion : visual outcome. *Am J Ophthalmol*, 140 : 376-391.
- Hayreh S.S. et Zimmerman M.B. (2007). Nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy natural history of visual outcome. *Ophthalmology*.
- Hee M.R., Puliafito C.A., Wong C. et al. (1995). Quantitative assessment of macular edema with optical coherence tomography. *Arch Ophthalmol*, 113 : 1019-1029.
- Hee M.R., Puliafito C.A., Duker J.S. et al. (1998). Topography of diabetic macular edema with optical coherence tomography. *Ophthalmology*, 105 : 360-370.
- Hellstedt T., Kaaja R., Teramo K. et al. (1997). Contrast sensitivity in diabetic pregnancy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 235 : 70-75.
- Henkes H.E. et Houtsmuller A.J. (1965). Fundus diabeticus. An evaluation of the preretinal stage. *Am J Ophthalmol*, 60 : 662-670.
- Hochheimer B.F. (1971). Angiography of the retina with indocyanine green. *Arch Ophthalmol*, 86 : 564-565.
- Holder G.E. (1981). The visual evoked response in ischaemic optic neuropathy. *Doc Ophthalmol Proc Ser*. vol. 27 : 123-129.
- Holder G.E. (1987). Abnormalities of the pattern electroretinogram in optic nerve lesions : Changes specific for proximal retinal dysfunction. In : Barber C., Blum, T. (éd.). *Evoked potentials III*. Butterworths, London : 221-224.
- Huang D., Swanson E.A., Lin C.P. et al. (1991). Optical coherence tomography. *Science*, 254 : 1178-1181.
- Hulbert M.F. et Vernon S.A. (1992). Passing the DVLC field regulations following bilateral pan-retinal photocoagulation in diabetics. *Eye*, 6 (Pt 5) : 456-460.
- Husain D., Kramer M., Kenny A.G. et al. (1999). Effects of photodynamic therapy using verteporfin on experimental choroidal neovascularization and normal retina and choroid up to 7 weeks after treatment. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 40 : 2322-2331.
- Hvarfner C., Andreasson S. et Larsson J. (2006). Multifocal electroretinography and fluorescein angiography in retinal vein occlusion. *Retina*, 26 : 292-296.
- Jayle G.-E., Boyer R.-L., Saracco J.-B. (1964). *L'électrorétinographie : bases physiologiques et données cliniques*. Rapport de la Société Française d'Ophtalmologie. Masson, Paris.
- Johnson M.A. et McPhee T.J. (1993). Electroretinographic findings in iris neovascularization due to acute central retinal vein occlusion. *Arch Ophthalmol*, 111 : 806-814.
- Johnson M.A. et Hood D.C. (1996). Rod photoreceptor transduction is affected in central retinal vein occlusion associated with iris neovascularization. *J Opt Soc Am A Opt Image Sci Vis*, 13 : 572-576.
- Johnson M.A., Procope, J., Quinlan, P.M. (1990). Electroretinographic oscillatory potentials and their role in predicting treatable complications in patients with central retinal vein occlusion. *Opt Soc Am tech dig*, 3 : 62-65.
- Jonas J.B. et Zach F.M. (1990). [Color vision defects in chronic open angle glaucoma]. *Fortschr Ophthalmol*, 87 : 255-259.
- Kang S.W., Park C.Y. et Ham D.I. (2004). The correlation between fluorescein angiographic and optical coherence tomographic features in clinically significant diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol*, 137 : 313-322.
- Karacorlu M., Ozdemir H. et Arf Karacorlu S. (2006). Optical coherence tomography findings in branch retinal artery occlusion. *Eur J Ophthalmol*, 16 : 352-353.
- Karpe G. (1945). The basis of clinical electroretinography. *Acta Ophthalmol suppl* 24 : 1-118.
- Karpe G. et Uchermann A. (1955). The clinical electroretinogram. VII. The electroretinogram in circulatory disturbances of the retina. *Acta Ophthalmol (Copenh)*, 33 : 493-516.
- Kaye S.B. et Harding S.P. (1988). Early electroretinography in unilateral central retinal vein occlusion as a predictor of rubeosis iridis. *Arch Ophthalmol*, 106 : 353-356.
- Kimura R. (1980). Fluorescein gonioscopy. *Glaucoma*, 2 : 359-367.
- Krastel H. (1995). Farbsinn. In : Straub W., Kroll P., Kühle H.J. (éd.). *Augenärztliche Untersuchungsmethoden*. Enke, Stuttgart : 537-566.
- Krastel H., Moreland, J. (1991). Colour vision deficiencies in ophthalmic diseases. In : Cronly-Dillon J. R. (éd.). *Vision and visual dysfunction*. Macmillan, London : 115-172.
- Kretschmann U., Bock M., Gockeln R. et al. (2000). Clinical applications of multifocal electroretinography. *Doc Ophthalmol*, 100 : 99-113.
- Kurtenbach A., Wagner U., Neu A. et al. (1994). Brightness matching and colour discrimination in young diabetics without retinopathy. *Vision Res*, 34 : 115-122.
- Kurtenbach A., Neu A. et Zrenner E. (1999a). A temporal deficit in juvenile diabetics. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 237 : 636-641.
- Kurtenbach A., Schiefer U., Neu A. et al. (1999b). Preretinopathic changes in the colour vision of juvenile diabetics. *Br J Ophthalmol*, 83 : 43-46.
- Kurtenbach A., Schiefer U., Neu A. et al. (1999c). Development of brightness matching and colour vision deficits in juvenile diabetics. *Vision Res*, 39 : 1221-1229.
- Kurtenbach A., Langrova H. et Zrenner E. (2000). Multifocal oscillatory potentials in type 1 diabetes without retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 41 : 3234-3241.
- Kurtenbach A. et Erb C. (2001). Colour vision in diabetics tested by the Farnsworth-Munsell 28-hue desaturated test. *Colour Res Appl*, 26 (suppl.) : 292-296.
- Kurtenbach A., Fogel W. et Erb C. (2002). Anomaloscope matches in patients with diabetes mellitus. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 240 : 79-84.
- Lanthy P. (2001). Les tests de confusion pigmentaire. In : Leid J. (éd.). *Les dyschromatopsies*. Rapport Soc. Ophtalmol. Fr. Lamy, Marseille : 103-132.
- Larsson J. et Andreasson S. (2001). Photopic 30 Hz flicker ERG as a predictor for rubeosis in central retinal vein occlusion. *Br J Ophthalmol*, 85 : 683-685.
- Lasjaunias P., Berenstein A. et Ter Brugge K.G. (2001). Surgical neuro-angiography. Clinical vascular anatomy and variations. In : *Surgical Neuro-angiography*. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, vol. 1 : 773.
- Lasjaunias P., Ter Brugge K.G. et Berenstein A. (2006). Clinical and interventional aspects in children. In : *Surgical Neuro-angiography*. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, vol. 3 : 977.

- Leber T. (1916). Die Netzhauterkrankung bei Diabetes mellitus und insipidus. In : Graefe A., Saemisch T., Hess C. (éd.). *Handbuch der Augenheilkunde : Die Krankheiten der Netzhaut*. Engelmann, Leipzig, vol. VII, Part. II : 943-973.
- Leid J. (2001). *Les dyschromatopsies*. Rapport Soc. Ophthalmol. Fr. Lamy, Marseille (numéro spécial) : 302.
- Leid J. et Campagne J.M. (2001). Colour vision at very high altitude. *Color Res Appl*, 26 Suppl 1 : S281-283.
- Liska V. (1999). [Contrast sensitivity in type I diabetics without symptoms of diabetic retinopathy]. *Ceské Slov Ophthalmol*, 55 : 237-245.
- Machida S., Gotoh Y., Tanaka M. et al. (2004). Predominant loss of the photopic negative response in central retinal artery occlusion. *Am J Ophthalmol*, 137 : 938-940.
- Mack H.G., O'Day J. et Currie J.N. (1991). Delayed choroidal perfusion in giant cell arteritis. *J Clin Neuroophthalmol*, 11 : 221-227.
- Maclean AL et Maumenee A.E. (1960). Hemangioma of the choroid. *Am J Ophthalmol*, 50 : 3-11.
- Mantylarvi M. (1993). Colour vision in diabetic patients after photocoagulation treatment. A five-year follow-up. *Acta Ophthalmol (Copenh)*, 71 : 514-518.
- Mapstone R. (1971). Fluorescein iridography. *Br J Ophthalmol*, 55 : 400-405.
- Marmor M.F. et Zrenner E. (1998). Standard for clinical electroretinography (1999 update). International Society for Clinical Electrophysiology of Vision. *Doc Ophthalmol*, 97 : 143-156.
- Marre M., Pinckers, P. (1990). Acquired color vision defects in dependence of depth-localization and eccentricization of fixation. In : Ohta Y. (éd.). *Color vision deficiencies*. Proc. Symp. IRGCVD. Kugler & Ghedini publ., Tokyo : 213-218.
- Maruyama Y., Kishi S., Kamei Y. et al. (1995). Infrared angiography of the anterior ocular segment. *Surv Ophthalmol*, 39 : 40-48.
- Massin P., Girach A., Erginay A. et al. (2006). Optical coherence tomography : a key to the future management of patients with diabetic macular oedema. *Acta Ophthalmol Scand*, 84 : 466-474.
- Mastropasqua L., Verrotti A., Lobefalo L. et al. (1995). Visual field defects in diabetic children without retinopathy. Relation between visual function and microalbuminuria. *Acta Ophthalmol Scand*, 73 : 125-128.
- Mattiello M., Maniero M., Gastelù R. (2001). Relation between retinal hypoxia and alteration of chromatic vision in anemias and glaucomas. *Color Res Appl*, 26 (suppl.) : 277-280.
- Mc Phee T.J., Johnson M.A., Elmam M.J. (1988). Electroretinography findings in iris neovascularisation due to acute central retinal vein occlusion. *Invest Ophthalmol Vis Sci suppl*, 29 : 67.
- McKendrick A.M., Sampson G.P., Walland M.J. et al. (2007). Contrast sensitivity changes due to glaucoma and normal aging : low-spatial-frequency losses in both magnocellular and parvocellular pathways. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 48 : 2115-2122.
- Meyer P. et Watson P. (1987). Low dose fluorescein angiography of the conjunctiva and episclera. *Br J Ophthalmol*, 71 : 2-10.
- Meyer P. (1988). Patterns of blood flow in episcleral vessels studied by low-dose fluorescein videoangiography. *Eye*, 2 : 533-546.
- Moreland J.D. (1990). The clinical utility of anomaloscopy. In : Ohta Y. (éd.). *Color vision deficiencies*. Proc. Symp. IRGCVD. Kugler & Ghedini publ., Tokyo : 127-143.
- Moschos M.M., Panayotidis D., Theodosiadis G. et al. (2004). Assessment of macular function by multifocal electroretinogram in age-related macular degeneration before and after photodynamic therapy. *J Fr Ophthalmol*, 27 : 1001-1006.
- Moschos M.M., Brouzas D., Apostolopoulos M. et al. (2007a). Intravitreal use of bevacizumab (Avastin) for choroidal neovascularization due to ARMD : a preliminary multifocal-ERG and OCT study : Multifocal-ERG after use of bevacizumab in ARMD. *Doc Ophthalmol*, 114 : 37-44.
- Moschos M.M., Brouzas D., Loukianou E. et al. (2007b). Intraocular triamcinolone acetate for macular edema due to CRVO. A multifocal-ERG and OCT study. *Doc Ophthalmol*, 114 : 1-7.
- Moschos M.N., Panayotidis D., Moschos M.M. et al. (2003). A preliminary assessment of macular function by MF-ERG in myopic eyes with CNV with complete response to photodynamic therapy. *Eur J Ophthalmol*, 13 : 461-467.
- Nieuwenhuizen J., Watson P., Jager M. et al. (2003). The value of combining anterior segment fluorescein angiography with indocyanine green angiography in scleral inflammation. *Ophthalmology*, 110 : 1653-1666.
- Novotny HR et Alvis D.L. (1960). A method of photographing fluorescence in circulating blood of the human eye. *Tech Doc Rep SAMTDR USAF Sch Aersp Med.*, 60-82 : 1-4.
- Novotny HR et Alvis D.L. (1961). A method of photographing fluorescence in circulating blood in the human retina. *Tech Doc Rep SAMTDR USAF Sch Aersp Med.*, 24 : 82-86.
- Oguchi Y., Suzuki S. (1984). Electrophysiology of a patient with internal carotid occlusion. *Doc Ophthalmol Proc Ser*. vol. 40 : 185-191.
- Ohn Y.H., Katsumi O., Kruger-Leite E. et al. (1991). Electrooculogram in central retinal vein obstruction. *Ophthalmologica*, 203 : 189-195.
- Ong G.L., Ripley L.G., Newsom R.S. et al. (2003). Assessment of colour vision as a screening test for sight threatening diabetic retinopathy before loss of vision. *Br J Ophthalmol*, 87 : 747-752.
- Ormerod L., Fariza E., Hughes G. et al. (1990). Anterior segment fluorescein videoangiography with a scanning angiographic microscope. *Ophthalmology*, 97 : 745-751.
- Oto S., Yilmaz G., Cakmakci S. et al. (2002). Indocyanine green and fluorescein angiography in nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. *Retina*, 22 : 187-191.
- Ozdemir H., Karacorlu S. et Karacorlu M. (2006). Optical coherence tomography findings in central retinal artery occlusion. *Retina*, 26 : 110-112.
- Pahor D. (1997). Automated static perimetry as a screening method for evaluation of retinal perfusion in diabetic retinopathy. *Int Ophthalmol*, 21 : 305-309.
- Paliaga G.P. (1991). *L'esame del visus*. Minerva Medica Edizioni, Torino.
- Palma S. et Zatti C. (1997). [Biopsy of the temporal artery]. *Acta Otorhinolaryngol Ital*, 17 : 369-376.
- Paunescu L.A., Ko T.H., Duker J.S. et al. (2006). Idiopathic juxtafoveal retinal telangiectasis : new findings by ultrahigh-resolution optical coherence tomography. *Ophthalmology*, 113 : 48-57.
- Pechereau A. (2007a). Acuité visuelle. In : Roth A., Gomez A., Pechereau A. (éd.). *La réfraction de l'œil : du diagnostic à l'équipement optique*. Atlas en Ophthalmologie. Elsevier, Paris : 22-27.
- Pechereau A. (2007b). Échelles d'acuité visuelle de loin et de près. In : Roth A., Gomez A., Pechereau A. (éd.). *La réfraction de l'œil : du diagnostic à l'équipement optique*. Atlas en Ophthalmologie. Elsevier, Paris : 145-149.
- Pelizzone M., Sommerhalder, J. (1999). Méthodes psychophysiques et détermination des seuils de perception. In : Risse J.-F. (éd.). *Exploration de la fonction visuelle*. Rapport de la Société Française d'Ophthalmologie. Masson, Paris : 73-80.
- Pelizzone M., Sommerhalder J., Roth, A. (1995). Détermination des seuils de discrimination dans les épreuves d'égalisation colorée. *Ophthalmologie*, 9 : 229-234.
- Pelizzone M., Sommerhalder J., Roth A., Hermes D. (1991). Automated Rayleigh and Moreland matches on a computer-controlled anomaloscope. In : Drum B., Moreland J.D., Serra A. (éd.). *Colour Vision Deficiencies X*. Doc. Ophthalmol. Proc. Ser., Kluwer Acad. Publ., Dordrecht, vol. 54 : 151-159.
- Pinckers A. et Marre M. (1983). Basic phenomena in acquired colour vision deficiency. *Doc Ophthalmol*, 55 : 251-271.
- Quillen D.A., Cantore W.A., Schwartz S.R. et al. (1993). Choroidal nonperfusion in giant cell arteritis. *Am J Ophthalmol*, 116 : 171-175.
- Rahman W. et Rahman F.Z. (2005). Giant cell (temporal) arteritis : an overview and update. *Surv Ophthalmol*, 50 : 415-428.
- Risse J.-F. (1999). *Exploration de la fonction visuelle*. Rapport de la Société Française d'Ophthalmologie. Masson, Paris : 765.
- Roth A. (1990). The power of metameric color equations in testing color vision. In : Ohta Y. (éd.). *Color vision deficiencies*. Proc. Symp. IRGCVD. Kugler & Ghedini publ., Tokyo : 181-190.
- Roth A. et Pelizzone M. (1992). Les anomalies de la vision colorée. In : Christen Y., Doly M., Droy-Lefaix M.-T. (éd.). *Les Séminaires ophtalmologiques d'Ipsen : Neurobiologie de la rétine*. Elsevier, Paris, vol. 4 : 125-142.
- Roth A. (2001a). La mesure des seuils de perception : les équations colorées - les colorimètres et les anomaloscopes. In : Leid J. (éd.). *Les dyschromatopsies*. Rapport Soc. Ophthalmol. Fr. Lamy, Marseille : 133-144.
- Roth A. (2001b). Les dyschromatopsies acquises : de la physiopathologie à l'expression clinique. Leur classification. In : Leid J. (éd.). *Les dyschromatopsies*. Rapport Soc. Ophthalmol. Fr. Lamy, Marseille : 67-77.
- Roth A. (2007a). Réfraction objective. Réfraction subjective. In : Roth A., Gomez A., Pechereau A. (éd.). *La réfraction de l'œil : du diagnostic à l'équipement optique*. Atlas en Ophthalmologie. Elsevier, Paris : 97-174.
- Roth A. (2007b). Vision des couleurs. Examen clinique de la vision des couleurs. In : Roth A., Gomez A., Pechereau A. (éd.). *La réfraction de l'œil : du diagnostic à l'équipement optique*. Atlas en Ophthalmologie. Elsevier, Paris : 37-40, 172-174.
- Roth A., Lanthony, P. (1999). Les techniques d'exploration de la vision des couleurs : Indications et résultats de l'exploration de la vision des couleurs. In : Risse J.-F. (éd.). *Exploration de la fonction visuelle*. Rapport de la Société Française d'Ophthalmologie. Masson, Paris : 129-151, 367-394.
- Roth A., Lanthony, P. (2001c). Les principes généraux de l'examen de la vision des couleurs. In : Leid J. (éd.). *Les dyschromatopsies*. Rapport Soc. Ophthalmol. Fr. Lamy, Marseille : 83-92.
- Roth A., Leid, J. (2001d). La stratégie des tests pour le diagnostic des dyschromatopsies acquises. In : Leid J. (éd.). *Les dyschromatopsies*. Rapport Soc. Ophthalmol. Fr. Lamy, Marseille : 207-208.
- Roth J.A. (1969). Central visual field in diabetes. *Br J Ophthalmol*, 53 : 16-25.
- Roy M., Gunkel R., Rodgers G. et al. (1988). Lanthony desaturated panel D15 test in sickle cell patients. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 226 : 326-329.
- Roy M.S., Rodgers G., Gunkel R. et al. (1987). Color vision defects in sickle cell anemia. *Arch Ophthalmol*, 105 : 1676-1678.
- Sabates R., Hirose T. et McMeel J.W. (1983). Electroretinography in the prognosis and classification of central retinal vein occlusion. *Arch Ophthalmol*, 101 : 232-235.
- Sadun A.A., Carelli V., Bose S. et al. (2002). First application of extremely high-resolution magnetic resonance imaging to study microscopic features of normal and LHON human optic nerve. *Ophthalmology*, 109 : 1085-1091.
- Sadun F., Pece A. et Brancato R. (1998). Fluorescein and indocyanine green angiography in arteritic anterior ischaemic optic neuropathy. *Br J Ophthalmol*, 82 : 1344-1345.
- Sakaue H., Katsumi O. et Hirose T. (1989). Electroretinographic findings in fellow eyes of patients with central retinal vein occlusion. *Arch Ophthalmol*, 107 : 1459-1462.
- Schatz H., Burton T., Yannuzzi L.A. et al. (1978a). *Interpretation of fundus fluorescein angiography*. Mosby-Year Book Inc., St Louis.
- Schatz H., Burton T., Yannuzzi L.A. et al. (1978b). *Interpretation of fundus fluorescein angiography*. Mosby-Year Book Inc., St Louis : 74-248.
- Schatz H., Burton T., Yannuzzi L.A. et al. (1978c). *Interpretation of fundus fluorescein angiography*. Mosby-Year Book Inc., St Louis : 249-250.

- Schatz H., Burton T., Yannuzzi L.A. *et al.* (1978d). *Interpretation of fundus fluorescein angiography*. Mosby-Year Book Inc., St Louis : 339-492.
- Schatz H., Burton T., Yannuzzi L.A. *et al.* (1978e). *Interpretation of fundus fluorescein angiography*. Mosby-Year Book Inc., St Louis : 493-748.
- Shikano S et Shimizu K. (1968). *Atlas of Fluorescence Fundus Angiography*. WB Saunders Co, Philadelphia.
- Shimada Y., Li Y., Bearse M.A. Jr. *et al.* (2001). Assessment of early retinal changes in diabetes using a new multifocal ERG protocol. *Br J Ophthalmol*, 85 : 414-419.
- Siatkowski R.M., Gass J.D., Glaser J.S. *et al.* (1993). Fluorescein angiography in the diagnosis of giant cell arteritis. *Am J Ophthalmol*, 115 : 57-63.
- Singh S. et Dass R. (1960). The central artery of the retina. I. Origin and course. *Br J Ophthalmol*, 44 : 193-212.
- Slavin M.L. et Barondes M.J. (1994). Visual loss caused by choroidal ischemia preceding anterior ischemic optic neuropathy in giant cell arteritis. *Am J Ophthalmol*, 117 : 81-86.
- Sokol S., Moskowitz A., Skarf B. *et al.* (1985). Contrast sensitivity in diabetics with and without background retinopathy. *Arch Ophthalmol*, 103 : 51-54.
- Sommerhalder J., Baglivo E., Barbey C. *et al.* (1998). Colour vision in AIDS patients without HIV retinopathy. *Vision Res*, 38 : 3441-3446.
- Spaide R.F., Lee J.K., Klancnik J.K. Jr. *et al.* (2003). Optical coherence tomography of branch retinal vein occlusion. *Retina*, 23 : 343-347.
- Speeg-Schatz C., Zanlonghi, X. (1999). Acuité visuelle. In : Risse J.-F. (éd.). *Exploration de la fonction visuelle*. Rapport de la Société Française d'Ophtalmologie. Masson, Paris : 99-128.
- Spolaore R., Gaudric A., Coscas G. *et al.* (1984). Acute sectorial choroidal ischemia. *Am J Ophthalmol*, 98 : 707-716.
- Stanga P.E., Lim J.I. et Hamilton P. (2003). Indocyanine green angiography in chorioretinal diseases : indications and interpretation : an evidence-based update. *Ophthalmology*, 110 : 15-21 ; quiz 22-13.
- Strom C., Sander B., Larsen N. *et al.* (2002). Diabetic macular edema assessed with optical coherence tomography and stereo fundus photography. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 43 : 241-245.
- Sutter E.E. et Tran D. (1992). The field topography of ERG components in man - I. The photopic luminance response. *Vision Res*, 32 : 433-446.
- Tanimoto N., Usui T., Ichibe M. *et al.* (2005). Rod and cone a-waves in central retinal vein occlusion. *Jpn J Ophthalmol*, 49 : 402-410.
- Tomsak R.L. et Zakov Z.N. (1998). Nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy with macular edema : visual improvement and fluorescein angiographic characteristics. *J Neuroophthalmol*, 18 : 166-168.
- Tregear S.J., Knowles P.J., Ripley L.G. *et al.* (1997). Chromatic-contrast threshold impairment in diabetes. *Eye*, 11 (Pt 4) : 537-546.
- Utsugi N., Takahashi K. et Kishi S. (2004). Choroidal vascular occlusion in internal carotid artery obstruction. *Retina*, 24 : 915-919.
- Valmaggia C., Speiser P., Bischoff P. *et al.* (1999). Indocyanine green versus fluorescein angiography in the differential diagnosis of arteritic and nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. *Retina*, 19 : 131-134.
- Van Velthoven M.E., Faber D.J., Verbraak F.D. *et al.* (2007). Recent developments in optical coherence tomography for imaging the retina. *Prog Retin Eye Res*, 26 : 57-77.
- Vincent F.-M. et Vincent T. (1986). Bilateral carotid siphon involvement in giant cell arteritis. *Neurosurgery*, 18 : 773-776.
- Vingrys A.J. et Garner L.F. (1987). The effect of a moderate level of hypoxia on human color vision. *Doc Ophthalmol*, 66 : 171-185.
- Wilson W.B. (1978). Visual-evoked response differentiation of ischemic optic neuritis from the optic neuritis of multiple sclerosis. *Am J Ophthalmol*, 86 : 530-535.
- Wisznia K.I., Lieberman T.W. et Leopold I.H. (1971). Visual fields in diabetic retinopathy. *Br J Ophthalmol*, 55 : 183-188.
- Yamamoto S., Yamamoto T., Hayashi M. *et al.* (2001). Morphological and functional analyses of diabetic macular edema by optical coherence tomography and multifocal electroretinograms. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 239 : 96-101.
- Yannuzzi L.A., Rohrer K.T., Tindel L.J. *et al.* (1986). Fluorescein angiography complication survey. *Ophthalmology*, 93 : 611-617.
- Yannuzzi L.A., Flower R.W., Slakter J.S. (1997). *Indocyanine green angiography*. Mosby, St Louis.
- Yannuzzi L.A., Bardal A.M., Freund K.B. *et al.* (2006). Idiopathic macular telangiectasia. *Arch Ophthalmol*, 124 : 450-460.
- Yonemura D., Aoki T. et Tsuzuki K. (1962). Electroretinogram in diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol*, 68 : 19-24.
- Yoon Y.H., Lee J. et Kim Y.J. (1996). Preservation of retinal sensitivity in central visual field after panretinal photocoagulation in diabetics. *Korean J Ophthalmol*, 10 : 48-54.
- Yotsukura J. et Adachi-Usami E. (1993). Correlation of electroretinographic changes with visual prognosis in central retinal artery occlusion. *Ophthalmologica*, 207 : 13-18.

ATTEINTES CIRCULATOIRES LIÉES À L'HYPERTENSION ARTÉRIELLE

HYPERTENSION ARTÉRIELLE

A. Pechère-Bertschi

DÉFINITION

L'hypertension artérielle (HTA) est responsable de 6 % des décès sur la planète, atteignant plus d'un milliard d'individus. Sa prévalence va encore augmenter en raison du vieillissement des populations et de l'épidémie de « diabésité » (*Joint National Committee report VII, JNC VII*). La relation entre la pression artérielle et le risque cardiovasculaire est forte, continue et indépendante des autres facteurs de risque cardiovasculaire (Vasan et al., 2001). La hauteur de ce paramètre est directement corrélée au risque de présenter un infarctus du myocarde, une insuffisance cardiaque, une atteinte cérébrale, rénale, vasculaire ou oculaire (MacMahon et al., 1990). Néanmoins, les critères qui définissent une hypertension artérielle chez l'adulte sont des valeurs de pression artérielle supérieures ou égales à 140/90 mmHg (Mancia et al., 2007) (tableau 12-I). Chez le sujet âgé, la pression pulsée ou pression différentielle (valeur systolique moins valeur diastolique) est fortement prédictive de la survenue d'événements cardiovasculaires, et définit l'hypertension systolique isolée.

Tableau 12-I
Classification de l'hypertension
(adulte de plus de dix-huit ans).

La valeur systolique ou diastolique la plus élevée, indépendamment l'une de l'autre, détermine le niveau de classement. L'hypertension artérielle systolique isolée est définie également en trois niveaux, la diastolique étant inférieure à 90 mmHg. Les stades I, II, III correspondent à la terminologie « légère », « modérée », « sévère », progressivement abandonnée.

| Catégorie | Systolique (mmHg) | Diastolique (mmHg) |
|-------------------|-------------------|--------------------|
| Optimale | < 120 | < 80 |
| Normale | 120 - 129 | 80 - 84 |
| Normale haute | 130 - 139 | 85 - 89 |
| Stade I | 140 - 159 | 90 - 99 |
| Stade II | 160 - 179 | 100 - 109 |
| Stade III | ≥ 180 | ≥ 110 |
| Systolique isolée | ≥ 140 | < 90 |

ÉPIDÉMIOLOGIE

L'hypertension artérielle est un problème de santé publique majeur, qui affecte 25 % à 30 % de la population adulte dans les pays industrialisés. Après soixante-cinq ans, l'incidence de l'hypertension artérielle s'élève, pour atteindre 60 % à 70 % de la population âgée. La prévalence de l'hypertension artérielle augmente dans les pays en voie de développement en raison du changement de style de vie et des facteurs environnementaux (Wolf-Maier et al., 2003) ; elle est plus élevée dans la population afro-américaine (Harris et al., 2000).

PHYSIOPATHOGÉNIE DE L'HYPERTENSION

La régulation de la pression artérielle est un phénomène complexe, car elle intègre l'action de nombreux systèmes neuro-humoraux. La plupart des atteintes cardiovasculaires résultant de l'hypertension sont en fait issues de mécanismes compensatoires à l'élévation de la pression artérielle, comme l'hypertrophie du ventricule gauche, ou l'atteinte vasculaire directe, telle que l'artériosclérose ou la néphrosclérose.

Remodelage vasculaire

Les changements de morphologie et de fonction des petits vaisseaux de résistance, incluant le remodelage hypertrophique vasculaire, favorisent l'hypertension par le biais d'un rétrécissement du diamètre de la lumière et par la raréfaction des microvaisseaux.

Augmentation de la rigidité artérielle

Récemment, il a été mis en évidence deux composantes de la pression artérielle, la pression moyenne, en lien avec les résistances vasculaires, et la pression différentielle (valeur systolique moins valeur diastolique). La pression différentielle dépend de la rigidité artérielle des gros vaisseaux et de l'onde de réflexion générée par l'éjection de sang dans l'aorte ; elle augmente donc avec l'âge.

Homéostasie hydrosodée

De nombreuses hormones natriurétiques ou antinatriurétiques interagissent avec l'homéostasie hydroélectrolytique rénale et la pression artérielle.

Dans l'hypothèse rénale de Guyton, l'hypertension artérielle altère le filtre rénal et une pression artérielle plus élevée est requise pour maintenir l'homéostasie sodique.

Les résistances vasculaires sont augmentées dans l'hypertension, via une vasoconstriction artériolaire. Le tonus de la microcirculation

s'adapte en fonction des besoins métaboliques tissulaires, indépendamment de changements de perfusion systémiques (autorégulation). Cette courbe d'autorégulation est déplacée vers la droite dans les différents organes, rein, cerveau, cœur : le flux diminue pour des pressions artérielles plus élevées.

Système rénine-angiotensine

Le système rénine-angiotensine est le système le plus important dans la régulation volumique et donc de la pression artérielle. L'angiotensine II, vasoconstricteur puissant, notamment au niveau de l'artéριοle efférente rénale, promeut la réabsorption sodique rénale.

Dysfonction endothéliale

L'endothélium vasculaire est le siège d'une synthèse de substances vasoactives, telles que l'oxyde nitrique relâché en réponse aux stress s'exerçant sur les parois vasculaires. Son complément naturel, aux propriétés opposées, est l'endothéline 1, qui génère vasoconstriction et prolifération cellulaire. Ces systèmes peuvent être altérés pour différentes parts, selon les modèles expérimentaux.

Système nerveux autonome

L'hyperactivité du système sympathique est également un signe cardinal de l'état hypertensif. Le système nerveux autonome, par ses composants inhibiteurs parasympathiques et excitateurs sympathiques, module en fait tous les intervenants qui influencent la pression artérielle. Ces facteurs sont, entre autres, un apport de sodium élevé, la résistance à l'insuline, l'inflammation, le surpoids, la dyslipidémie, l'inactivité physique etc.

DIAGNOSTIC CLINIQUE DE L'HYPERTENSION

Le diagnostic d'hypertension artérielle est fondé sur de multiples mesures obtenues lors d'occasions séparées sur plusieurs semaines, excepté en cas de valeurs très élevées (O'Brien et al., 2005) (tableau 12-II).

Tableau 12-II
Technique de mesure de la pression artérielle.

Position assise (couchée), repos de 5 minutes ou plus
Tensiomètre (mercure, anéroïde, oscillométrique) validé* et calibré
Brassard adapté à la circonférence du bras (> 33 cm : grosse manchette)
Décompression de 2 mmHg/seconde (mesure auscultatoire)
Mesure en position debout chez le malade diabétique ou âgé (1 et 5')
Mesure aux deux bras, la valeur la plus élevée faisant référence
Phases I et V (disparition des bruits) de Korotkoff (IV, diminution des bruits, lors de la grossesse)
Prendre trois mesures avec une précision de 2 mmHg et noter la moyenne des deux dernières valeurs

* www.dableducational.com

Mesure ambulatoire de la pression artérielle

Les valeurs de pression artérielle obtenues en ambulatoire (MAPA) sont associées à l'atteinte d'organes cibles et reflètent de façon sensible les effets du traitement médicamenteux.

Les indications à pratiquer une MAPA figurent sur le tableau 12-III. Dans une étude européenne portant sur mille neuf cent soixante-trois

Tableau 12-III
Indications à l'enregistrement ambulatoire de la pression artérielle de 24 heures (MAPA).

Suspicion d'HTA « de la blouse blanche »
Rythme circadien (baisse physiologique de 10-20 % de la pression nocturne)
HTA réfractaire, paroxystique, labile
Évaluation d'une dysautonomie
Hypotension
Syndrome des apnées du sommeil
Efficacité du traitement
Grossesse
Hypertension/hypotension nocturne

patients suivis cinq ans, il a été démontré que la pression artérielle ambulatoire a une forte valeur prédictive d'événements cardiovasculaires, indépendamment des autres facteurs de risque cardiovasculaire (Clement et al., 2003) (tableau 12-IV).

Tableau 12-IV
Seuils de définition d'hypertension artérielle selon les différents types de mesure.

| Pression artérielle | Systolique (mmHg) | Diastolique (mmHg) |
|-------------------------|-------------------|--------------------|
| Clinique ou au cabinet | ≥ 140 | ≥ 90 |
| MAPA, moyenne 24 heures | ≥ 125 - 130 | ≥ 80 |
| MAPA, jour (éveil) | ≥ 130 - 135 | ≥ 85 |
| MAPA, nuit (sommeil) | ≥ 120 | ≥ 70 |
| Automesure à domicile | ≥ 130 - 135 | ≥ 85 |

Hypotension artérielle nocturne

Les valeurs de pression artérielle sont modulées par un rythme circadien, et s'abaissent normalement de 10 % à 20 % la nuit, comparé aux valeurs diurnes. Dans certaines pathologies oculaires comme le glaucome à pression normale, il a été émis l'hypothèse qu'un abaissement tensionnel nocturne marqué pouvait être délétère pour la perfusion oculaire et aggraver la pathologie sous-jacente. Nous avons montré dans un sous-groupe de patientes atteintes de glaucome à pression normale et souffrant d'hypotension orthostatique, une perte de sodium nocturne au niveau du tubule rénal proximal, et avons postulé que cette déperdition sodique pouvait majorer l'hypotension et dégrader la perfusion oculaire (Pechère-Bertschi et al., 2007). D'autres études sont nécessaires pour déterminer si des mesures destinées à augmenter la pression artérielle nocturne peuvent être bénéfiques pour enrayer la perte du champ visuel dans ces affections.

Automesure de la pression artérielle

La mesure de la pression artérielle par le patient lui-même à son domicile semble améliorer l'observance thérapeutique. L'appareil doit être dûment validé ; très peu de tensiomètres au poignet

remplissent les critères de fiabilité. Il est souhaitable que le patient soit instruit sur la façon de mesurer correctement sa pression artérielle et sur les réactions à avoir en cas de valeurs pathologiques (O'Brien et al., 2005).

« Effet blouse blanche »

Chez environ 15 % des sujets, la pression clinique au cabinet est élevée, alors qu'elle est normale en ambulatoire ; on parle d'hypertension clinique ou « effet blouse blanche ». Le phénomène inverse est également décrit, on parle alors d'hypertension masquée.

BILAN DU MALADE HYPERTENDU

L'anamnèse est dirigée sur les antécédents et les facteurs de risque cardiovasculaire et néphrologique personnels et familiaux, la durée de l'hypertension, la nature et les effets secondaires éventuels des traitements, la présence de symptômes cliniques, souvent non spécifiques et sans lien avec la sévérité de l'hypertension artérielle, tels que céphalées, vertiges, fatigue, épistaxis, ou de signes liés à l'atteinte d'organes cibles comme œdèmes périphériques, baisse de l'acuité visuelle, troubles cognitifs. Il faudra spécifier la prise de médicaments de type anti-inflammatoires non stéroïdiens (y compris inhibiteurs COX2), contraceptifs oraux, hormones de substitution de la ménopause, anabolisants, corticoïdes, ciclosporine, érythropoïétine, sympathomimétiques (gouttes nasales), cocaïne, amphétamines, ainsi que la consommation de réglisse ou boisson anisée sans alcool. Les habitudes d'ingestion de sodium, d'alcool et de tabac, et le niveau d'activité physique seront précisés. L'interrogatoire portera également sur la survenue de céphalées associées à des palpitations et des sudations (phéochromocytome), et d'épisodes de faiblesse musculaire et tétanie (hyperaldostéronisme).

L'examen clinique est concentré sur les systèmes cardiovasculaire et neurologique afin de détecter une atteinte des organes cibles (signes d'insuffisance cardiaque, auscultation d'un souffle artériel ou abdominal, symétrie des pouls au niveau des membres supérieurs et inférieurs, examen neurologique comprenant le fond d'œil). On

notera aussi l'indice de masse corporelle (poids/taille²), la présence d'une obésité abdominale (circonférence abdominale ou rapport taille/hanche en position debout) et les signes d'un Cushing.

On fera chez tous les patients certains examens complémentaires, afin d'estimer l'atteinte de certains organes cibles, de rechercher des arguments pour une hypertension artérielle secondaire et d'évaluer le risque cardiovasculaire absolu (tableau 12-V).

Situation particulière : grossesse

La pression artérielle diminue normalement au cours du premier trimestre de la grossesse de 20/10 mmHg par rapport aux valeurs mesurées avant la grossesse. Ainsi, une hypertension artérielle peut être méconnue à cette période. L'hypertension artérielle dans la grossesse est également définie par des valeurs de 140/90 mmHg ou plus (tableau 12-VI).

PATHOGENÈSE

L'hypertension artérielle primaire, ou essentielle (plus de 90 % des cas), n'est pas une entité uniforme avec un mécanisme pathogénique unique, mais est une condition complexe, polygénique, multifactorielle, fortement modulée par des facteurs génétiques et environnementaux. On estime que 50 % de la variance de la pression artérielle est d'origine génétique (Ward, 1995). Les hypertensions monogéniques sont rares et portent sur des gènes affectant l'homéostasie sodique rénale (Lifton et al., 2001). Pour exemple, dans le syndrome de Liddle, des mutations des sous-unités β et γ du canal sodique épithélial rénal entraînent une augmentation de son activité avec hypertension, alcalose métabolique hypokaliémique et effondrement des taux d'aldostérone et rénine plasmatiques (Shimkets et al., 1994).

Les maladies rénales parenchymateuses, dont la néphropathie diabétique et la polykystose rénale, sont les causes les plus fréquentes d'hypertension secondaire (5 %) et grèvent considérablement le risque cardiovasculaire (De Leeuw et al., 2004). De plus, une hypertension artérielle essentielle de longue date peut altérer la

Tableau 12-V
Bilan biologique du malade hypertendu (www.hypertension.ch).

| | | |
|------------------------|---|---|
| Dans tous les cas | Recherche d'une atteinte rénale | Créatinine plasmatique, bandelette urinaire (\pm sédiment) Microalbuminurie (bandelette) <i>ou</i> 30-300 mg/24 heures <i>ou</i> rapport albumine (mg)/créatinine (mmol) (« spot ») $\geq 2,5$ (homme) et $\geq 3,5$ (femme) |
| | Recherche d'un hyperaldostéronisme | Kaliémie $< 3,5$ mmol/l ($< 3,0$ mmol/l sous diurétiques). |
| | Risque cardiovasculaire | Cholestérol total $> 6,5$ mmol . l ⁻¹ <i>ou</i> LDL-cholestérol > 4 mmol . l ⁻¹ <i>ou</i> HDL < 1 mmol . l ⁻¹ (homme) et $< 1,2$ mmol . l ⁻¹ (femme) Triglycérides $> 1,7$ mmol . l ⁻¹ Glycémie à jeun : – intolérance au glucose : $\geq 5,6$ – diabète : ≥ 7 mmol . l ⁻¹ Acide urique |
| | Calcémie, TSH | |
| | ECG | |
| Évaluation approfondie | Échographie cardiaque Doppler carotidien Échographie rénale \pm Doppler Imagerie cérébrale | |

Tableau 12-VI
Hypertension au cours de la grossesse.

| | |
|--|---|
| HTA préexistante | 1 % à 5 % des grossesses PA \geq 140/90 mmHg présente avant la grossesse ou avant la 20 ^e semaine et persistant <i>post-partum</i> \pm Protéïnurie |
| HTA gestationnelle | Absence de protéïnurie |
| Pré-éclampsie | HTA gestationnelle après la 20 ^e semaine Protéïnurie > 300 mg/24 heures |
| HTA préexistante + HTA gestationnelle avec protéïnurie | Protéïnurie \geq 3 g par 24 heures |

Tableau 12-VII
Recherche d'une atteinte rénale.

| |
|--|
| Créatininémie plasmatique > 133 $\mu\text{mol} \cdot \text{l}^{-1}$ (homme) et > 115 $\mu\text{mol} \cdot \text{l}^{-1}$ (femme) |
| Protéïnurie > 250-300 mg par 24 heures |
| Microalbuminurie 20-200 $\mu\text{mol} \cdot \text{l}^{-1}$ ou 30-300 mg par 24 heures |
| Présence de cylindres hématiques sur le sédiment |
| Échographie rénale (taille et forme des reins, kystes, épaisseur du cortex, obstruction, etc.) |

fonction rénale, qui va elle-même générer une hypertension artérielle secondaire à cette atteinte, réalisant ainsi un cercle vicieux.

Au plan pratique, une néphropathie est identifiée relativement facilement par le dosage de la créatinine plasmatique et par un bilan urinaire avec bandelette réactive et sédiment à la recherche d'une protéïnurie, d'une hématurie, de la présence de cylindres hématiques ou de globules blancs. En cas de protéïnurie, celle-ci sera quantifiée sur une collecte de vingt-quatre heures (valeurs normales \geq de 250-300 mg par 24 heures). Le rapport albumine (mg)/créatinine (mmol) sur un « spot » urinaire est bien corrélé avec l'excrétion protéïque de 24 heures (protéïnurie fois 0,088/créatinine urinaire). Pour la microalbuminurie, se référer au tableau 12-V. Il existe des bandelettes réactives permettant la recherche d'une microalbuminurie (*Clinitek-Microalbumin*). La présence d'une microalbuminurie est fortement associée à la survenue d'accidents cardiovasculaires (Arnlov et al., 2005).

Pathogenèse de l'hypertension dans les néphropathies

On observe une rétention sodique avec expansion du volume intravasculaire, une augmentation du débit cardiaque et des résistances vasculaires rénales. D'autres systèmes neuro-humoraux sont impliqués comme :

- activation de la cascade rénine-angiotensine-aldostérone. Des taux même normaux de rénine peuvent être inadéquatement élevés par rapport à la balance sodée ;
- hyperactivité du système nerveux sympathique ;
- dysfonction endothéliale ;
- stress oxydatif ;
- résistance à l'insuline ;
- effet de l'érythropoïétine exogène.

Hypertension artérielle rénovasculaire

L'hypertension artérielle rénovasculaire est la seconde cause d'hypertension artérielle secondaire. Le rétrécissement d'une ou des deux artères rénales entraîne une diminution de la pression de perfusion en aval de la sténose, avec pour conséquence une activation de la cascade rénine-angiotensine-aldostérone. L'excrétion d'eau et de sodium est altérée et l'angiotensine II va provoquer une intense vasoconstriction des artéioles rénales. Cette forme d'hypertension artérielle secondaire touche environ 5 % de la population hypertendue générale, mais peut atteindre 30 % dans des sous-groupes choisis (tableau 12-VIII). Dans 80 % des cas, l'origine de l'atteinte est athéromateuse et, dans 20 % des cas, on retrouve une fibrodysplasie (Safian et Textor, 2001). Un souffle abdominal est ausculté dans 40 % des cas. C'est rarement le fait d'une thrombose ou d'une tumeur. Les critères cliniques faisant suspecter une hypertension artérielle rénovasculaire sont résumés dans le tableau 12-VIII. Le diagnostic en est difficile, les sténoses des artères rénales retrouvées fréquemment chez les malades hypertendus n'étant pas forcément la cause de l'hypertension. L'investigation de choix est actuellement la RMN rénale avec gadolinium (cave fibrose hépatique si la clairance de la créatinine < 30 ml/min) (Vasbinder et al., 2004) (tableau 12-IX). Le traitement optimal des patients avec hypertension artérielle rénovasculaire est controversé en raison du peu d'essais cliniques de grande envergure

Tableau 12-VIII
Signes et symptômes cliniques suggérant une hypertension artérielle rénovasculaire.

| |
|---|
| HTA chez l'adulte jeune (femme blanche en particulier) ou chez l'enfant |
| HTA maligne ou accélérée ou résistante à une thérapie multiple |
| Tabagisme sévère |
| Cedème pulmonaire aigu « flash » |
| Hypokaliémie, hyper-réninémie |
| Apparition ou aggravation subite d'une HTA |
| Artériopathie occlusive diffuse |
| Altération de la fonction rénale sous inhibiteurs de l'enzyme de conversion ou antagonistes du récepteur de l'angiotensine II |
| Souffle sous-costal ou dans un flanc |
| Asymétrie de la taille des reins |

Tableau 12-IX
Performances des examens utilisés pour le diagnostic d'hypertension artérielle rénovasculaire.

| Test | Sensibilité | Spécificité |
|--|-------------------|-------------|
| US Doppler | 90-95 % | 60-90 % |
| Tomométrie spirale* | 98 % | 94 % |
| Néphrogramme isotopique sensibilisé aux inhibiteurs de l'enzyme de conversion* | 83 % | 93 % |
| Artériographie | « Gold standard » | |
| RMN rénale | 83-100 % | 92-97 % |

* Performances du test altérées en cas d'insuffisance rénale.

Note : D'autres examens tels que les dosages hormonaux dans la veine rénale sont abandonnés ou entrepris uniquement sur l'avis d'un spécialiste.

comparant les différentes stratégies thérapeutiques, et de la difficulté de prévoir la réponse de la pression artérielle aux divers processus de revascularisation. L'angioplastie tend à remplacer la revascularisation chirurgicale (Van Jaarsveld *et al.*, 2000)

Hypertensions endocriniennes

Hyperaldostéronisme primaire

Classiquement, l'hyperaldostéronisme primaire est une hypertension sensible au sodium avec hypokaliémie, alcalose métabolique et suppression de l'activité de la rénine plasmatique. Sa prévalence varie de 1 % à 11 % selon les études ; 30 % des cas sont le fait d'un adénome surrénalien et 70 % en lien avec une hyperplasie surrénalienne. Les cas de carcinome surrénalien et d'aldostéronisme traitable par glucocorticoïdes sont rares (Ganguly, 1998). Si l'hypokaliémie est présente, ce qui n'est pas toujours le cas, en l'absence de restriction sodée, l'origine rénale de la perte peut être étayée par une collecte urinaire de vingt-quatre heures révélant une kaliurie supérieure à 30 mmol par vingt-quatre heures. Un rapport aldostérone (pmol . l⁻¹)/activité de la rénine (ng . ml⁻¹ . h⁻¹) dans le plasma supérieur à 0,9 est un examen généralement reconnu comme test de dépistage¹. Cependant, ce rapport peut être élevé chez le sujet âgé et chez les patients d'origine africaine. Le diagnostic est confirmé, après arrêt des médicaments interférant avec les dosages (soit inhibiteurs de l'enzyme de conversion, antagonistes du récepteur de l'angiotensine II, diurétiques, bêtabloquants), si l'activité de la rénine plasmatique est supprimée (inférieure à 1 ng . ml⁻¹ . h⁻¹) et si les taux d'aldostérone urinaire et plasmatique sont élevés. En dernier lieu, les tests de stimulation de la rénine après déambulation et diurétiques, et de suppression de l'aldostérone par la fludrocortisone ou une charge en sel seront réalisés, afin d'asseoir biologiquement le diagnostic et de ne pas opérer inutilement les patients pour un incidentalome (Young, 2007). L'imagerie (tomométrie coupes fines, RMN) mènera à l'exérèse de la masse, en laparoscopie dans les équipes entraînées, ou à un traitement par spironolactone ou éplérénone en cas d'hyperplasie surrénalienne (Krum et Gilbert, 2007). Dans certaines situations, le dosage des hormones dans les veines surrénaliennes est recommandé.

Phéochromocytome

Le phéochromocytome est une tumeur des cellules chromaffines surrénaliennes (extra-surrénaliennes dans 15 % des cas), bénigne ou maligne, responsable d'hypertension paroxystique. On retrouve classiquement la triade céphalées, palpitations et sudations. Le diagnostic s'effectue par le dosage des métanéphrines et norméтанéphrines dans une récolte urinaire de vingt-quatre heures, voire dans un échantillon plasmatique (méтанéphrines « libres »). En cas d'incertitude diagnostique, un test au glucagon après traitement par alphabloquant ou un test de suppression à la clonidine complètera le bilan. La tumeur sera localisée par une RMN et/ou par un scanner au MIBG (méта-iodo-benzyl-guanidine).

Syndrome de Cushing

Moins de 0,1 % de la population générale est touché par le syndrome de Cushing. Dans le cas d'un habitus cushingoïde avec obésité tronculaire, atrophie cutanée, vergetures pourpres, la détermination de l'excrétion du cortisol, sur une récolte urinaire de vingt-quatre heures (valeur supérieure à 110 nmol, 40 µg) ou le dosage du cortisol salivaire à minuit, indique de façon fiable l'hypercortisol-

1. Pour passer de l'aldostérone plasmatique en ng . dl⁻¹ en pmol . l⁻¹, multiplier par 2,77.

lisme. Le diagnostic est confirmé par le test de suppression à la dexaméthasone (Findling et Raff, 2006 ; Newell-Price *et al.*, 2006).

Divers

Une hypo- ou une hyperthyroïdie, un hyperparathyroïdisme, une acromégalie sont occasionnellement à l'origine d'une hypertension.

Coarctation de l'aorte

Il s'agit d'une forme rare d'hypertension artérielle décelée chez l'enfant ou le jeune adulte. Une hypertension des extrémités supérieures, avec des pouls fémoraux diminués ou absents, accompagne invariablement la coarctation de la lumière de l'aorte. Un souffle souvent continu est ausculté antérieurement ou dans le dos. Le diagnostic prénatal est maintenant possible et d'autres malformations cardiaques doivent être recherchées chez ces patients (Rao, 2005).

Syndrome des apnées du sommeil

Cette condition est importante à considérer en particulier chez les patients obèses et en cas d'hypertension artérielle réfractaire au traitement, car elle participe à l'élévation de la pression artérielle d'un pourcentage élevé de patients (Lavie *et al.*, 2000), via une dysfonction endothéliale et une altération du réflexe cardiovasculaire. La perte pondérale et le port du CIPAP peuvent considérablement abaisser la pression artérielle.

Iatrogénie

Fréquemment, la prise de médicaments ou autres substances pressives est à l'origine d'une hypertension, en particulier les anti-inflammatoires non stéroïdiens (COX-2 compris), les contraceptifs oraux, la cortisone, la réglisse, la cocaïne, les amphétamines, les gouttes nasales à base d'éphédrine, la ciclosporine, l'érythropoïétine.

TRAITEMENT

Le traitement de l'hypertension permet de réduire significativement la survenue d'une attaque cérébrale (diminution de 31 %), d'une insuffisance cardiaque (diminution de 46 %) et la mortalité cardiovasculaire (diminution de 16 %). Les analyses de rapport coût/efficacité favorisent le traitement médicamenteux, particulièrement chez les diabétiques et les patients atteints d'insuffisance rénale. La prise en charge d'un malade hypertendu n'est pas fondée sur le seul niveau de la pression artérielle, mais doit prendre en compte la présence de tous les autres facteurs de risque cardiovasculaire identifiés, et de comorbidités telles que diabète, néphropathie, cardiopathie, ainsi que de l'atteinte des organes cibles (tableau 12-X).

Les buts du traitement sont :

- Obtenir la réduction maximale du risque total de morbidité et de mortalité cardiovasculaires.
- Traiter tous les facteurs de risque cardiovasculaire réversibles (tabagisme, dyslipidémie).
- Obtenir les valeurs de pression artérielle cibles :
 - inférieures à 140/90 mmHg chez tous les patients atteints d'hypertension ;
 - inférieures à 130/80 mmHg chez les sujets souffrant de diabète sucré et d'insuffisance rénale chronique.

Le traitement non pharmacologique doit être considéré en priorité chez les patients avec hypertension artérielle modérée et chez tous les malades comme mesure d'appoint (tableau 12-XI). En

Tableau 12-X

Stratification du risque cardiovasculaire et initiation du traitement antihypertenseur. (D'après les *ESH 2007 Guidelines*, avec autorisation.)

| Autres facteurs de risque cardiovasculaire ou comorbidités | Normale * | Normale haute * | HTA stade I * | HTA stade II * | HTA stade III * |
|---|--|--|--|--|--|
| | Systolique : 120-129 Ou diastolique : 80-84 | Systolique : 130-139 Ou diastolique : 85-89 | Systolique : 140-159 Ou diastolique : 90-99 | Systolique : 160-179 Ou diastolique : 100-109 | Systolique : ≥ 180 Ou diastolique : ≥ 110 |
| Pas d'autres facteurs de risque cardiovasculaire | Pas d'intervention sur la PA | Pas d'intervention sur la PA | MHD plusieurs mois puis MEDIC **** | MHD plusieurs mois, puis MEDIC | MEDIC et MHD |
| Un ou deux facteurs de risque cardiovasculaire | MHD | MHD | MHD plusieurs mois, puis MEDIC | MHD plusieurs mois, puis MEDIC | MEDIC immédiat + MHD |
| Trois ou plus facteurs de risque cardiovasculaire ou AOC** ou diabète | MHD | MEDIC et MHD | MEDIC et MHD | MEDIC et MHD | MEDIC immédiat + MHD |
| Conditions cliniques associées*** | MEDIC et MHD | MEDIC immédiat + MHD | MEDIC immédiat + MHD | MEDIC immédiat + MHD | MEDIC immédiat + MHD |

* Pression artérielle (PA) en mmHg.

** AOC, atteinte d'organe cible : hypertrophie ventriculaire gauche, athéromatose carotidienne ou rapport intima/média ≥ 0,9 mm, augmentation de la créatinémie ou microalbuminurie.

*** Conditions cliniques associées : maladie cérébrovasculaire, cardiopathie, néphropathie, artériopathie périphérique, rétinopathie stade III-IV.

**** Selon préférence du patient et moyens financiers à disposition.

MHD, mesures hygiéno-diététiques ; MEDIC, traitement médicamenteux.

Tableau 12-XI

Mesures hygiéno-diététiques en cas d'hypertension.

| Mesure | Diminution de la pression attendue | Commentaires |
|--|---|--|
| Réduction pondérale (IMC : 18,5-24,9 kg/m ²) | 5-20 mmHg/10 kg de poids perdu | Améliore : résistance à l'insuline, diabète, dyslipidémie |
| Diète DASH (Sacks <i>et al.</i> , 2001) | 8-14 mmHg | Diète abondante en fruits et légumes frais, laitages écrémés, réduite en graisses saturées |
| Restriction sodée | 2-8 mmHg | 80-100 mmol/24 h = 2,4 g de sodium ou 6 g NaCl |
| Activité physique aérobique | 13/8 mmHg | 30-45 minutes 3-4 fois par semaine |
| Limitation de l'apport d'alcool | 2-4 mmHg, cause de résistance au traitement | < 30 g d'éthanol (homme) et < 15 g (femme) (1 unité d'alcool = 10 g) |
| Arrêt du tabac | – | Priorité ! Facteur de risque cardiovasculaire majeur |

IMC, indice de masse corporelle.

cas de risque moyen et modéré, si ces mesures non pharmacologiques sont sans effet après six mois, on commence alors un traitement pharmacologique.

Quelques principes de traitement antihypertenseur (August, 2003) :

– Utiliser des médicaments de longue durée d'action.

– Commencer avec des posologies faibles à cause des effets secondaires (surtout chez le sujet âgé).

– Rechercher un médicament efficace en monothérapie ou utiliser d'emblée des combinaisons thérapeutiques à faibles doses (si la pression artérielle est de plus de 20 mmHg au-dessus de la norme).

– Selon les comorbidités, on peut préférer une classe donnée (tableau 12-XII).

Tableau 12-XII
Guide pour choisir une classe thérapeutique.

| Classe | Indications particulières | Indications possibles |
|--|---|--|
| Diurétiques | Insuffisance cardiaque Sujet âgé HTA systolique HTA réfractaire Prévention secondaire d'AVC | Diabète |
| Bêtabloquants | Angor Post-infarctus du myocarde Tachyarythmies Migraine | Insuffisance cardiaque Grossesse Diabète |
| Inhibiteurs de l'enzyme de conversion | Insuffisance cardiaque Post-infarctus du myocarde Angor Néphropathie diabétique ou protéinurique Prévention secondaire d'AVC | |
| Anticalciques | Angor Sujet âgé HTA systolique | Néphropathie (non DHP) Vasculopathie périphérique |
| Antagonistes du récepteur de l'angiotensine II | Insuffisance cardiaque Hypertrophie ventriculaire gauche Néphropathie diabétique ou protéinurique, toux sous inhibiteurs de l'enzyme de conversion | |
| Anti-aldostérone | Insuffisance cardiaque Hyperaldostéronisme primaire | |
| Alpha/Bêtabloquants | Insuffisance cardiaque | Grossesse |
| Alphabloquants | Prostatisme | Intolérance glucose Dyslipidémie |

AVC, accident vasculaire cérébral ; DHP, dihydropyridines.

Choix du traitement antihypertenseur

De nombreuses études randomisées et contrôlées de grande envergure comparant un traitement médicamenteux à un placebo, et comparant entre elles différentes classes thérapeutiques confirment que c'est prioritairement l'abaissement tensionnel per se qui confère les bénéfices du traitement antihypertenseur. Ainsi, toutes les classes thérapeutiques peuvent être envisagées, de même que les combinaisons thérapeutiques à faible dose. De plus, le fait que chez la plupart des patients une monothérapie est insuffisante, la question du choix thérapeutique initial idéal devient caduque.

Récemment, les bêtabloquants ont été remis en cause dans le traitement de première ligne de l'hypertension non compliquée (prévention primaire) (Lindholm *et al.*, 2005). Une méta-analyse englobant seize essais randomisés et contrôlés, soit 105 951 patients, a mis en lumière que les bêtabloquants étaient certes plus

efficaces comparés à un placebo dans la prévention des attaques cérébrales, mais que la protection conférée par d'autres classes, notamment sur le risque d'infarctus du myocarde et la mortalité était supérieure. Il y avait néanmoins une grande hétérogénéité entre les études comparées, et les nouveaux bêtabloquants de troisième génération — type nébivolol, carvedilol, qui interfèrent peu sur l'homéostasie glucidique — n'ont pas été compris dans ces études. Les bénéfices des bêtabloquants en prévention secondaire sont en revanche indéniables et ont fait l'objet d'une littérature abondante. Cette classe thérapeutique, particulièrement si elle est combinée à un diurétique, sera évitée en cas de syndrome métabolique et chez les patients à risque de développer un diabète.

Les anticalciques ont également un solide dossier scientifique sur leur aptitude à réduire la morbidité et la mortalité cardiovasculaire. Ce sont de puissants vasodilatateurs artériels qui réduisent les résistances systémiques et ils sont métaboliquement neutres.

À RETENIR

- ✓ L'hypertension artérielle est responsable de 6 % des décès de part le monde, atteignant plus d'un milliard d'individus. Sa prévalence va encore augmenter en raison du vieillissement des populations et de l'épidémie de « diabésité » attendue.
- ✓ L'hypertension artérielle primaire ou essentielle (plus de 90 % des cas) n'est pas une entité uniforme avec un mécanisme pathogénique unique, mais est une condition complexe, polygénique, multifactorielle, fortement modulée par des facteurs génétiques et environnementaux.
- ✓ La plupart des altérations cardiovasculaires de l'hypertension résultent de mécanismes compensatoires à l'élévation de la pression artérielle, par exemple l'hypertrophie ventriculaire gauche.
- ✓ Le traitement de l'hypertension permet de réduire significativement la survenue d'une attaque cérébrale, d'une insuffisance cardiaque, et la mortalité cardiovasculaire. Les analyses de rapport coût/efficacité favorisent le traitement médicamenteux, particulièrement chez les diabétiques et les patients atteints d'insuffisance rénale.
- ✓ La prise en charge d'un malade hypertendu n'est pas fondée sur le seul niveau de la pression artérielle, mais doit prendre en compte la présence de tous les autres facteurs de risque cardiovasculaire identifiés, et de comorbidités telles que diabète, néphropathie, cardiopathie, ainsi que de l'atteinte des organes cibles.

ATTEINTES CHOROÏDORÉTINIENNES LIÉES À L'HYPERTENSION

C. J. Pournaras, J.-A. C. Pournaras

RÉTINOPATHIE HYPERTENSIVE

Définition, historique, épidémiologie

L'hypertension artérielle fait partie des pathologies vasculaires systémiques dont l'incidence ne cesse d'augmenter, ceci malgré l'évolution considérable dans les domaines diagnostique et thérapeutique de la pression systémique. La fréquence et la mortalité liées aux complications associées à cette pathologie représentent un problème majeur de santé publique.

Tout le système vasculaire subit les conséquences d'une pression artérielle élevée. En particulier, les effets sur les systèmes cardiovasculaire, nerveux central et rénal affectent l'espérance de vie du patient hypertendu.

L'atteinte oculaire liée à l'hypertension artérielle est bien décrite, et ceci de longue date, notamment par Bright en 1836, qui rapporta pour la première fois une insuffisance rénale et des altérations vasculaires du fond de l'œil chez un patient hypertendu, cette dernière atteinte étant décrite comme une choroïdopathie liée à une leucomaturie (*albuminuric retinae*, Bright, 1836). L'invention de l'ophtalmoscope par Helmholtz en 1850 a permis l'observation des altérations oculaires rétinienne et leur corrélation avec les données provenant d'études histopathologiques (Helmholtz, 1851). Dès lors, des altérations fonctionnelles et anatomiques oculaires ont été détaillées dans le cadre d'une hypertension artérielle systémique liée à une néphropathie (Lecorché, 1858). En 1859, Liebreich a décrit les altérations du fond d'œil liées à une hypertension maligne. Pendant longtemps, cette description était considérée comme la seule entité dans laquelle tous les signes cliniques liés à l'hypertension artérielle étaient présents (Liebreich, 1859).

Pendant, les lésions rétinienne ont été analysées plus en détail par Marcus Gunn en 1898. La description détaillée de Marcus Gunn fait part de lésions vasculaires caractérisées par le rétrécissement focal et généralisé des artéoles rétinienne, par le développement de croisements artérioveineux caractérisés par l'amincissement du calibre des veines, associés à des hémorragies en flammèche ou nodulaires intrarétinienne, à la présence d'exsudats cotonneux et à un œdème du nerf optique (Gunn, 1898). En 1914, la corrélation

entre l'hypertension artérielle et les lésions rétinienne a été effectuée (Volhard et Fahr, 1914), mais ce n'est qu'en 1930 que le terme de rétinopathie hypertensive apparaît pour la première fois dans la littérature (Fishberg et Oppenheimer, 1930).

Au vu du nombre considérable de personnes atteintes d'une hypertension artérielle, cette pathologie apparaît comme un réel problème de santé publique, et laisse à penser qu'un nombre croissant de patients va développer une pathologie hypertensive. Le rapport 2002 de l'OMS inscrit la pression artérielle élevée parmi les dix facteurs de risque conduisant au développement de pathologies du corps humain dans les pays industrialisés, la plaçant en seconde position après la consommation de tabac (Strong et Bonita, 2003). Aux États-Unis, environ cinquante millions d'Américains sont hypertendus ; l'hypertension artérielle est corrélée à des pathologies cardiovasculaires, aux accidents ischémiques cérébraux et ceci indépendamment d'autres facteurs de risque (Chobanian et al., 2003). À travers le monde, le nombre d'individus affectés est en constante croissance et la diminution de l'espérance de vie est associée à l'augmentation des cas d'hypertension artérielle, ainsi qu'à l'expression de sa sévérité (Burt et al., 1995).

Le *Joint National Committee* souligne les risques de maladies cardiovasculaires au-delà d'une tension systolique de 115 mmHg et d'une tension diastolique de 75 mmHg, et que ces risques doublent à chaque palier d'augmentation, respectivement 20 mmHg pour la systolique et 10 mmHg pour la diastolique. Par ailleurs, l'obésité constitue un facteur fréquent concomitant, qui vient augmenter les risques de pathologies cardiovasculaires inhérents à l'hypertension artérielle (Chobanian et al., 2003).

The *National Health and Nutrition Examination Survey* (1988-1991, NHANES III) indiquait que moins d'un tiers (29 %) des individus hypertendus contrôlent leur tension artérielle à des valeurs inférieures à 140/90 mmHg, stade qualifié de « pré-HTA » (Burt et al., 1995).

Compte tenu de sa fréquence particulièrement élevée, l'hypertension artérielle est donc directement responsable de 6 % du nombre de décès dans le monde ; en particulier, à cause de son importante prévalence, elle est à l'origine du plus grand nombre de décès liés aux pathologies cardiovasculaires aux États-Unis (Julius, 1997).

Les modifications vasculaires du fond de l'œil sont observées aussi bien durant la phase aiguë de l'hypertension artérielle que lors de l'évolution chronique de la maladie systémique. Les manifestations aiguës sont fréquemment associées à des conditions menaçant la santé du patient et nécessitent un traitement immédiat. L'observation des divers stades évolutifs de modifications des vaisseaux rétinienne et la présence d'une rétinopathie associée sont essentielle-

ment utilisées pour la confirmation du diagnostic de la pathologie systémique et permettent ainsi d'instaurer une thérapie à temps, afin de prévenir une perte de la fonction visuelle.

Par ailleurs, les signes cliniques de la rétinopathie en association avec les modifications de calibre et de constitution des parois vasculaires sont pris en considération dans l'évaluation du stade de la maladie et l'établissement d'un pronostic vital. Ainsi, la présence de certains symptômes de la rétinopathie hypertensive a été mise en corrélation avec le pronostic vital du patient souffrant d'une hypertension artérielle qui, non traitée, augmente de manière considérable les risques d'une perte de la fonction visuelle, ainsi que le taux de mortalité (Keith *et al.*, 1939).

Malgré le nombre important de cas dont les causes sont bien identifiées, la majorité des patients (environ 90 %) présentent une hypertension artérielle d'origine indéterminée (HTA idiopathique).

Physiopathologie

Les modifications du système vasculaire rétinien consécutives à l'hypertension artérielle aboutissent au tableau clinique de la rétinopathie hypertensive caractérisé par le rétrécissement artériolaire, les modifications de la paroi des vaisseaux, des altérations du réseau capillaire et les signes cliniques classiques de la rétinopathie — hémorragies, exsudats cotonneux, exsudats lipidiques.

Rétrécissement artériolaire

En réponse à une augmentation de la pression systémique, les réseaux vasculaires de la rétine, de la choroïde et du nerf optique, vont adapter la résistance vasculaire pour maintenir le débit sanguin constant. Les mécanismes des modifications du calibre des vaisseaux varient en fonction des propriétés anatomiques de la paroi vasculaire, de l'innervation et du métabolisme des tissus qui les entourent. Il est alors impératif de distinguer la physiopathologie de la rétinopathie hypertensive de celle de la choroïdopathie et de l'œdème papillaire.

Vasoconstriction

La vasoconstriction des vaisseaux rétiens consécutive à une augmentation de la tension artérielle systémique, première manifestation clinique (fig. 12-1), est suivie d'altérations de la paroi vasculaire en fonction de la durée et de la gravité de l'hypertension artérielle.

Artériosclérose

L'artériosclérose est de deux types : hyperplasique et hyaline. La pression sanguine élevée de manière persistante entraîne l'épaississement fibrotique de la couche musculaire lisse (fig. 12-2a) et l'épaississement des membranes basales (fig. 12-2b).



Fig. 12-1 – Vasoconstriction généralisée de toutes les artérioles rétiniennes, chez un patient âgé de 47 ans, présentant une hypertension artérielle mal équilibrée. Rapport diamètre artère/diamètre veine de 1 sur 3.

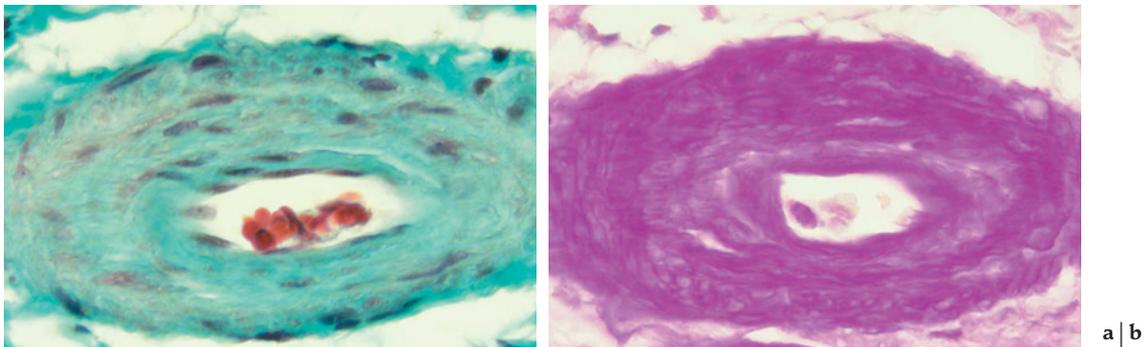


Fig. 12-2 – Épaississement artériosclérotique de la paroi d'une artère rétinienne. a. Fibrose de la paroi vasculaire (trichrome de Masson, × 1 000). b. Hyperplasie de la membrane basale (PAS, × 1 000). (Pr L. Zografos, Clinique universitaire d'ophtalmologie, hôpital Jules-Gonin, Lausanne.)

Dans le stade sclérotique, la dégénérescence hyaline est le résultat de la diffusion des protéines plasmatiques à travers l'endothélium (fig. 12-3).

La sclérose artériolaire, processus de sénescence pariétale des artéoles rétiniennes (fig. 12-4), survient à des séquences accélérées chez le patient hypertendu. D'abord focale, elle s'étend progressivement pour devenir généralisée le long des vaisseaux présentant un rétrécissement artériolaire.

Par ailleurs, des modifications anatomiques similaires s'observent au niveau des capillaires. En expérimentation animale, des modifications du réseau vasculaire de la rétine ont été démontrées par microscopie électronique à balayage, fournissant une vue tridimensionnelle de la microvasculature de la rétine chez des rats spontanément hypertendus. Lorsque l'hypertension artérielle persiste

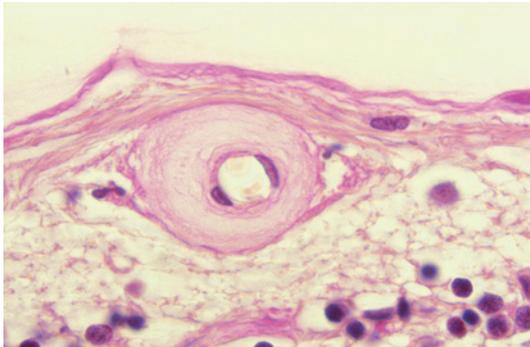


Fig. 12-3 – **Hyalinisation de la paroi vasculaire d'une artère de la rétine.** (Hématoxyline-éosine, $\times 200$). (Pr L. Zografos, Clinique universitaire d'ophtalmologie, hôpital Jules-Gonin, Lausanne.)

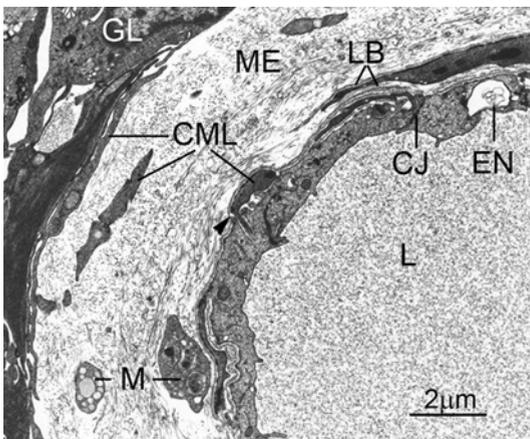


Fig. 12-4 – **Vaisseau sclérotique dans la rétine interne de l'œil humain sénile.** La micrographie électronique montre les altérations drastiques dans la paroi vasculaire au niveau de la média, avec une déficience de cellules musculaires lisses (CML) et un épaissement de la matrice extracellulaire (ME), riche en matériel vésiculaire et fibres de collagène. À l'intérieur de cette couche, on distingue également des éléments cellulaires ressemblant aux macrophages (M). Par endroits, la lame basale (LB) est multiple, probablement secondairement à la disparition des couches de cellules musculaires lisses. La pointe de flèche indique une discontinuité de la lame basale, à l'endroit où un processus d'une cellule musculaire pénètre dans la couche endothéliale (EN). Notez l'absence d'une lame basale entre la média et la glie limitante (GL). CJ, complexe jonctionnel comportant des jonctions serrées; L, lumière du vaisseau. (Barre : $2 \mu\text{m}$.) (Dr Elisabeth Rungger-Brändle, laboratoire de biologie cellulaire, Clinique universitaire d'ophtalmologie, Genève.)

pendant six ou sept mois, les vaisseaux rétiniens présentent une certaine tortuosité. Plus tardivement, la rétine des rats spontanément hypertendus développe une tortuosité vasculaire accrue, un rétrécissement généralisé des vaisseaux, une constriction localisée des veines, des altérations des croisements artérioveineux et des atteintes marquées des capillaires, comme une irrégularité du calibre, un rétrécissement, un aspect en « chapelet », la formation de boucle vasculaire et une occlusion localisée (fig. 12-5a).

Suite à la persistance d'une hypertension artérielle à plus long terme survient une constriction marquée des capillaires qui touche tout d'abord le réseau capillaire superficiel avant de s'étendre de manière diffuse à l'ensemble des capillaires, aboutissant finalement à des territoires de non-perfusion. La microscopie électronique révèle un rétrécissement de la lumière capillaire et un amincissement de l'endothélium présentant de rares composants cytoplasmiques, un épaissement des membranes basales et des péricytes endommagés (fig. 12-5b). La sévérité de ces modifications est habituellement proportionnelle au degré et à la durée de l'hypertension artérielle. Ces observations confirment que les altérations des capillaires rétiniens sont probablement liées à l'hypertension artérielle (Bhutto et Amemiya, 1997).

En présence d'une sclérose artériolaire irrégulière, la vasoconstriction artériolaire le devient également. Il s'en suit des modifications au niveau des croisements des artéoles et des veinules (pincement artérioveineux) et des altérations du reflet de la paroi

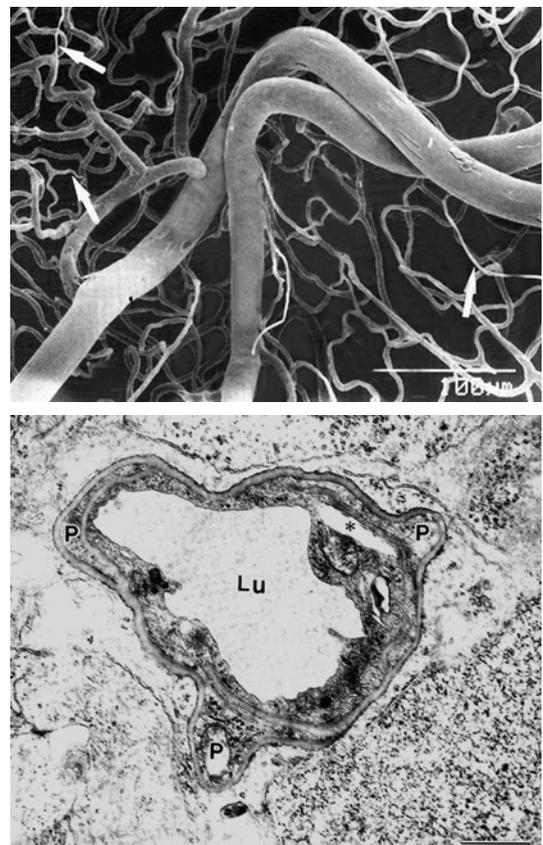


Fig. 12-5 – **Réseau vasculaire rétinien chez les rats spontanément hypertendus.** a. Moulage. Irrégularité du calibre, rétrécissement, aspect en « chapelet » et formation de boucle vasculaire, occlusion localisée des capillaires (flèches). (Barre : $100 \mu\text{m}$.) b. Image en microscopie électronique de la paroi capillaire, indiquant un amincissement et une vacuolisation de l'endothélium (étoile), un épaissement des membranes basales et des péricytes endommagés. P, péricytes; Lu, lumière vasculaire. (Barre : $1 \mu\text{m}$.) (D'après Bhutto et Amemiya, Ophthalmic Research, 1997. Avec l'autorisation de l'éditeur.)

artériolaire à l'examen fundoscopique (élargissement et accentuation du reflet de la lumière le long de la partie centrale des artérioles). Les études histopathologiques indiquent que le rétrécissement artériolaire rétinien généralisé et le croisement artérioveineux pathologique semblent se rapporter à une exposition chronique à des pressions sanguines élevées (Garner, 1982).

Par la suite survient un stade exsudatif, dans lequel se manifestent une perturbation de la barrière hémato-rétinienne, une nécrose des cellules musculaires lisses et endothéliales, une exsudation de sang et de lipides, et une ischémie rétinienne. Ces altérations se manifestent au niveau de la rétine par l'apparition d'hémorragies, d'exsudats durs et cotonneux.

Un œdème du nerf optique peut apparaître à ce moment, indiquant habituellement une élévation sévère de la pression sanguine (par exemple, une hypertension maligne). Compte tenu du fait que nous disposons actuellement de meilleurs traitements permettant de contrôler la pression sanguine, l'hypertension maligne est rarement observée. Au contraire, d'autres complications rétinienne vasculaires découlant de l'hypertension artérielle, telles que des macroanévrismes et des occlusions de branche veineuse, ne sont pas rares chez les patients présentant une pression sanguine élevée de façon chronique (cf. *infra*, « L'hypertension artérielle comme facteur de risque dans la pathologie oculaire »).

Cependant, les stades de la rétinopathie hypertensive décrits dans cette section pourraient ne pas être séquentiels (Klein *et al.*, 1997 ; Wong *et al.*, 2001b). Par exemple, des signes de rétinopathie qui reflètent le stade exsudatif, tels que les hémorragies rétinienne ou les microanévrismes, peuvent se rencontrer dans des yeux ne présentant pas les caractéristiques du stade sclérotique (par exemple le pincement artérioveineux) (Tso et Jampol, 1982). Les signes exsudatifs sont non spécifiques, puisqu'ils sont présents dans le diabète et dans d'autres pathologies associées à la manifestation d'une microangiopathie ischémique rétinienne.

Les études ARIC, *Blue Mountains Eye* et *Beaver Dam Eye studies* (Klein, 2000 ; Wong *et al.*, 2003b ; Wong et Mitchell, 2004) indiquent que la pathogenèse des modifications artériolaires rétinienne (rétrécissement artériolaire focal, généralisé, et pincement artérioveineux) se différencie de celle comportant des signes plus sévères de rétinopathie hypertensive (microanévrismes, hémorragies, exsudats durs et cotonneux). Dans l'étude ARIC, indépendamment de la pression sanguine, le rétrécissement artériolaire généralisé est également lié à des marqueurs systémiques de l'inflammation, à une dyslipidémie (Leung *et al.*, 2005), alors que le croisement artérioveineux pathologique se rapporte à des marqueurs de l'inflammation et de dysfonction endothéliale (facteur von Willebrand) et semble refléter un dégât structurel persistant résultant de ces processus (Conlan *et al.*, 1993 ; Mannucci, 1998 ; Klein, 2000). La fonction endothéliale des vaisseaux rétinienne est altérée dans l'hypertension artérielle essentielle débutante (Delles, 2004).

Expérimentation animale

L'expérimentation animale sur le singe rhésus décrit une séquence d'événements qui se développe dans le stade de l'hypertension artérielle aiguë. Les premières lésions rétinienne décrites initialement sont des transsudats péri-artériolaires intrarétinienne focaux. Les trois lésions suivantes se développent presque simultanément : des lésions aiguës focales de l'épithélium pigmentaire rétinien, l'œdème maculaire et l'œdème de la papille. Les exsudats cotonneux constituent les dernières lésions apparentes (Hayreh, 1989).

Transsudats péri-artériolaires

Les transsudats péri-artériolaires intrarétinienne focaux constituent une des lésions les plus précoces dans l'hypertension maligne. Ces

transsudats se développent secondairement à des points de fuite focaux au niveau des artérioles précapillaires qui se situent dans les couches profondes de la rétine (Hayreh *et al.*, 1986b). Dans l'hypertension maligne, l'augmentation de la perméabilité des vaisseaux rétinienne favorise le passage des macromolécules plasmiques dans la paroi des segments artériolaires dilatés et dans le tissu rétinien adjacent. L'accumulation de ces macromolécules constitue les lésions blanchâtres de transsudats péri-artériolaires intrarétinienne focaux décrites à l'ophtalmoscopie (Hayreh *et al.*, 1986b).

Exsudats cotonneux

Les exsudats cotonneux sont également décrits dans l'hypertension artérielle aiguë, souvent présents au niveau du pôle postérieur, et représentent une lésion rétinienne importante et précoce de l'hypertension artérielle aiguë et sévère (Hayreh *et al.*, 1989). Il a été démontré que la nécrose fibrinoïde avec occlusion artériolaire rétinienne précapillaire est le mécanisme étiologique des exsudats cotonneux (Brown *et al.*, 1985). L'ischémie locale inhibe le transport axoplasmique orthograde et rétrograde, ce qui résulte en une accumulation de composants axoplasmiques tels que des mitochondries, des corps denses lamellaires et la substance axoplasmique de base au niveau des axones rompus. Ces débris forment le blanchiment en *patch* des exsudats cotonneux (Tso et Jampol, 1982). Alors que même la constatation d'un seul exsudat cotonneux au sein d'un fond d'œil normal évoque une maladie systémique, il ne semble pas exister de corrélation distincte entre les maladies systémiques associées avec des exsudats cotonneux et leur nombre (Brown *et al.*, 1985).

Des études expérimentales animales ont démontré que la rétinopathie hypertensive apparaît habituellement plus précocement que la choroïdopathie ou l'œdème hypertensif de la papille (Hayreh *et al.*, 1986c). L'œdème hypertensif de la papille est une entité distincte dont l'origine semble plutôt être une forme de neuropathie optique ischémique antérieure plutôt que le résultat d'élévations de la pression intracrânienne, de l'encéphalopathie hypertensive ou de la rétinopathie (Hayreh *et al.*, 1986a).

Présentation clinique

Du fait du pouvoir d'autorégulation de la circulation rétinienne, en réponse à une augmentation de la tension artérielle systémique, il s'établit une vasoconstriction généralisée des artérioles rétinienne, médiée par des mécanismes métaboliques et myogéniques d'autorégulation (cf. chapitre 3). L'autorégulation est la capacité intrinsèque d'un organe à maintenir constant le flux sanguin malgré des changements de la pression de perfusion de l'organe concerné.

Les rétrécissements vasculaires liés à l'hypertension artérielle précèdent les altérations de la paroi vasculaire chez les malades jeunes, mais se développent sur un terrain d'artériosclérose chez les malades âgés. Cette distinction est fondamentale. L'observation des modifications de calibre liées à l'hypertension artérielle et des altérations de la paroi vasculaire qui en découlent précède la rétinopathie qui évolue suivant la gravité des altérations vasculaires.

Modifications du calibre artériel

À l'examen du calibre artériel, il importe d'explorer non seulement les troncs primaires, où l'on trouve une grande variabilité de résultats (Kagan *et al.*, 1966), mais aussi les artérioles périphériques, car c'est à leur niveau que les premières anomalies sont quelques fois constatées.

Rétrécissement régulier généralisé

En ophtalmoscopie, le rapport diamètre artériolaire/diamètre veineux — qui chez les sujets normaux est de 2 sur 3 — peut être réduit à 1 sur 4. À un stade plus avancé encore, les artérioles deviennent filiformes et difficilement identifiables. Le rétrécissement est corrélé au degré d'élévation de la pression artérielle. Cependant, il dépend de la réactivité des vaisseaux, elle-même dépendante des altérations pariétales artériolaires. Ainsi pour chaque 10 mmHg d'augmentation de la pression artérielle moyenne, une diminution de 7,0 µm pour les personnes âgées de quarante-trois à cinquante-quatre ans et de 2,5 µm pour celles âgées de soixante-quinze à quatre-vingt-quatre ans est observée (Wong et al., 2003a) (fig. 12-6).

Rétrécissements localisés

Les rétrécissements localisés peuvent s'observer sur les artères de calibre normal ou déjà rétrécies et donnent un aspect irrégulier aux vaisseaux. Le rétrécissement peut atteindre les deux tiers du diamètre artériolaire proximal, voire mener à l'invisibilité du vaisseau à l'endroit du rétrécissement (fig. 12-7). Les rétrécissements localisés ou généralisés peuvent disparaître avec la normalisation de la pression, ce qui laisse supposer la persistance d'un certain tonus musculaire (fig. 12-8). Lorsqu'ils sont permanents, ils reflètent des modifications irréversibles de la paroi vasculaire (fig. 12-7).

Dans les cas de rétrécissement artériolaire focal persistant, un œdème de la paroi artériolaire ou des territoires localisés de fibrose peuvent se développer (Hayreh et al., 1986b), accompagnés d'altérations de la paroi vasculaire en fonction de la durée et de la gravité de l'hypertension artérielle. Aux stades chroniques de

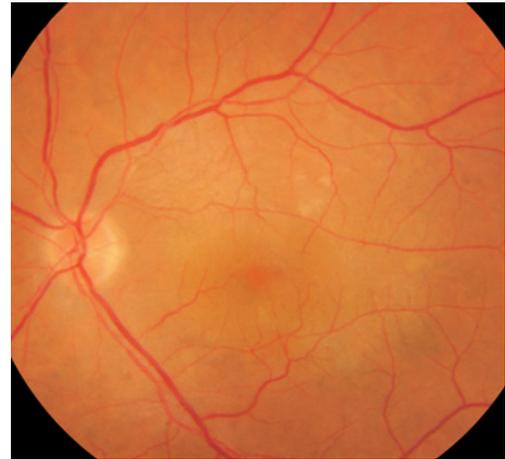


Fig. 12-7 – Rétrécissement généralisé et par endroit irrégulier des artérioles chez un patient hypertendu, mal équilibré, âgé de 73 ans. Notez les signes de sclérose modérée de la paroi artériolaire. L'adaptation du diamètre artériolaire est liée aux modifications de la paroi.

l'hypertension artérielle, un rétrécissement artériolaire diffus est apparent.

Tortuosité des vaisseaux

La tortuosité des vaisseaux peut être observée de manière physiologique chez les personnes âgées. Elle est due à un épaississement de la paroi artériolaire. Sa valeur diagnostique est limitée.

Modifications du reflet de la paroi vasculaire

Les artères rétinienne sont histologiquement des artérioles, ne possédant pas de lame élastique interne. Normalement, la paroi vasculaire n'est pas visible. Seule la colonne sanguine est apparente. Le reflet artériel physiologique est dû à la réflexion de la lumière au niveau de la surface convexe de cette colonne. Les modifications du reflet sont la conséquence de modifications de la paroi qui s'épaissit en raison de l'hyperplasie de la couche musculaire (Friedenwald, 1940) et masque plus ou moins la colonne sanguine. Le reflet artériolaire s'élargit (stade I) ou occupe presque toute la largeur de l'artère qui présente un reflet cuivré (stade II). Selon la durée de l'hypertension artérielle, il se produit une hypertrophie de la musculature lisse de la paroi ; celle-ci est progressivement remplacée par du tissu fibreux (cf. fig. 12-2a). Cette fibrose peut s'accompagner d'une dégénérescence hyaline et d'une infiltration lipidique au niveau des cellules endothéliales (cf. fig. 12-3). La colonne sanguine est partiellement masquée et le reflet artériel devient de teinte argentée et irrégulier ; cette irrégularité donne un aspect segmenté au trajet vasculaire (stade III) (fig. 12-9). La sclérose peut entraîner un rétrécissement très important de la lumière vasculaire ; les artères prennent alors l'aspect de cordons fibreux filiformes (stade IV) (Scheie, 1953).

Modifications au niveau des croisements artérioveineux

Le rétrécissement généralisé des artérioles et les croisements artérioveineux altérés sont constatés dans les stades chroniques de l'hypertension artérielle. Ce processus est causé par la fibrose de la paroi artériolaire rétinienne due à l'artériosclérose, qui comprime une veine rétinienne au niveau de leur gaine adventitielle. Au niveau du croisement artérioveineux normal, il existe une gaine adventitielle commune à l'intérieur de laquelle les parois vasculaires en contact se

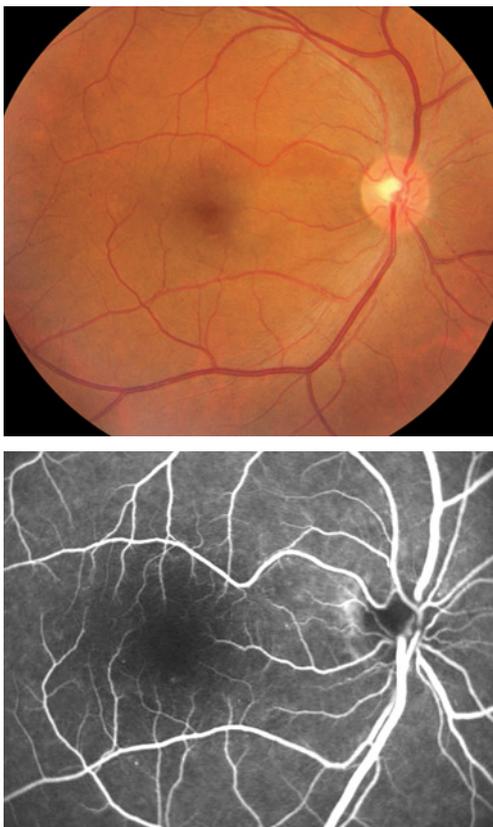


Fig. 12-6 – Patient hypertendu, mal équilibré, âgé de 49 ans. a. Rétrécissement généralisé du réseau artériolaire. Notez l'absence des signes de sclérose de la paroi artériolaire permettant une adaptation homogène du diamètre artériolaire. b. L'angiographie à la fluoresceïne confirme le rétrécissement régulier.

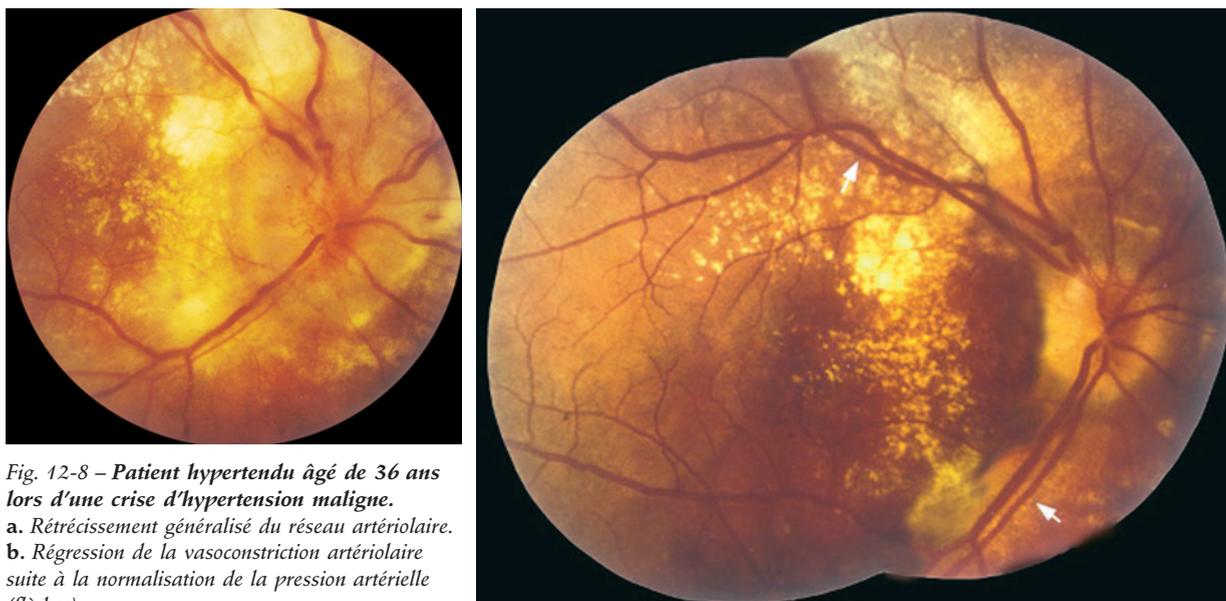
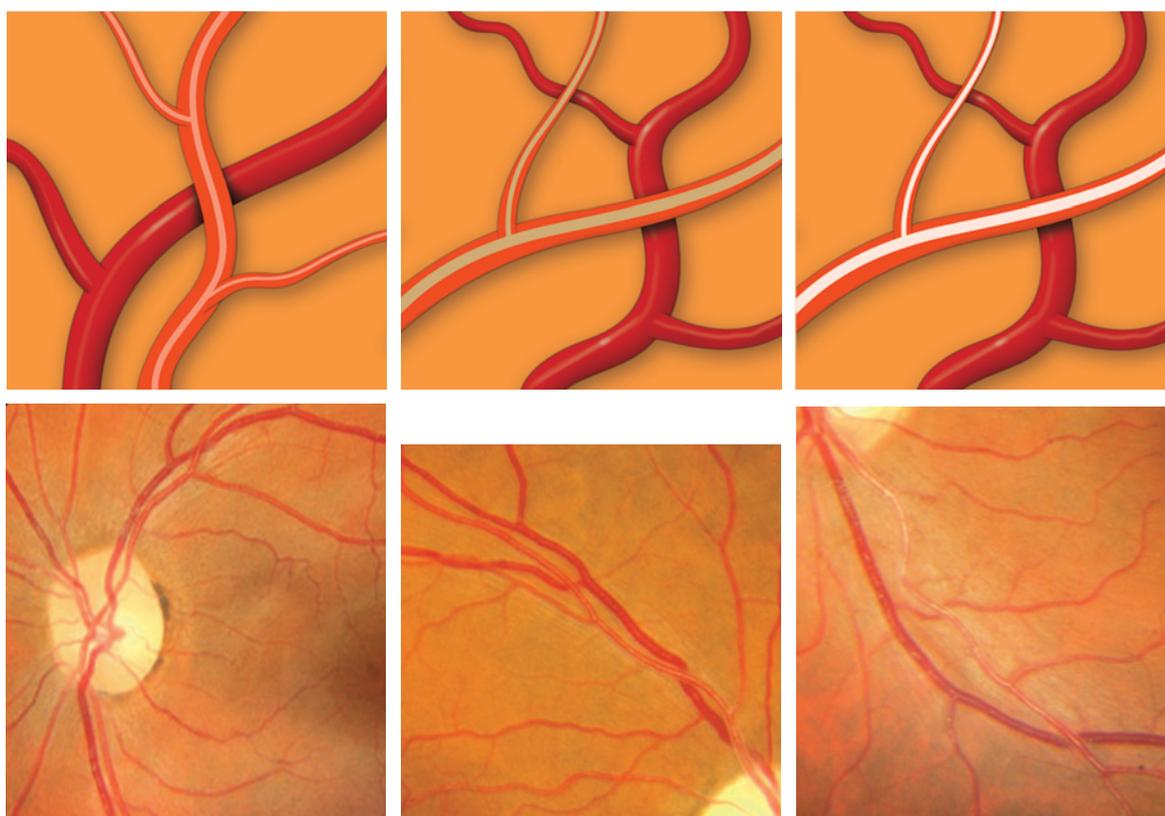


Fig. 12-8 – Patient hypertendu âgé de 36 ans lors d'une crise d'hypertension maligne.
a. Rétrécissement généralisé du réseau artériolaire.
b. Régression de la vasoconstriction artériolaire suite à la normalisation de la pression artérielle (flèches).

a | b



a | b | c
d | e | f

Fig. 12-9 – Reflet artériolaire. **a.** et **d.** Reflet de la lumière d'observation centré sur la paroi artériolaire non sclérosée. Les modifications du reflet sont la conséquence de modifications de la paroi qui s'épaissit en raison de l'hyperplasie de la couche musculaire et masque plus ou moins la colonne sanguine. **b.** et **e.** Reflet artériolaire élargi sur presque toute la largeur de l'artère, qui présente un reflet par endroit cuivré. **c.** et **f.** Colonne sanguine masquée ; le reflet artériel devient de teinte argentée et irrégulier.

trouvent en relation étroite ou fusionnées (Wise, 1971) (fig. 12-10). Dans 70 % des croisements, les artères passent au-dessus des veines.

La sclérose et l'épaississement de la paroi vasculaire s'expriment par une modification du trajet de la veine et par un changement de l'aspect des vaisseaux dû à des modifications de la transmission de la lumière par la paroi vasculaire sclérosée. Le trajet de la veine est

déplacé latéralement et, au lieu de croiser l'artère obliquement, elle la croise selon un trajet en forme de « S » (fig. 12-11, a et d) aussi bien quand la veine croise au-dessus qu'au-dessous de l'artère : c'est le « signe de Salus ».

Le plus souvent la veine est comprimée par l'artère. Cette compression peut se manifester sous la forme d'une indentation



Fig. 12-10 – **Croisement artérioveineux physiologique comportant une gaine commune entre l'artère et la veine.** (Réticuline, $\times 200$). (Pr L. Zografos, Clinique universitaire d'ophtalmologie, hôpital Jules-Gonin, Lausanne.)

plus ou moins marquée. L'interruption peut paraître totale, sans l'être en fait, lorsque la sclérose atteint l'adventice commune et que la colonne sanguine au niveau veineux se trouve masquée ; les veines deviennent effilochées (fig. 12-11, b et e). À un stade plus avancé, le flux veineux dans sa partie distale est ralenti et la veine se dilate ; il s'agit du « signe de Gunn » typique (fig. 12-11, c et f) (Scheie, 1952). Le rétrécissement pariétal veineux est, par ailleurs, bien identifié en angiographie à la fluorescéine (fig. 12-12).

Rétinopathie hypertensive

L'aspect classique du fond d'œil de la rétinopathie hypertensive est la conséquence des modifications vasculaires en réponse à une pression

systémique élevée. Les altérations du calibre des artérols, les altérations des capillaires et du reflet de la paroi et des croisements artérioveineux s'associent à des lésions rétinienne reflétant ainsi les conséquences du trouble circulatoire sur le tissu neuroglial rétinien.

Les microanévrismes, les occlusions et les irrégularités du calibre des capillaires, conséquences des altérations de leur paroi, apparaissent progressivement au cours de la progression de la microangiopathie hypertensive. Ils se manifestent également autour des territoires d'ischémie capillaire après la régression des exsudats cotonneux (fig. 12-13).

Les hémorragies dues à des altérations endothéliales capillaires se caractérisent par leur morphologie dépendante de leur localisation. Elles peuvent être pré-rétiniennes, en flammèche le long des fibres nerveuses dans les couches internes rétinienne et, dans les couches profondes, elles prennent une forme arrondie nodulaire (fig. 12-13, 12-15 et 12-16).

Les exsudats cotonneux ont l'aspect de taches ou de petits amas blancs, arrondis ou ovalaires, aux limites floues ou effilochées, parfois polycycliques ; ils sont la conséquence de l'oblitération des artérols terminales qui provoque un œdème des fibres et l'accumulation des organelles cytoplasmiques à ce niveau (fig. 12-14). Dans des cas plus sévères, une occlusion progressive d'artérols terminales précapillaires rétinienne peut aboutir à des zones étendues de non-perfusion capillaire, surtout au niveau de la périphérie rétinienne (fig. 12-15). L'évolution à long terme se manifeste par l'apparition du signe de dépression rétinienne, conséquence directe de la destruction des couches internes de la rétine suite à la mort neuronale liée à l'ischémie (Jampol, 1983). Dans les cas de régression de l'hypertension artérielle, le signe de dépression rétinienne persiste suite à la régression des hémorragies et des exsudats cotonneux (Jampol, 1983).

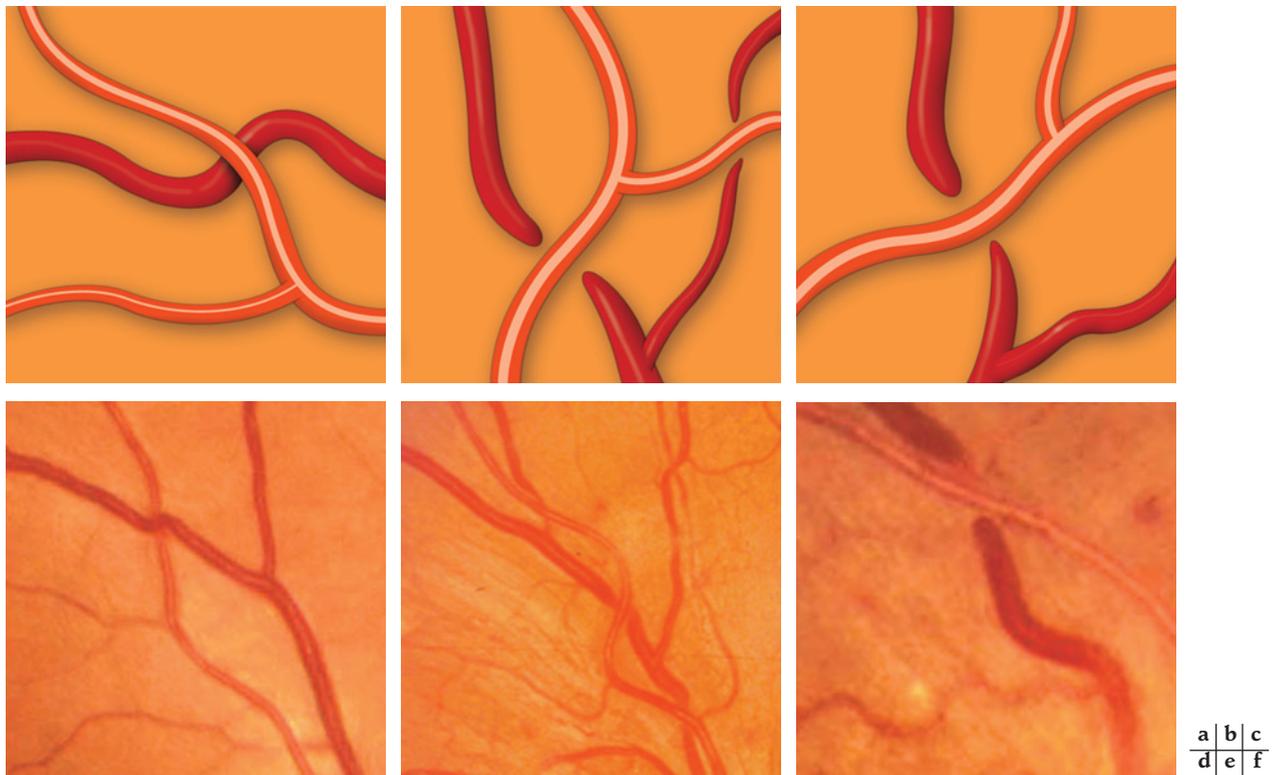


Fig. 12-11 – **Modifications du trajet de la veine.** a. et d. Trajet veineux déplacé latéralement selon un trajet en forme de « S » (signe de Salus). b. et e. Compression veineuse au niveau de croisement entraînant un rétrécissement du calibre veineux. Cette compression peut se manifester sous la forme d'une indentation plus ou moins marquée. c. et f. Apparente interruption de la colonne sanguine au niveau veineux liée à la sclérose de l'adventice artérioveineuse commune. Dilatation de la partie veineuse distale ; il s'agit du « signe de Gunn » typique.

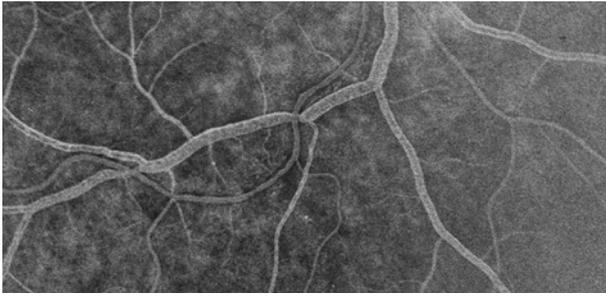


Fig. 12-12 – **Rétrécissement du calibre veineux.** Rétrécissement pariétal veineux au niveau du croisement artérioveineux, bien distinct en angiographie à la fluorescéine. Notez le rétrécissement généralisé et l'irrégularité du calibre de l'artère temporale inférieure.

Les exsudats durs (secs, lipidiques) sont l'expression de résidus d'œdème dans des régions à perméabilité artériolaire ou capillaire augmentée ; leur nature histologique est séreuse, fibrineuse ou lipidique — principalement des macrophages chargés de lipides — et ils sont situés au niveau des couches externes de la rétine.

Avec une augmentation rapide de la pression sanguine systémique (comme dans l'hypertension artérielle aiguë) et une constriction artériolaire prononcée, les artérolas rétinienne précapillaires s'occluent et leurs cellules musculaires lisses se nécrosent. Cette nécrose détruit la capacité des artérolas d'adapter leur diamètre, menant de ce fait à une vasodilatation focale et une transmission d'une haute pression sanguine systémique à l'endothélium des vaisseaux de plus petite taille. Le relâchement des protéines plasmatiques dans la rétine et la formation des exsudats durs se manifestent ensuite puisque l'endommagement de l'endothélium cause une rupture de la barrière hémato-rétinienne (Walsh, 1982). Le plasma

et des éléments sanguins formés sont relâchés dans la rétine, spécialement au niveau de la macula. La macula forme un tableau radiaire caractéristique, l'« étoile maculaire » ; elle est composée d'exsudats lipidiques dans la couche plexiforme externe (couche de Henle) (Tso et Jampol, 1982). Les exsudats durs et les hémorragies rétinienne se rapportent à la sévérité de l'hypertension artérielle sous-jacente, c'est-à-dire au degré d'endommagement des parois vasculaires. Les éléments sanguins extravasculaires provoquent une désorganisation et une nécrose des cellules neurogliales et forment ainsi un œdème extracellulaire. Si l'absence de perfusion ou un œdème maculaire implique la fovéa, l'acuité visuelle peut être altérée (fig. 12-16).

L'œdème papillaire, qui s'observe au stade des rétinopathies sévères, est essentiellement la conséquence de troubles circulatoires localisés ; il peut être secondaire à une encéphalopathie hypertensive et une augmentation de la pression du liquide céphalorachidien (fig. 12-16).

Plusieurs études récentes ont démontré que les modifications microvasculaires rétinienne peuvent être documentées par des photographies rétinienne (Klein et al., 1997 ; Klein, 2000 ; Wong et al., 2001b, 2002a, 2003a). En général, la documentation reproductible reposant sur des photographies représente un excellent moyen pour des signes de rétinopathie bien définis (valeurs kappa s'étendant de 0,80 à 0,99 pour les microanévrismes et les hémorragies rétinienne) et faible à modéré pour d'autres lésions artériolaires rétinienne plus subtiles (0,40 à 0,79 pour le rétrécissement artériolaire et pour l'encoche aux croisements artérioveineux) (Copper et al., 2002). De plus, ces études suggèrent que le rétrécissement artériolaire généralisé pourrait être jugé à partir d'une évaluation des diamètres des vaisseaux rétinienne sur des photographies en utilisant des programmes informatiques d'imagerie. Le développement de logiciels informatiques spécifiques a permis de mesurer objectivement le rapport des diamètres artérioveineux (RAV) au niveau de portions sélectionnées standardisées de la rétine



Fig. 12-13 – **Patient hypertendu âgé de 45 ans.** a. Rétrécissement généralisé et irrégularité du calibre des artérolas, associés à un exsudat cotonneux, de discrètes hémorragies en flammèches et quelques microanévrismes, le long des vaisseaux temporo-supérieurs. b. L'angiographie à la fluorescéine confirme les altérations artériolaires et capillaires.



Fig. 12-14 – Patient hypertendu âgé de 45 ans. Œil droit du patient de la figure 12-13. Rétrécissement généralisé et irrégularité du calibre des artérioles, associés à une sclérose inhomogène de leur paroi ; déplacement latéral et rétrécissement des veines au niveau des croisements artérioveineux. Exsudats cotonneux, entourés de dilatations du réseau capillaire et de microanévrismes. Discrètes hémorragies en flammèche le long des vaisseaux temporo-inférieurs.



Fig. 12-15 – Patient hypertendu de 50 ans. a. Rétinopathie hypertensive avec rétrécissement artériel, sclérose modérée et irrégularités du calibre des artérioles rétiniennes avec croisements artérioveineux associés à des exsudats cotonneux et lipidiques et des microhémorragies. Notez la zone de microangiopathie ischémique sur la rétine en position nasale de la papille. b. L'angiographie à la fluorescéine démontre des zones limitées de non-perfusion capillaire à l'endroit des exsudats cotonneux mais également des zones d'ischémie rétinienne sur la rétine nasale et inférieure.

(Hubbard et al., 1999 ; Sharrett et al., 1999). Cette technique semble présenter une certaine reproductibilité (Hubbard et al., 1999 ; Klein, 2000 ; Wong et al., 2002a, 2003a ; Wang et al., 2003).

Classification

En 1939, Keith et al. ont indiqué que la présence de certains symptômes de la rétinopathie hypertensive pouvait être mise en corrélation avec un pronostic vital du patient souffrant d'une hypertension artérielle (Keith et al., 1939). Ces auteurs ont donc établi une classification en quatre stades de la rétinopathie hypertensive, fondée sur la présence de lésions typiques du réseau

vasculaire et d'atteintes rétiniennes associées en fonction de leur gravité croissante (tableau 12-XIII) ; cette dernière est par ailleurs inversement proportionnelle au degré de surveillance de la pathologie systémique.

Cette classification tient compte, sans les différencier clairement, à la fois des modifications vasculaires liées à l'hypertension artérielle (rétrécissement vasculaire) et de celles dues à l'artériosclérose (modifications de la paroi des vaisseaux, en particulier au niveau des croisements artérioveineux), ainsi que des lésions rétiniennes associées (rétinopathie hypertensive proprement dite).

Malgré d'importantes modifications progressivement apportées à la classification initiale, elle reste l'outil d'évaluation le plus fré-



Fig. 12-16 – **Exsudats lipidiques.** Distribution radiaire périfovéolaire des exsudats lipidiques, associés à un rétrécissement artériolaire prononcé, une hémorragie pré-rétinienne et un œdème papillaire. Transsudats observés le long de la paroi des artérioles.

quemment utilisé à l'heure actuelle. Les deux premiers stades décrits correspondent à une évolution chronique et présentent les signes cliniques le plus souvent observés par les ophtalmologues en pratique courante au niveau du fond de l'œil du patient. Ces modifications sont fréquemment associées à une hypertension artérielle systémique faible ou modérée.

Stade I

Le stade I inclut des patients hypertendus de longue date, sans symptomatologie, avec une fonction cardiaque et rénale non affectée. Les modifications vasculaires sont minimales et correspondent à un rétrécissement artériolaire localisé ou généralisé.

Stade II

Au stade II, les patients présentent une pression artérielle systémique plus élevée, mais maintiennent une bonne fonction cardiaque et rénale. Les altérations vasculaires, en revanche, sont plus prononcées et une stase veineuse modérée peut apparaître, associée à un rétrécissement artériel généralisé auquel viennent s'ajouter des croisements artérioveineux pathologiques. Jonas et Gruenfeld ont indiqué qu'aux stades I et II, l'anneau neuro-rétinien péri-papillaire et l'atrophie parapapillaire ne sont pas affectés de manière significative (Jonas et Grundler, 1996).

Stade III

Au stade III, l'hypertension artérielle est plus importante et soutenue, et les fonctions rénales et cardiaques présentent une diminution modérée à sévère — les patients peuvent présenter une dyspnée lors de l'effort. À partir de ce stade, le patient peut présenter des dommages cardiaques, cérébraux ainsi qu'une insuffisance rénale, engendrés par des mécanismes d'altérations vasculaires similaires à ceux de la rétine. De manière concomitante, l'insuffisance rénale peut s'exprimer par une albuminurie et une hématurie microscopique (Keith et al., 1939). Au stade III, en association avec les modifications vasculaires, l'examen du fond de l'œil peut révéler la présence d'exsudats cotonneux, d'hémorragies et d'exsudats lipidiques intrarétiniens.

Stade IV

Au stade IV, l'hypertension artérielle étant déterminée comme une hypertension maligne, le patient présente une élévation de la pression systémique très sévère associée à des atteintes cérébrales, cardiaques ou rénales prononcées, représentant le stade terminal de la maladie (Keith et al., 1939). Un œdème papillaire est observé, en association avec les exsudats cotonneux, lipidiques et des hémorragies rétinienne, en association avec les lésions décrites dans les stades précédents. La formation d'une « étoile maculaire » est une manifestation classique mais non spécifique d'hypertension maligne. L'hypertension maligne se manifeste de novo en présence d'une hypertension artérielle essentielle primaire, mais est le plus souvent la manifestation d'une hypertension artérielle secondaire, rénovasculaire ou rénoparenchymateuse (Kitiyakara et Guzman, 1998).

Cependant, depuis lors, un nombre important de revues consacrées à la rétinopathie hypertensive (Dodson et al., 1996 ; Schubert, 1998 ; Wong et al., 2001b ; Chatterjee et al., 2002) mettent en doute l'utilité de la classification de Keith et al. et celle modifiée par Scheie (Scheie, 1953), ainsi que leur intérêt dans la pratique clinique. Le fondement essentiel des critiques envers ces classifications réside dans l'impossibilité pour le clinicien de distinguer les stades initiaux de la rétinopathie (stades I et II), ces derniers n'étant en outre pas corrélés à la sévérité de l'hypertension artérielle (Fuchs et al., 1995). Par ailleurs, cette classification de la rétinopathie en quatre stades ne permet d'établir aucun lien avec les études reposant sur l'angiographie fluorescéinique des altérations du réseau vasculaire et la rétinopathie associée (Pache et al., 2002).

Pronostic, risque cardiovasculaire

Une hypertension artérielle mal contrôlée entraîne des lésions sur la microcirculation rétinienne, si bien que la détection de la rétinopathie hypertensive serait importante pour la répartition du risque cardiovasculaire des patients hypertendus (Chatterjee et al., 2002).

Tableau 12-XIII

Classification de la rétinopathie hypertensive en fonction de la sévérité des lésions rétinienne selon la stadification de Keith, Wagener et Barker.

| Stade | Classification | Symptômes |
|--|--|-----------------------|
| Stade I (Hypertension minime) | Rétrécissement ou sclérose artériolaire rétinienne généralisée minime | Pas de symptômes |
| Stade II (Rétinopathie hypertensive plus prononcée) | Rétrécissement localisé et croisements artérioveineux pathologiques Sclérose modérée à sévère des artérioles rétinienne Reflét artériel accentué | Asymptomatique |
| Stade III (Rétinopathie angiospastique minime) | Hémorragies rétinienne, exsudats durs et cotonneux Sclérose et spasme des artérioles rétinienne | Symptomatique |
| Stade IV | Stade III sévère associé à un œdème papillaire | Taux de survie réduit |

Des recommandations internationales de prise en charge ne sont pas compatibles à cet égard. Des recommandations communes de la Société européenne de l'Hypertension et de la Société européenne de Cardiologie (*European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines committee*, 2003) indiquent que la rétinopathie hypertensive aux stades III et IV (classification de Keith, tableau 12-XIII) représente une condition clinique associée, alors que le *Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of Elevated Blood Pressure* (JNC VII) aux États-Unis place la rétinopathie (sans mention du stade) comme une lésion d'un organe cible (Chobanian et al., 2003). De plus, la déclaration 2003 de la Société internationale de l'Hypertension de l'Organisation mondiale de la Santé (SIH-OMS) (Whitworth, 2003) et les recommandations 2004 de la Société britannique de l'Hypertension (SBH IV) (Williams et al., 2004) considèrent la rétinopathie comme lésion d'un organe cible, bien qu'en considérant seulement les stades III et IV. Les classifications hétérogènes de la rétinopathie hypertensive rendent arbitraire la gradation de la sévérité, et attestent du manque de valeur pronostique bien définie concernant les atteintes systémiques ou visuelle.

La relevance des signes cliniques de la rétine pour attester le niveau de risque cardiovasculaire est évaluée par les résultats des études épidémiologiques. En effet, des résultats indiquent que certains signes de la rétinopathie hypertensive sont associés à un risque cardiovasculaire augmenté, indépendamment d'autres facteurs de risque (tableau 12-XIV) (Klein, 2000 ; Wong et al., 2003b ; Wong et Mitchell, 2004 ; Leung, 2004).

Il a été démontré que le rétrécissement artériolaire rétinien focal et généralisé est un facteur prédictif du risque d'hypertension artérielle chez les patients normotendus (Smith et al., 2004 ; Wong et al., 2004a, 2004b). Le rétrécissement artériolaire généralisé, ou focal, le croisement artérioveineux, la coloration cuivrée de la paroi artériolaire, ou une combinaison de ceux-ci (stade modéré de rétinopathie) ont été associés à une augmentation modérée (*odds ratio* plus grand que 1 mais inférieur à 2) de l'incidence d'accident vasculaire cérébral, de maladie coronarienne et de décès. Le rétrécissement artériolaire généralisé des artérioles rétinienne est associé à une maladie coronarienne chez les femmes (*odds ratio* 2,2 ; IC : 1,0-4,6) mais pas chez les hommes (*odds ratio* 1,1 ; IC : 0,7-1,8) (Wong et al., 2002c). De surcroît, dans l'étude ARIC, le rétrécissement artériolaire généralisé était indépendamment associé à un risque augmenté pour le diabète de type 2 (*odds ratio* 1,71 ; IC : 1,13-2,57) (Wong et al., 2002e).

Les hémorragies nodulaires ou en flammèche, les microanévrismes, les exsudats cotonneux, les exsudats lipidiques, ou une combinaison de ces signes (stade modéré de rétinopathie) sont

fortement associés (*odds ratio* de 2 ou plus) à un risque d'accident vasculaire cérébral (Wong et al., 2001a) et de décès par des atteintes cardiovasculaires (Wong et al., 2003b). La présence et la sévérité de lésions cérébrales ont été décrites avec l'imagerie par résonance magnétique (IRM) (Wong et al., 2002b) et la réduction des performances cognitives constatée par des tests neuropsychologiques standardisés (Wong et al., 2002d).

L'étude ARIC a rapporté que les individus présentant des microanévrismes, des hémorragies rétinienne et des exsudats cotonneux étaient deux à trois fois plus susceptibles de développer un accident vasculaire cérébral sur trois ans que les individus qui ne présentent pas de lésions rétinienne, indépendamment de la pression sanguine, du diabète, du tabagisme, de taux lipidiques élevés ou autres facteurs de risque cardiovasculaire (Wong et al., 2001a). De plus, il existait une interaction multiplicative entre la présence de changements microvasculaires rétinienne et les lésions de la substance blanche sur le risque d'accident vasculaire cérébral. Le risque relatif à cinq ans, parmi les participants qui présentaient à la fois une rétinopathie hypertensive et des lésions cérébrales à l'IRM, comparé à celui de ceux qui ne présentaient pas ces lésions, était de 18,1 (IC : 5,9-55,4) ; parmi les participants qui présentaient uniquement des lésions de la substance blanche, le risque relatif d'accident vasculaire cérébral était de 3,4 (IC : 1,5-7,7) (Wong et al., 2002b).

Dans une étude de cas-contrôle concernant des patients atteints de maladies oculaires liées à l'âge au Wisconsin (*the Beaver Dam Eye Study*), la présence de microanévrismes rétinienne, d'hémorragies rétinienne et de rétrécissement artériolaire rétinien, était associée à un risque élevé à dix ans de mortalité liée à un accident vasculaire cérébral (Wong et al., 2003b). Par ailleurs, selon l'étude de Santé cardiovasculaire, les personnes avec des signes similaires de rétinopathie étaient deux fois plus susceptibles de subir un accident vasculaire cérébral que ceux qui n'en présentent aucun (*odds ratio* 2,0 ; IC : 1,1-3,6) (Wong et al., 2002a). D'autres études ont rapporté que le risque d'accidents vasculaires cérébraux fatals et non fatals est deux à trois fois plus élevé que chez les personnes qui ne présentent pas ces signes, indépendamment des facteurs de risque cardiovasculaire (Nakayama et al., 1997 ; Wong et al., 2003b).

Hypertendu jeune versus hypertendu âgé

Il est important d'évaluer de manière différente le fond d'œil de l'hypertendu jeune et de l'hypertendu âgé. En effet, chez les malades hypertendus jeunes, dont les artères au départ sont normales, les modifications de la paroi offrent une estimation de la gravité des altérations et de la durée de l'hypertension artérielle.

Tableau 12-XIV
Classification de la rétinopathie hypertensive (selon Wong et Mitchell, 2004).

| Stade | Description | Associations systémiques |
|--|--|---|
| Pas de rétinopathie | Pas de signes rétinien détectables | Aucune |
| Rétinopathie minimale (signes artériolaires rétinien uniquement) | Au moins un des signes artériolaires suivants : Rétrécissement artériolaire généralisé Rétrécissement artériolaire focal Croisements artérioveineux Opacité de la paroi artériolaire (en « fil d'argent ») | Association modérée* avec un risque d'accident vasculaire cérébral clinique ou infraclinique, de maladie coronarienne et de mortalité |
| Rétinopathie modérée | Au moins un des signes rétinien suivants : Hémorragie (en tache, punctiforme ou en flammèche) Microanévrismes Exsudats cotonneux Exsudats durs | Association avec un risque élevé** d'accident vasculaire cérébral clinique ou infraclinique, d'atteinte de la fonction cognitive et de mortalité cardiovasculaire |
| Rétinopathie maligne | Rétinopathie modérée avec œdème papillaire*** | Association élevée avec une mortalité |

* Modéré : risque et ratios de probabilité (odds ratios) > 1 mais < 2.

** Élevé : risque et ratios de probabilité > 2.

*** La neuropathie optique ischémique antérieure caractérisée par un œdème papillaire unilatéral, une perte visuelle et un déficit sectoriel du champ visuel doit être exclue.

La sclérose induite par l'hypertension artérielle, lorsqu'elle est prononcée, indique en principe une longue durée d'évolution de la maladie ; mais elle peut aussi s'être développée rapidement en présence d'une hypertension artérielle sévère. Sur la base de photographies rétinien, les altérations microvasculaires rétinien sont communes chez les patients de quarante ans et plus, même chez ceux qui ne présentent pas d'histoire de diabète ni d'hypertension artérielle. Une prévalence et une incidence de 2 % à 15 % ont été rapportées pour des lésions microvasculaires rétinien (Klein *et al.*, 1997 ; Wong *et al.*, 2002a, 2003a ; Wang *et al.*, 2003).

Les modifications dues à l'hypertension artérielle surviennent chez le sujet âgé sur un terrain d'artériosclérose plus ou moins avancée. Les stades précoces des modifications de la paroi vasculaire dues à l'hypertension artérielle sont alors difficiles à différencier des altérations des vaisseaux dues à l'artériosclérose des personnes âgées normotendues. Ces dernières présentent également des altérations de calibre et du reflet artériolaire plus ou moins avancées. La musculature lisse est, ici aussi, partiellement remplacée par du tissu fibreux (Leishmann, 1957) ; ces modifications sont toutefois plus fréquentes chez les personnes âgées hypertendues (Van Buchem, 1964 ; Svärdsudd, 1968).

En présence d'altérations vasculaires dues à l'artériosclérose, la vasomotricité est modifiée. De ce fait, le rétrécissement généralisé des artérols, qui ont perdu leur souplesse, est moins fréquent et moins marqué, mais l'irrégularité du calibre l'est davantage (Wong *et al.*, 2003a). Les branches artériolaires principales présentent fréquemment un calibre irrégulier avec des dilatations segmentaires, tandis que les plus petites sont rétrécies. Les zones de rétrécissement correspondent à des régions de musculature encore physiologique. Les dilatations se développent aux endroits ayant subi des remaniements fibrotiques (Leishmann, 1957), mais cela n'est que partiellement vrai, car des altérations de la musculature lisse ont été constatées, même aux endroits de constriction vasculaire (Ashton et Harry, 1963).

La rétinopathie hypertensive ne peut donc pas s'exprimer sur un terrain d'artériosclérose de la même manière que chez les sujets

jeunes, indépendamment du fait que l'hypertension maligne est plus rare chez le sujet âgé. Chez le sujet jeune, l'hypertension artérielle va entraîner une sclérose vasculaire « avant l'âge » qui modifiera progressivement l'aspect ophtalmoscopique du fond d'œil. De plus, l'importance pronostique des anomalies vasculaires rétinien spécifiques peut varier avec l'âge. Le fait que le croisement artérioveineux altéré est presque deux fois plus fréquent chez les personnes jeunes (6,5 %) que chez les personnes âgées (3,3 %) qui décèdent de maladies cardiovasculaires, est cohérent avec une telle hypothèse (Wong *et al.*, 2003b).

Un rétrécissement important et généralisé au niveau artériel est fréquemment observé chez les sujets jeunes ayant une structure de la paroi encore physiologique ; il peut aboutir à des territoires de non-perfusion du réseau capillaire où se forment alors les exsudats cotonneux. Cette non-perfusion capillaire est parfois réversible et concomitante à la résorption des exsudats lorsque l'hypertension artérielle est normalisée.

En conclusion, la rétinopathie hypertensive demeure une manifestation reconnue en tant qu'atteinte d'un organe cible chez les patients hypertendus (Porta *et al.*, 2005). Il est important d'apprécier la réponse des vaisseaux rétinien aux traitements antihypertenseurs car, si la pathologie de ces derniers est réversible, elle pourrait indiquer la réversibilité des altérations vasculaires dans les autres organes (cœur, reins, cerveau). L'évaluation et le pronostic des lésions vasculaires sont donc différents en présence ou en l'absence d'artériosclérose due à l'âge. Il ne faut pas s'en tenir à une classification stricte, mais rester descriptif dans l'évaluation des signes d'hypertension artérielle et d'artériosclérose. Une rétinopathie hypertensive minimale reflète un risque de maladie cardiovasculaire en rapport avec les effets chroniques d'une pression sanguine élevée, alors qu'une rétinopathie hypertensive modérée reflète un risque de maladie cardiovasculaire en relation avec le diabète, la glycémie et une hypertension artérielle récemment diagnostiquée et plus sévère ; le pronostic d'accident cardiovasculaire et cérébral est élevé.

À RETENIR

- ✓ La rétinopathie hypertensive demeure une manifestation reconnue en tant qu'atteinte d'un organe cible chez les patients hypertendus.
- ✓ Les modifications du système vasculaire rétinien consécutives à l'hypertension aboutissent au tableau clinique de la rétinopathie hypertensive caractérisé par le rétrécissement artériolaire, les modifications de la paroi des vaisseaux, des altérations du réseau capillaire et les signes cliniques classiques de rétinopathie (hémorragies, exsudats cotonneux, exsudats lipidiques).
- ✓ Les classifications des stades initiaux de la rétinopathie hypertensive sont souvent subjectives. Il est donc essentiel de rester descriptif et d'évaluer les signes d'hypertension artérielle et d'artériosclérose.
- ✓ L'évaluation et le pronostic des lésions vasculaires sont différents en présence ou en l'absence d'artériosclérose due à l'âge.
- ✓ Chez les malades hypertendus jeunes, dont les artères au départ sont normales, les modifications de la paroi offrent une estimation de la gravité des altérations et de la durée de l'hypertension artérielle.
- ✓ Des données d'études épidémiologiques indiquent que les lésions associées à la rétinopathie hypertensive modérée et maligne sont associées à un risque cardiovasculaire augmenté, indépendamment d'autres facteurs de risque.

CHOROÏDOPATHIE HYPERTENSIVE

La choroïdopathie hypertensive peut accompagner la rétinopathie hypertensive à la fois des stades III et IV.

Lors d'une élévation sévère de la pression sanguine pendant de courtes périodes, l'autorégulation des vaisseaux rétinien peut maintenir un tonus vasculaire plus longtemps que les vaisseaux choroïdiens et donc préserver l'environnement de la rétine interne. Dans l'hypertension artérielle plus chronique mais lentement progressive, les changements rétinien prédominent habituellement — exsudats cotonneux, exsudats rétinien et hémorragies. Au niveau de la circulation choroïdienne, une nécrose fibrinoïde des capillaires choroïdiens et des artéoles survient progressivement.

Les vaisseaux choroïdiens de rats spontanément hypertendus ont été examinés par des techniques de moulage et de microscopie électronique (fig. 12-17). Les effets physiopathologiques de l'hyper-

tension artérielle sur la microcirculation de la choroïde semblent se refléter dans les changements vasculaires choroïdiens constatés dans cette étude : allongement et engorgement des choriocapillaires, rétrécissement et irrégularité du calibre des artères ciliaires longues postérieures et des artéoles rétinien (Bhutto et Amemiya, 2002).

La fibrine et les plaquettes peuvent être observées dans la lumière vasculaire occluse des capillaires. Les taches d'Elschnig seront constatées avec ou sans soulèvement rétinien exsudatif, et représentent des surfaces d'infarctissement de l'épithélium pigmentaire rétinien à partir d'une nécrose fibrinoïde des choriocapillaires sous-jacents (De Venecia et Jampol, 1984). Ces lésions sont initialement rondes, profondes et de couleur gris-jaune (fig. 12-18) ; elles

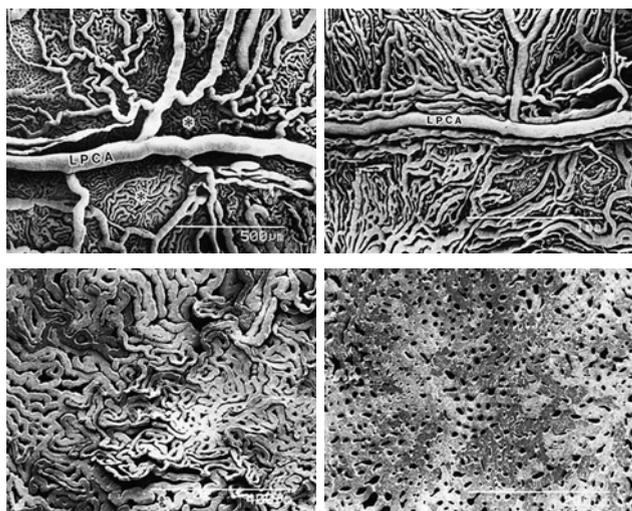


Fig. 12-17 – Moulages du réseau vasculaire choroïdien chez le rat. **a.** Chez les rats spontanément hypertendus, artères ciliaires longues postérieures (ACLP) tortueuses, rétrécies, de calibre irrégulier. (Barre : 500 μ m.) **b.** Chez les rats normotendus, l'ACLP se divise en multiples branches à disposition régulière, distribuées en association avec des branches veineuses (Barre : 1 mm). **c.** Chez les rats hypertendus, les choriocapillaires apparaissent allongées, les espaces intercapillaires étant rétrécis. (Barre : 400 μ m.) **d.** Disposition régulière des choriocapillaires chez le rat normotendu. (Barre : 200 μ m.) (D'après Bhutto et Amemiya, Ophthalmic Research, 2002. Avec l'autorisation de l'éditeur.)



Fig. 12-18 – Rétinopathie et choroïdopathie hypertensive. **a.** Notez le rétrécissement artériel marqué et généralisé, les exsudats cotonneux dans la couche superficielle des fibres nerveuses et les taches d'Elschnig plus profondes au niveau de l'épithélium pigmentaire. **b.** L'angiographie à la fluorescéine montre des zones d'ischémie choroïdienne par occlusion de la choriocapillaire.

correspondent à une atteinte ischémique de l'épithélium pigmenté et des couches profondes de la rétine. Puis apparaît une hyperpigmentation, après régression de l'œdème cellulaire. Lors de l'évolution chronique de la pathologie, des remaniements pigmentaires diffus, des zones d'atrophie de l'épithélium pigmentaire et des choriocapillaires donnent un aspect tacheté à l'ophtalmoscopie, et une hypofluorescence bordée d'hyperfluorescence à l'angiographie à la fluorescéine.

Les taches d'Elschnig sont habituellement remarquées en raison de l'arrangement lobulaire des choriocapillaires. Une distribution diffuse d'amas de pigments d'aspect en « peau de léopard » similaire à l'aspect chorioretinien après un syndrome d'effusion, une chorioretinopathie post-transplantation ou une leucémie, peut être observée (Nakamura *et al.*, 2002).

Lorsque ces altérations pigmentaires sont linéaires et qu'elles apparaissent le long des artères choroïdiennes, elles correspondent aux lignes de Siegrist (fig. 12-19) (Green, 1985).

L'implication de la choroïde pourrait aussi contribuer à la perte de la vision, spécialement s'il existe un soulèvement rétinien exsudatif impliquant la macula. La choroïdopathie hypertensive survient souvent chez des individus jeunes dont les vaisseaux sanguins sont moins affectés et non sclérosés.

Les vaisseaux choroïdiens peuvent être lésés plus sévèrement par une hypertension artérielle aiguë que les vaisseaux rétiniens pour plusieurs raisons (Tso et Jampol, 1982). Les choriocapillaires couvrent une courte distance, sans embranchements multiples, et

approvisionnent les choriocapillaires à angle droit, transmettant de ce fait les changements de pression sanguine de façon plus directe que les vaisseaux rétiniens (Tso et Jampol, 1982). Le flux choroïdien est contrôlé par le système nerveux sympathique (Tso et Jampol, 1982). En réponse à l'hypertension artérielle, le système nerveux sympathique va initialement induire une vasoconstriction, mais ce processus peut éventuellement être dépassé par une augmentation supplémentaire de la pression sanguine, menant à des lésions de la couche musculaire et de l'endothélium (Tso et Jampol, 1982).

Avec la nécrose de l'épithélium pigmentaire rétinien, les mécanismes passifs qui maintiennent l'attachement peuvent être affectés, menant finalement à un décollement séreux rétinien (Gaudric *et al.*, 1987).

L'atteinte du réseau vasculaire de la choroïde au cours de l'évolution de l'hypertension systémique, bien que moins apparente, affecte à la fois des vaisseaux et des capillaires de la choroïde. Les conséquences apparaissent sous forme de remaniements pigmentaires focalisés ou diffus liés à des atteintes multifocales. Les conséquences fonctionnelles, bien que rares, pourraient aussi contribuer à la perte de la vision, spécialement s'il existe un soulèvement rétinien exsudatif impliquant la macula. La choroïdopathie hypertensive affecte le plus souvent des individus jeunes lors des crises de poussée hypertensive.



Fig. 12-19 – Lignes de Siegrist dans le cadre de la choroïdopathie hypertensive. a. Photographie couleur du fond d'œil. Notez les stries linéaires dépigmentées visibles sur la rétine inférieure. b. L'angiographie à la fluorescéine démontre des stries hyperfluorescentes par atrophie de l'épithélium pigmentaire.

À RETENIR

- ✓ La choroïdopathie hypertensive peut accompagner la rétinopathie hypertensive à des stades sévères (III et IV).
- ✓ Lors d'une élévation sévère de la pression sanguine pendant de courtes périodes, la choroïde est plus prématurément affectée, ne possédant pas de mécanismes de régulation aussi compétents que la rétine pour maintenir un débit sanguin constant.
- ✓ Les effets de l'hypertension mènent à une nécrose fibrinoïde des vaisseaux choroïdiens, conduisant au développement des lésions suivantes : les taches d'Elschnig, les décollements séreux rétiniens, des remaniements pigmentaires diffus avec des zones d'atrophie, les lignes de Siegrist.

RÉTINOPATHIE HYPERTENSIVE MALIGNNE

J. M. Katsimpris, J.-A. C. Pournaras, C. J. Pournaras

L'hypertension maligne est une atteinte circulatoire rare caractérisée par une augmentation rapide et sévère de la pression artérielle, avec la composante systolique située au-dessus de 200 mmHg ou la composante diastolique supérieure à 140 mmHg (Keith *et al.*, 1939 ; Walsh, 1982).

Même si la mesure de la valeur absolue de la pression artérielle est importante, c'est la présence de signes systémiques qui définit l'hypertension maligne, tels que des atteintes oculaire, cardiaque, rénale et cérébrale. Une hypertension maligne persistante peut avoir une évolution rapidement fatale, avec une décompensation cardiaque, un infarctus du myocarde, un accident vasculaire cérébral ou une insuffisance rénale (Keith *et al.*, 1939 ; Pickering, 1952 ; Walsh, 1982).

Du point de vue histologique, l'hypertension maligne est caractérisée par une nécrose fibrinoïde des artéioles. Si elle n'est pas traitée, le pronostic vital est réservé, avec une mortalité de 88 % à deux ans (Leishman, 1959). Cependant, les progrès thérapeutiques ont amélioré son pronostic, avec un taux de survie à cinq ans allant jusqu'à 74 % (Lip *et al.*, 1995). Le mauvais pronostic observé chez les patients noirs d'Afrique et des Caraïbes est lié à leur prise en charge tardive, la sévérité de l'hypertension artérielle et la prévalence plus élevée d'atteinte rénale (Spencer *et al.*, 1999). La détection précoce, le traitement et le suivi appropriés des patients présentant une hypertension maligne sont donc essentiels. Il est inhabituel d'observer plusieurs épisodes d'hypertension maligne chez un même patient.

Épidémiologie

Approximativement 1 % des patients hypertendus développent une hypertension maligne. La plupart d'entre eux présentent une hypertension artérielle primaire ou secondaire déjà diagnostiquée. Ainsi, il est rare que ces patients manifestent d'emblée une pression artérielle élevée (Keith *et al.*, 1939 ; Pickering, 1952 ; Walsh, 1982). L'hypertension maligne survient rarement chez les sujets bénéficiant d'un traitement efficace contre l'hypertension. Au moment du diagnostic, la moyenne d'âge se situe aux alentours des quarante ans, les hommes étant plus affectés que les femmes. Grâce à l'arrivée de traitements antihypertenseurs efficaces, environ 50 % des patients survivent au-delà de cinq ans (National High Blood Pressure Education Program Working Group, 1993 ; Laragh, 2001).

Pathogénèse

Des facteurs héréditaires et environnementaux ont été impliqués dans la pathogénèse de l'hypertension artérielle essentielle.

Chez les personnes âgées, une augmentation du tonus basal de la musculature lisse apparaît comme une conséquence d'une hyperactivité sympathique, accompagnée d'augmentations de l'activité du système rénine-angiotensine-aldostérone et des taux plasmatiques de rénine-angiotensine élevés (Williams, 1994 ; Laragh, 2001). D'autres facteurs incluent une sensibilité au sel, une calcémie basse et une résistance à l'insuline avec une hyper-insulinémie (Williams, 1994).

L'hypertension artérielle secondaire est due à une cause identifiable, habituellement liée à une altération au niveau de la sécrétion hormonale ou de la fonction rénale (Williams, 1994). Par traitement de la cause sous-jacente, cette forme d'hypertension artérielle peut se résoudre (Williams, 1994 ; Laragh, 2001).

Une augmentation rapide de la pression artérielle — comme dans les grades III et IV de l'hypertension artérielle aiguë — entraîne

une constriction artériolaire marquée allant parfois jusqu'à une occlusion des artéioles rétinienne précapillaires et, éventuellement, une nécrose de leurs cellules musculaires lisses. Cette nécrose inhibe la capacité de constriction des artéioles, entraînant ainsi une vasodilatation focale et une transmission de la pression artérielle élevée au niveau de l'endothélium de vaisseaux en aval ; ce processus a pour conséquence l'altération de la barrière hémato-rétinienne.

Puisque les lésions endothéliales provoquent la rupture de la barrière hémato-rétinienne, une diffusion de protéines plasmatiques survient rapidement au niveau du pôle postérieur de la rétine (Hayreh *et al.*, 1986b). Le plasma et les éléments figurés du sang diffusent dans la rétine, spécialement dans la région maculaire. La distribution des dépôts lipidiques est radiaire au niveau maculaire. Elle révèle l'aspect caractéristique de l'« étoile maculaire », composée d'exsudats lipidiques au niveau de la couche plexiforme externe (couche de Henle) (Tso et Jampol, 1982).

Si la non-perfusion ou l'œdème maculaire impliquent la fovéa, l'acuité visuelle peut être altérée (Mandava et Yannuzzi, 1999). Des hémorragies rétinienne sont également observées lorsque la barrière hémato-rétinienne interne est rompue (Mandava et Yannuzzi, 1999). Les exsudats durs et les hémorragies rétinienne sont en relation avec la sévérité de l'hypertension artérielle sous-jacente et l'étendue des lésions présentes au niveau des parois vasculaires.

Hayreh décrit les transsudats intrarétiniens péri-artériolaires comme étant l'une des manifestations les plus précoces de l'hypertension maligne (Hayreh *et al.*, 1986b). Les transsudats focaux intrarétiniens péri-artériolaires proviennent des artéioles précapillaires situées dans les couches profondes de la rétine. Dans l'hypertension maligne, la perméabilité accrue des vaisseaux rétinienne favorise la pénétration de macromolécules plasmatiques à l'intérieur de la paroi des segments artériolaires dilatés et dans le tissu rétinien adjacent. L'accumulation de ces macromolécules constitue les transsudats focaux intrarétiniens péri-artériolaires, d'apparence blanchâtre à l'examen ophtalmoscopique (Hayreh *et al.*, 1986b).

Des exsudats cotonneux, liés à l'occlusion des artéioles terminales précapillaires, sont la manifestation d'une lésion rétinienne importante due à l'hypertension artérielle sévère et aiguë (grades III et IV) (Hayreh *et al.*, 1989). Il a été démontré que l'occlusion artériolaire rétinienne précapillaire entraîne une nécrose artériolaire fibrinoïde pariétale. L'ischémie locale inhibe le transport axoplasmique antérograde et rétrograde. Par conséquent, les composants axoplasmiques s'accumulent : des mitochondries, des corps lamellaires denses et de la substance axoplasmique au niveau des axones interrompus (Jampol, 1983 ; Mansour *et al.*, 1988). Ces débris forment l'aspect blanchâtre des exsudats cotonneux (Tso et Jampol, 1982). Brown *et al.* ont montré que même la présence d'un seul exsudat cotonneux, dans un fond d'œil par ailleurs normal, indique la présence d'une maladie systémique, le plus souvent d'une hypertension artérielle ; cependant, il ne semble pas exister de relation distincte entre les maladies systémiques associées et la présence d'exsudats cotonneux et leur nombre (Brown *et al.*, 1985).

Histopathologie

D'un point de vue microscopique, les modifications précoces de l'hypertension artérielle démontrent une sclérose et un épaississement des parois artériolaires, avec un rétrécissement de la lumière des vaisseaux (Hayreh *et al.*, 1986b). Ces changements sont plus évidents lors d'une hypertension artérielle prolongée. L'épaississement artériolaire au niveau des vaisseaux choroïdiens est typiquement plus sévère que dans les artéioles rétinienne et ressemble davantage à des modifications artérielles systémiques (Hayreh *et al.*, 1986b). Dans l'hypertension maligne, l'épaississement des artéioles se fait de la même manière, mais une nécrose et un dépôt fibrinoïde viennent

s'ajouter au niveau de la paroi vasculaire. Dans l'hypertension maligne, les artérioles rétiniennes présentent une dilatation de leur lumière due à l'altération de leur mécanisme d'autorégulation, avec pour conséquence des ruptures focales au niveau de l'endothélium et la diffusion locale des lipides et de la fibrine (Hayreh *et al.*, 1986b). Des exsudats cotonneux, des microanévrismes, des infarctus locaux et un œdème papillaire peuvent être observés (Jampol, 1983 ; Brown *et al.*, 1985 ; Hayreh *et al.*, 1986b ; Mansour *et al.*, 1988).

Observations cliniques

Des céphalées, des scotomes, une diplopie, une vision floue et des photopsies sont des troubles visuels qui apparaissent fréquemment (Bosco, 1961).

Dans l'hypertension maligne, l'atteinte oculaire est divisée en trois catégories distinctes : la rétinopathie hypertensive, la choroïdopathie hypertensive et la neuropathie optique hypertensive (Hayreh, 1989). Elles sont les conséquences des altérations du réseau vasculaire et de la barrière hémato-rétinienne liées aux catécholamines circulantes.

Rétinopathie hypertensive maligne

La rétinopathie hypertensive maligne aiguë se manifeste par des altérations fondoscopiques telles qu'un rétrécissement artériolaire focal, des exsudats mous, des transsudats intrarétiniens, un œdème maculaire et des hémorragies rétiniennes (Hayreh *et al.*, 1986b, 1989 ; Hayreh, 1989). Ces dernières sont en flammèche et localisées au niveau de la couche des fibres nerveuses de la région péripapillaire. Un œdème maculaire cystoïde, des exsudats lipidiques et des modifications artérielles représentent des signes d'une rétinopathie hypertensive maligne plus chronique (Hayreh *et al.*, 1986b, 1989 ; Hayreh, 1989).

Le rétrécissement artériolaire a été contesté par Hayreh qui qualifie cette observation clinique de « pseudo-rétrécissement » qui ne serait qu'un effet visuel. L'angiographie à la fluorescéine, réalisée chez des singes rhésus atteints d'hypertension maligne aiguë montrant un diamètre artériolaire rétinien normal, a mis en doute la conviction de longue date de la présence d'un spasme artériolaire dans ces cas (Hayreh *et al.*, 1986, 1989). Néanmoins, dans les cas d'hypertension maligne secondaire, le traitement de la cause sous-jacente peut entraîner la régression de la vasoconstriction et des signes de rétinopathie hypertensive (fig. 12-8, 12-20).

Les exsudats cotonneux représentent des zones d'opacité rétinienne blanchâtres, duveteuses et surélevées, qui apparaissent sur une région de quelques diamètres papillaires à partir de la tête du nerf optique. Ils sont provoqués par une occlusion des artérioles rétiniennes terminales (Hayreh *et al.*, 1989). À l'examen angiographique, ils correspondent à une non-perfusion capillaire (fig. 12-21).

Les exsudats mous se résolvent de manière caractéristique en trois à six semaines et sont associés à une perte définitive de la couche des fibres nerveuses à proximité de la lésion.

Les transsudats intrarétiniens péri-artériolaires représentent des lésions blanchâtres survenant à proximité d'une artériole. La taille de ces lésions représente un quart de la surface papillaire mais, cliniquement, elles sont plus étendues du fait qu'elles fusionnent avec les lésions adjacentes. Les transsudats intrarétiniens surviennent secondairement à des zones de diffusion artériolaire focale, identifiées à l'angiographie à la fluorescéine, et disparaissent en deux ou trois semaines sans entraîner de lésion rétinienne résiduelle (Hayreh *et al.*, 1986b, 1989). La présence d'un œdème maculaire et de liquide sous-rétinien est en relation avec des modifications choroïdiennes liées à l'hypertension artérielle, affectant l'épithélium pigmentaire rétinien et accompagnées de perturbations au niveau de la barrière hémato-rétinienne externe.

Choroïdopathie hypertensive

Les modifications cliniques résultant de la choroïdopathie hypertensive sont directement en rapport avec le relâchement d'agents vasoconstricteurs endogènes — angiotensine II, épinéphrine ou vasopressine — lors de l'hypertension artérielle. À l'angiographie à la fluorescéine, un remplissage choroïdien irrégulier et retardé est observé (Hayreh, 1989). Au moyen de l'angiographie à la fluorescéine, Gitter *et al.* ont démontré que le retard du remplissage choroïdien est suivi par une diffusion tardive depuis les vaisseaux choroïdiens jusqu'à l'intérieur de l'espace sous-rétinien (Gitter *et al.*, 1968). Cette diffusion est encore plus prononcée du fait de l'ischémie des cellules de l'épithélium pigmentaire rétinien ou par une transsudation du liquide dans l'espace sous-rétinien, en réponse à une augmentation de la pression des vaisseaux choroïdiens (Gitter *et al.*, 1968 ; Kenny et Cerasoli, 1972 ; Fastenberg *et al.*, 1980). L'occlusion focale de la choriocapillaire entraîne une nécrose et une atrophie de l'épithélium pigmentaire rétinien, formant ainsi les taches d'Elschnig (Schmidt et Loffer, 1993) (fig. 12-22).

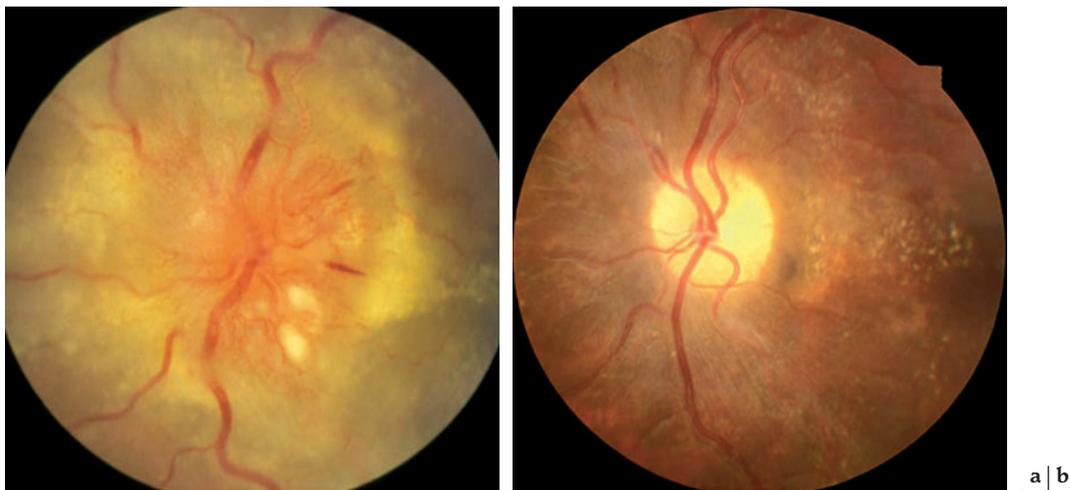


Fig. 12-20 – Rétinopathie hypertensive maligne. **a.** Noter l'œdème papillaire, les artérioles filiformes, les hémorragies en flammèche, les exsudats cotonneux et les exsudats lipidiques denses. **b.** Régression significative des anomalies décrites suite à l'intervention thérapeutique. Une atrophie papillaire s'est développée. (Pr L. Zografos, Clinique universitaire d'ophtalmologie, hôpital Jules-Gonin, Lausanne.)

Dans la phase aiguë, les taches d'Elschnig sont des lésions punctiformes, blanchâtres et hyperfluorescentes à l'angiographie à la fluorescéine et à l'ICG, suite à une rupture de la barrière hémato-rétinienne externe. Le liquide sous-rétinien s'accumule et mène, éventuellement, à la formation d'un œdème maculaire, fréquemment associé à la choroïdopathie hypertensive (Hayreh et al., 1986b, 1989) (fig. 12-22).

Avec le temps, les lésions focales de l'épithélium pigmentaire rétinien deviennent confluentes et plus étendues.

Lors de l'évolution chronique de la pathologie, des remaniements pigmentaires diffus avec des zones d'atrophie donnent un aspect tacheté à l'ophtalmoscopie. Lorsque ces altérations pigmentaires sont linéaires et qu'elles apparaissent le long des artères choroïdiennes, elles correspondent aux lignes de Siegrist (Green, 1985).

Neuropathie optique hypertensive

L'œdème papillaire hypertensif est un facteur distinctif constaté dans l'hypertension maligne (stade IV). À ce stade, les patients développent une turgescence de la tête du nerf optique, avec un flou au niveau des bords de la papille (Tso et Jampol, 1982). Les causes de ces changements sont encore en partie controversées ; la turgescence de la tête du nerf optique pourrait être causée par une encéphalopathie hypertensive avec une hypertension intracrânienne élevée ou une ischémie de la tête du nerf optique. Présente, l'ischémie de la papille peut être la source d'une perte de vision.

Cliniquement, la neuropathie optique hypertensive, dans le cadre d'une hypertension maligne, se manifeste par le développement d'un œdème papillaire étendu (fig. 12-23), expliqué par

plusieurs mécanismes pathogéniques. Il peut être la conséquence d'une vasoconstriction prononcée des artères ciliaires postérieures en raison du relâchement de l'angiotensine II et d'autres agents vasoconstricteurs. Cependant, comme les mécanismes de régulation du débit oculaire chez les patients hypertendus sont altérés (Delles, 2004), la vasoconstriction initiale du réseau papillaire liée à l'hypertension artérielle est suivie d'une vasodilatation, d'une altération de la barrière hémato-rétinienne et de l'extravasation plasmatique. L'ischémie papillaire peut entraîner également une stase du flux axoplasmique, manifestation d'une neuropathie optique ischémique antérieure modérée (Hayreh et al., 1986a).

Enfin, d'anciens travaux proposent que l'augmentation de la pression du liquide céphalorachidien (PLCR) et l'encéphalopathie hypertensive feraient partie des facteurs pathogènes de l'œdème papillaire lors d'une hypertension maligne. Cependant, cette hypothèse demeure controversée suite aux observations en expérimentation animale des travaux de Hayreh, indiquant que l'ischémie ciliaire est le facteur essentiel de l'apparition de l'œdème papillaire. Une ischémie modérée produirait un ralentissement du flux axonal sans conséquence fonctionnelle, alors qu'un infarctus ciliaire aboutirait au dommage ischémique sévère du tissu neuronal et à ses répercussions fonctionnelles majeures.

Diagnostic

La rétinopathie hypertensive maligne est un diagnostic clinique fondé soit sur la présence d'observations fondoscopiques caractéristiques chez un patient présentant une hypertension artérielle primaire, soit comme manifestation clinique inaugurale d'une

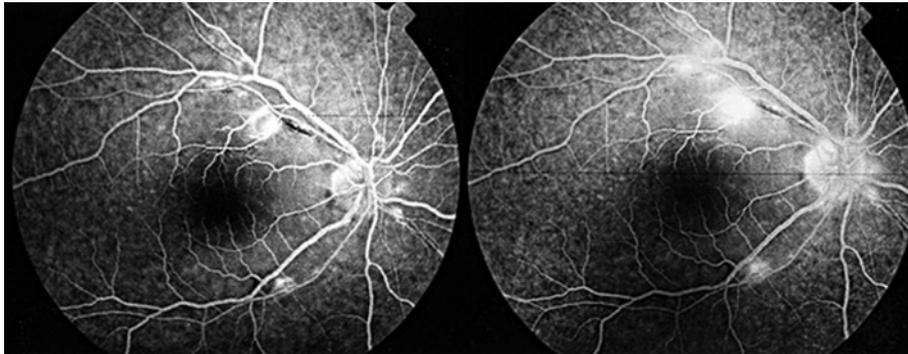


Fig. 12-21 – Jeune femme présentant un phéochromocytome. L'angiographie à la fluorescéine révèle une hyperfluorescence discrète autour de la papille et dans les régions qui entourent les exsudats mous par altération de la barrière hémato-rétinienne interne.

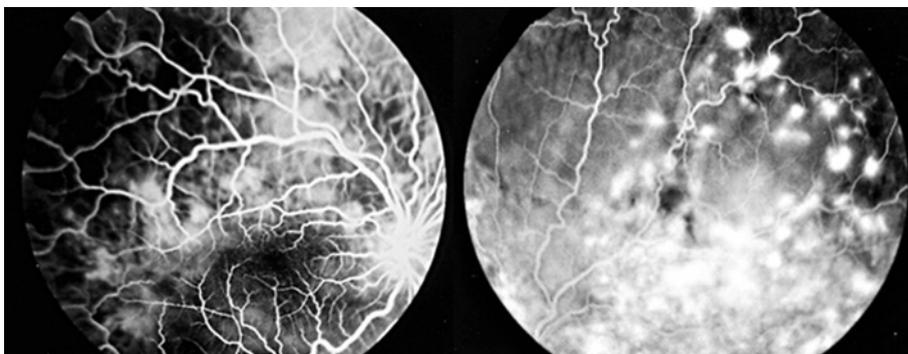


Fig. 12-22 – Angiographie à la fluorescéine effectuée chez une femme enceinte et souffrant d'une hypertension maligne au deuxième trimestre de la grossesse. a. Le remplissage retardé de l'arbre vasculaire choroïdien apparaît clairement. b. Aux phases tardives, la présence d'une hyperfluorescence focale de la choroïde est visible. Ces sites multiples correspondent aux taches d'Elschnig. Chez cette femme, le tableau d'ensemble correspond à une choroïdopathie hypertensive.

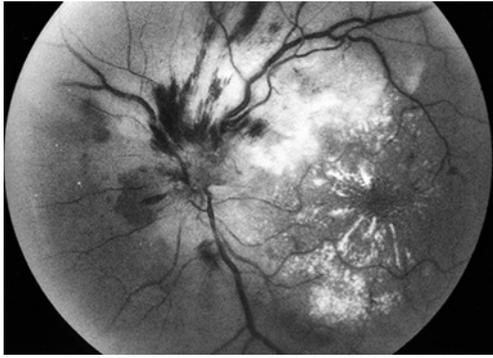


Fig. 12-23 – Photographie en lumière anérythre d'une femme de 67 ans atteinte d'hypertension maligne. Lors d'une poussée hypertensive, l'acuité visuelle s'est dégradée jusqu'à la perception lumineuse. Notez, en plus de l'œdème papillaire étendu, le rétrécissement artériel diffus, les croisements artérioloveineux et la disposition des exsudats lipidiques dans la couche plexiforme externe de la zone maculaire en forme d'étoile.

hypertension maligne secondaire. Sans être indispensable, l'angiographie à la fluorescéine démontre la vasoconstriction généralisée et les altérations de la barrière hémato-rétinienne typiques de l'hypertension maligne. La mesure de la pression sanguine systémique est nécessaire afin de confirmer le diagnostic.

De nouvelles techniques d'imagerie, telles que l'ophtalmoscopie à balayage laser (SLO), permettent de quantifier la densité capillaire rétinienne et la vitesse du flux sanguin chez les patients qui présentent une hypertension artérielle essentielle. Cependant, les résultats obtenus, en termes d'application pour la prévention à long terme de l'atteinte rétinienne, ne sont que préliminaires (*Joint National Committee on prevention detection evaluation and treatment of high blood pressure*, 1997). La tomographie à cohérence optique peut être utilisée pour évaluer les altérations rétinien.

L'hypertension artérielle secondaire, concernant 5 % à 10 % de tous les cas d'hypertension maligne, est souvent curable (Braunwald, 1995). Un dépistage des causes secondaires systémiques ne doit pas être obligatoirement effectué, sauf si d'autres symptômes sont présents ou si l'hypertension artérielle résiste au traitement.

Dans tous les cas d'hypertension maligne secondaire, une origine systémique peut être mise en évidence par une évaluation systématique. Les causes d'hypertension artérielle secondaires incluent le phéochromocytome, la sténose rénovasculaire, l'hyperaldostéronisme primaire et la pré-éclampsie (Braunwald, 1995). Il est rare qu'une hypertension artérielle essentielle puisse entraîner une crise hypertensive aiguë.

Des anomalies systémiques accompagnent une hypertension maligne avec des répercussions sur plusieurs organes cibles, telles que la décompensation ventriculaire gauche aiguë, l'infarctus du myocarde, l'œdème pulmonaire, l'anévrisme disséquant de l'aorte, l'accident vasculaire cérébral, l'encéphalopathie et l'hémorragie intracrânienne (Williams, 1994).

Traitement, évolution, résultats

La rétinopathie hypertensive chronique n'a jamais, ou rarement, pour résultat une perte visuelle significative (Agarwal et Gupta, 2002). Le traitement de la cause systémique sous-jacente peut stopper la progression des lésions rétinien. Cependant, le rétrécissement artériolaire et les modifications vasculaires au niveau des croisements artérioveineux sont souvent permanents.

Le traitement de l'hypertension maligne, de la choroïdopathie et de la neuropathie optique consiste à baisser la pression sanguine de manière contrôlée, afin de minimiser les atteintes de certains organes cibles (Agarwal et Gupta, 2002).

Il est plus important de prévenir la progression des lésions des organes cibles que de se préoccuper du niveau réel de la pression sanguine. Les patients hypertendus maintiennent un débit sanguin constant par des mécanismes d'autorégulation permettant de tolérer des pressions artérielles plus élevées. Un abaissement de la pression artérielle systémique peut entraîner une baisse du débit sanguin au niveau des organes vitaux (Julius, 2000). Ainsi, la pression sanguine doit être diminuée de manière lente et contrôlée afin de prévenir l'apparition de lésions au niveau des organes cibles. Un abaissement trop rapide peut conduire à l'ischémie de la tête du nerf optique, à l'ischémie cérébrale et des autres organes vitaux, entraînant ainsi des lésions permanentes.

Les médicaments utilisés dans la prise en charge des urgences hypertensives incluent le nitroprussiate de sodium, la nitroglycérine, les antagonistes des canaux calciques, les bêtabloquants et les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine. Le traitement doit être initié dans un cadre contrôlé et mis en place sous la surveillance d'un médecin expérimenté.

D'un point de vue systémique, le diagnostic de la crise d'hypertension maligne représente une urgence médicale. Si elle n'est pas traitée, le taux de mortalité s'élève à 50 % à deux mois et à 90 % à un an (*Joint National Committee on prevention detection evaluation and treatment of high blood pressure*, 1997). Bien traité, la plupart des patients conservent une vision normale. Dans les cas où survient une perte visuelle, celle-ci peut provenir des remaniements pigmentaires secondaires aux lésions exsudatives du pôle postérieur ou de l'atrophie optique liée à un œdème papillaire prolongé.

À RETENIR

- ✓ L'hypertension maligne est une atteinte circulatoire rare caractérisée par une augmentation rapide et sévère de la pression artérielle, la composante systolique étant située au-dessus de 200 mmHg ou la composante diastolique supérieure à 140 mmHg.
- ✓ La rétinopathie hypertensive maligne aiguë se manifeste par des altérations telles qu'un rétrécissement artériolaire focal, des exsudats cotonneux, des transsudats intrarétiniens, un œdème maculaire, des hémorragies rétinien et un œdème papillaire.
- ✓ Le traitement de la cause systémique sous-jacente peut stopper la progression des lésions rétinien.
- ✓ Les modifications cliniques résultant de la choroïdopathie hypertensive sont directement en rapport avec le relâchement d'agents vasoconstricteurs endogènes lors de l'hypertension artérielle.
- ✓ Dans le cadre d'une hypertension maligne, la neuropathie optique hypertensive se manifeste par le développement d'un œdème papillaire étendu expliqué par plusieurs mécanismes pathogéniques.
- ✓ Le traitement de l'hypertension maligne, de la choroïdopathie et de la neuropathie optique consiste à baisser la pression sanguine de manière contrôlée, afin de minimiser les atteintes de certains organes cibles.

RÉTINOPATHIE ET CHOROÏDOPATHIE ASSOCIÉES À LA PRÉ-ÉCLAMPSIE ET À L'ÉCLAMPSIE

J.-A. C. Pournaras

La pré-éclampsie et l'éclampsie constituent des atteintes spécifiques de la grossesse.

Pré-éclampsie. — Elle se développe habituellement dans la seconde partie de la grossesse. Elle se caractérise par une hypertension artérielle — pression systolique supérieure ou égale à 140 mmHg ou pression diastolique supérieure ou égale à 90 mmHg — apparaissant après la vingtième semaine gestationnelle, et une protéinurie supérieure à 300 mg/24 heures (cf. *supra*, « Hypertension artérielle »). La pré-éclampsie est décrite comme sévère lorsque les pressions systémiques s'élèvent davantage — pression systolique supérieure ou égale à 160 mmHg ou pression diastolique supérieure ou égale à 110 mmHg —, une protéinurie plus marquée, une oligurie, un œdème pulmonaire, une douleur abdominale, une dysfonction hépatique, une thrombocytopénie ou des anomalies visuelles ou cérébrales.

Éclampsie. — C'est une pré-éclampsie associée à des convulsions tonico-cloniques qui surviennent tardivement durant la grossesse chez une femme pré-éclamptique.

Syndrome HELLP¹. — Ce syndrome consiste en une hémolyse, une élévation des tests hépatiques et une chute des plaquettes. Il est généralement associé à une pré-éclampsie et une éclampsie sévère.

Chez la femme jeune, la pré-éclampsie est généralement retrouvée dans la première grossesse avec une incidence estimée à 5 %. Les facteurs de risque pour la pré-éclampsie sont une nulliparité, de multiples grossesses, des femmes d'âges extrêmes, une histoire familiale de pré-éclampsie/éclampsie, une obésité, un diabète, une hypertension artérielle chronique, une maladie rénale chronique, un syndrome des anticorps antiphospholipides, une môle hydatiforme et un hydrops fœtal.

La pré-éclampsie et l'éclampsie placent le fœtus dans des conditions d'insuffisance vasculaire placentaire menaçante pour sa survie.

L'étiologie de la pré-éclampsie est incertaine. Des théories existent et impliquent des altérations de la réponse immune, une prédisposition génétique, une augmentation de la formation de radicaux libres, une dysfonction endothéliale, une invasion incomplète du trophoblaste, une augmentation des réponses élevant la pression systémique, ou des facteurs inflammatoires.

Le système visuel est atteint dans 30 % à 100 % des cas avec le syndrome pré-éclampsie/éclampsie (Jaffe et Schatz, 1987).

Dans la première moitié du *xx*^e siècle, des modifications sévères du calibre artériolaire rétinien étaient corrélées à l'insuffisance vasculaire placentaire et représentaient une indication au terme de la grossesse. Une grande attention s'était portée sur les signes cliniques rétinien de la pré-éclampsie. Avec les progrès de la prise en charge médicale et obstétricale de l'hypertension artérielle et des autres aspects de la pré-éclampsie, les signes rétinien de la pré-éclampsie ne sont plus nécessaires pour attester la présence de la maladie. De plus, ils sont devenus beaucoup moins fréquents.

La pré-éclampsie et l'éclampsie ont été associées à une rétinopathie semblable à une rétinopathie hypertensive, des soulèvements séreux rétinien, des lésions jaunes opaques de l'épithélium pigmentaire rétinien et une cécité corticale. Une maladie occlusive artérioveineuse peut survenir et contribuer à la perte visuelle.

1. HELLP, *Hemolysis, Elevated Liver enzymes and Low Platelet counts*.

Les atteintes de la rétine et de sa vascularisation sont les plus fréquentes. La conjonctive, la choroïde, le nerf optique et le cortex visuel peuvent également être affectés.

Physiopathologie

Le principe physiopathologique de base de la pré-éclampsie et de l'éclampsie est le vasospasme. Les répercussions systémiques chez la femme enceinte sont caractérisées par des anomalies cardiovasculaire, hématologique et de la perfusion locorégionale.

Les causes du rétrécissement artériolaire rétinien semblent secondaires au vasospasme de l'artère centrale de la rétine. Présent, le rétrécissement artériolaire rétinien associé à la pré-éclampsie se résout après l'accouchement, probablement suite à la normalisation du flux sanguin dans l'artère centrale de la rétine.

En se référant principalement aux études angiographiques, l'origine de la dysfonction choroïdienne semble découler d'un processus ischémique. L'ischémie primaire des choriocapillaires mène probablement à une ischémie de l'épithélium pigmentaire rétinien se traduisant sous la forme d'une lésion jaunâtre. L'association à des lésions profondes au niveau de l'épithélium pigmentaire rétinien et à une ischémie reflète l'aspect lobulaire des choriocapillaires (Saito et Tano, 1998). Les atteintes consécutives correspondent aux taches d'Elschnig, permanentes (Fastenberg et al., 1980). Une étude par tomographie à cohérence optique réalisée deux mois après l'accouchement d'une patiente démontre des altérations de l'épithélium pigmentaire rétinien et des choriocapillaires correspondant aux taches d'Elschnig (Theodossiadis et al., 2002).

Symptômes

De nombreux symptômes visuels ont été décrits précédemment : vision floue (le plus commun), amaurose, scotomes, photopsies, diplopie, chromatopsie (Jaffe et Schatz, 1987). Le taux d'atteintes visuelles a nettement diminué avec les améliorations obtenues de nos jours dans la prise en charge thérapeutique de la pré-éclampsie. L'atteinte visuelle constitue rarement le symptôme initial (Royburt et al., 1991).

Aspects cliniques

Rétinopathie

Le rétrécissement focal ou généralisé des artéoles rétinien représente l'atteinte la plus commune observée dans la pré-éclampsie (Wagener, 1933 ; Hallum, 1936, 1947 ; Jaffe et Schatz, 1987). Les premières études rapportent un amincissement artériolaire dans 40 % à 100 % des cas affectés par une pré-éclampsie, 60 % étant rapportés dans une étude (Hallum, 1936). Les anomalies touchent principalement le pôle postérieur et peuvent être associées à des œdèmes péripapillaires ou focaux de la rétine.

Une analyse rétrospective (Schreyer et al., 1991) et une étude prospective (Jaffe et Schatz, 1987) ont mis en évidence que le rétrécissement artériolaire serait plus commun chez les patientes enceintes avec une hypertension artérielle chronique préexistante que chez celles avec une pré-éclampsie discrète. Les altérations rétinien vasculaires sont généralement corrélées à la sévérité de l'hypertension artérielle systémique, mais pas dans tous les cas.

Les premières études rapportaient la survenue fréquente d'hémorragies rétinien et d'exsudats cotonneux (Wagener, 1933 ; Hallum, 1936, 1947). Plus récemment, il semblerait que les autres signes fondoscopiques classiquement décrits dans la rétinopathie hypertensive ne soient habituellement pas présents (Jaffe et Schatz, 1987) et devraient évoquer la suspicion d'un diagnostic

systémique additionnel, comme le diabète. Néanmoins, en cas de constriction sévère, des lésions associées peuvent survenir et donner un tableau de rétinopathie hypertensive, avec un œdème rétinien, des hémorragies, des exsudats durs et cotonneux.

Plus rarement, d'autres lésions peuvent survenir dans le contexte de la pré-éclampsie et de l'éclampsie. Le système vasculaire peut être affecté par des événements vaso-occlusifs. Des patientes atteintes de pré-éclampsie ont développé une rétinopathie Purtscher-like suite à l'accouchement, qui semble causée par la formation d'embolies de leucocytes activés par le complément (Blodi *et al.*, 1990 ; Shaikh *et al.*, 2003).

Un syndrome des anticorps antiphospholipides et une pré-éclampsie sont associés chez deux patientes avec une perte de vision transitoire, probablement liée à un événement thrombotique (Wenzel et Lehnen, 1994).

Une occlusion de la veine centrale de la rétine est rapportée dans le *post-partum* d'une femme ayant développé un syndrome HELLP (Gonzalvo *et al.*, 2000).

Une néovascularisation périphérique bilatérale rétinienne est décrite après résolution de la pré-éclampsie, et liée à une ischémie rétinienne attribuée à la formation d'un thrombus secondaire à une coagulation intravasculaire disséminée de bas grade (Brancato *et al.*, 1987).

Choroidopathie

La dysfonction choroïdienne est une manifestation commune de la pré-éclampsie et de l'éclampsie. Elle se manifeste sous la forme de lésions jaunâtres de l'épithélium pigmentaire rétinien ou de soulèvements séreux rétiniens, habituellement bilatéraux et bulleux (Von Graefe, 1855 ; Gitter *et al.*, 1968 ; Folk et Weingeist, 1981). Une étude récente portant sur trente et une femmes présentant une pré-éclampsie sévère ou une éclampsie révèle la présence de décollement séreux dans 65 % des yeux (quarante sur soixante-deux) et de lésions de l'épithélium pigmentaire rétinien dans 58 % des yeux (trente-six sur soixante-deux) (Saito et Tano, 1998). Les lésions de l'épithélium pigmentaire rétinien sont habituellement localisées en région maculaire ou péripapillaire. Trois yeux sur trente-six (8 %) ont présenté de larges lésions géographiques. Après l'accouchement, toutes les lésions se sont résolues, sauf dans les trois yeux où une atrophie choroïdienne a persisté.

Les soulèvements séreux choroïdiens surviennent habituellement en absence d'altérations vasculaires rétiniennes (Fastenberg *et al.*, 1980), même si cette association est rarement rapportée (Gitter *et al.*, 1968 ; Kenny et Cerasoli, 1972).

Aspects angiographiques

La plupart des études angiographiques à la fluorescéine mettent en évidence l'absence d'altérations rétiniennes et l'importance des anomalies vasculaires choroïdiennes en présence de soulèvements séreux (Gitter *et al.*, 1968 ; Fastenberg *et al.*, 1980 ; Mabie et Ober, 1980 ; Schreyer *et al.*, 1991).

L'angiographie démontre un retard de perfusion des choriocapillaires dans la phase précoce, des territoires de non-perfusion avec des foyers de fuite de fluorescéine et une coalescence du colorant dans l'espace sous l'épithélium pigmentaire rétinien et sous-rétinien dans les phases moyenne à tardive (Fastenberg *et al.*, 1980).

Ces observations montrent que les soulèvements exsudatifs dans la pré-éclampsie sont secondaires à l'occlusion des artéoles choroïdiennes et des choriocapillaires.

Après la résolution des phénomènes exsudatifs peuvent persister des altérations de l'épithélium pigmentaire rétinien, résultats des infarctus ischémiques des choriocapillaires (taches d'Elshnig), se traduisant par un arrêt de la fluorescence.

L'angiographie à l'ICG montre une non-perfusion dans la phase précoce, une imprégnation de la circulation choroïdienne avec une fuite sous-rétinienne dans les phases tardives, et de multiples territoires focaux de blocage de la fluorescéine (Valluri *et al.*, 1996). Ces résultats correspondent à la mise en évidence directe d'infarctus choroïdiens, ce qui indiquerait que la lésion vasculaire choroïdienne dans la pré-éclampsie ne semble pas limitée aux choriocapillaires mais affecterait les vaisseaux de petit et moyen calibre.

L'ultrasonographie au Doppler couleur du débit sanguin de l'artère centrale de la rétine a démontré une augmentation de la pulsativité, évocatrice de l'implication du vasospasme (Belfort et Saade, 1993). Après traitement recommandé de sulfate de magnésium pour la prévention et le traitement de crises convulsives, l'index de pulsativité de l'artère centrale de la rétine et celui des artères ciliaires postérieures diminuent (Belfort *et al.*, 1992).

Traitement

Le traitement des manifestations oculaires n'est généralement pas indiqué. Une prise en charge systémique adéquate est primordiale et consiste en une thérapie antihypertensive adaptée, le traitement et la prévention des convulsions par un traitement de magnésium et, si indiqué, un accouchement prématuré. Une approche thérapeutique multidisciplinaire rigoureuse s'avérera adéquate.

Pronostic

La pré-éclampsie et l'éclampsie se manifestant avec symptômes visuels sont habituellement de bon pronostic. De rares cas de perte visuelle sont rapportés (Somerville-Large, 1950).

Les manifestations vasospastiques sont réversibles et les vaisseaux rétiniens reprennent leur aspect normal après l'accouchement. Si des modifications organiques permanentes des vaisseaux rétiniens surviennent, elles se manifestent sous forme d'une sclérose des parois vasculaires associée à des modifications des croisements artérioveineux et une augmentation du rapport artériole/veine.

Bien qu'un soulèvement exsudatif rétinien, des lésions de l'épithélium pigmentaire rétinien, ou les deux, étaient présents dans la plupart des yeux chez des patientes présentant une pré-éclampsie sévère ou une éclampsie, ces patientes récupèrent leur vision dans les semaines suivant l'accouchement.

À RETENIR

- ✓ Le principe physiopathologique de base de la pré-éclampsie et de l'éclampsie est le vasospasme.
- ✓ Les atteintes de la rétine et de sa vascularisation sont les plus fréquentes. La conjonctive, la choroïde, le nerf optique et le cortex visuel peuvent également être affectés.
- ✓ Le rétrécissement focal ou généralisé des artéoles rétiniennes représente la modification la plus commune observée dans la pré-éclampsie.
- ✓ Le traitement des manifestations oculaires n'est généralement pas indiqué.

L'HYPERTENSION ARTÉRIELLE COMME FACTEUR DE RISQUE DANS LA PATHOLOGIE OCULAIRE

J.-A. C. Pournaras, C. J. Pournaras

RÉTINOPATHIE DIABÉTIQUE

La rétinopathie diabétique est la complication microvasculaire la plus spécifique du diabète et l'une des causes principales d'atteinte visuelle, spécialement chez les personnes professionnellement actives (Congdon et al., 2003). Une étude aux États-Unis a indiqué que 33 % des personnes diabétiques âgées de quarante ans et plus ont une rétinopathie et que 8 % présentent une rétinopathie menaçant leur vision (Wong et al., 2006).

L'élévation de la pression sanguine est un facteur de risque indépendant, à la fois pour le développement initial de la rétinopathie et pour sa progression consécutive (fig. 12-24). L'autorégulation vasculaire rétinienne altérée en réponse à une élévation de la pression sanguine joue un rôle dans cette association, compte tenu que les patients diabétiques avec une hypertension artérielle semblent moins à même de réguler le débit sanguin rétinien que les

patients non diabétiques (Rassam et al., 1995). Dans le diabète, l'hypertension artérielle peut aussi accélérer l'apparition des lésions endothéliales au niveau de l'arbre vasculaire rétinien (Hsueh et Anderson, 1992) et entraîner une augmentation de l'expression du facteur VEGF (Suzuma et al., 2001).

Des études épidémiologiques initiales, menées sur des patients diabétiques, ont fourni les premières preuves d'une relation entre l'hypertension artérielle et le développement et la progression de la rétinopathie (Klein et al., 1984a, 1984b, 1984c ; Kostraba et al., 1991), cette observation n'étant pas confirmée par toutes les études effectuées (Klein et al., 1998, 2002). L'hypertension artérielle était associée à une augmentation de l'incidence de la rétinopathie diabétique à quatorze ans chez les participants diabétiques de type 1, indépendamment du statut initial de la rétinopathie, de l'hémoglobine glyquée, de la durée du diabète et d'autres facteurs de risque (Klein et al., 1998). Cependant, chez les participants présentant un diabète de type 2, ni la pression sanguine systolique ni la pression diastolique n'étaient associées à l'incidence et à la progression de la rétinopathie (Klein et al., 1989). D'autres études ont mis en évidence une association entre la sévérité de la rétinopathie diabétique et la pression sanguine systolique uniquement (Klein et al., 1989 ; Harris et al., 1998), et ont démontré que

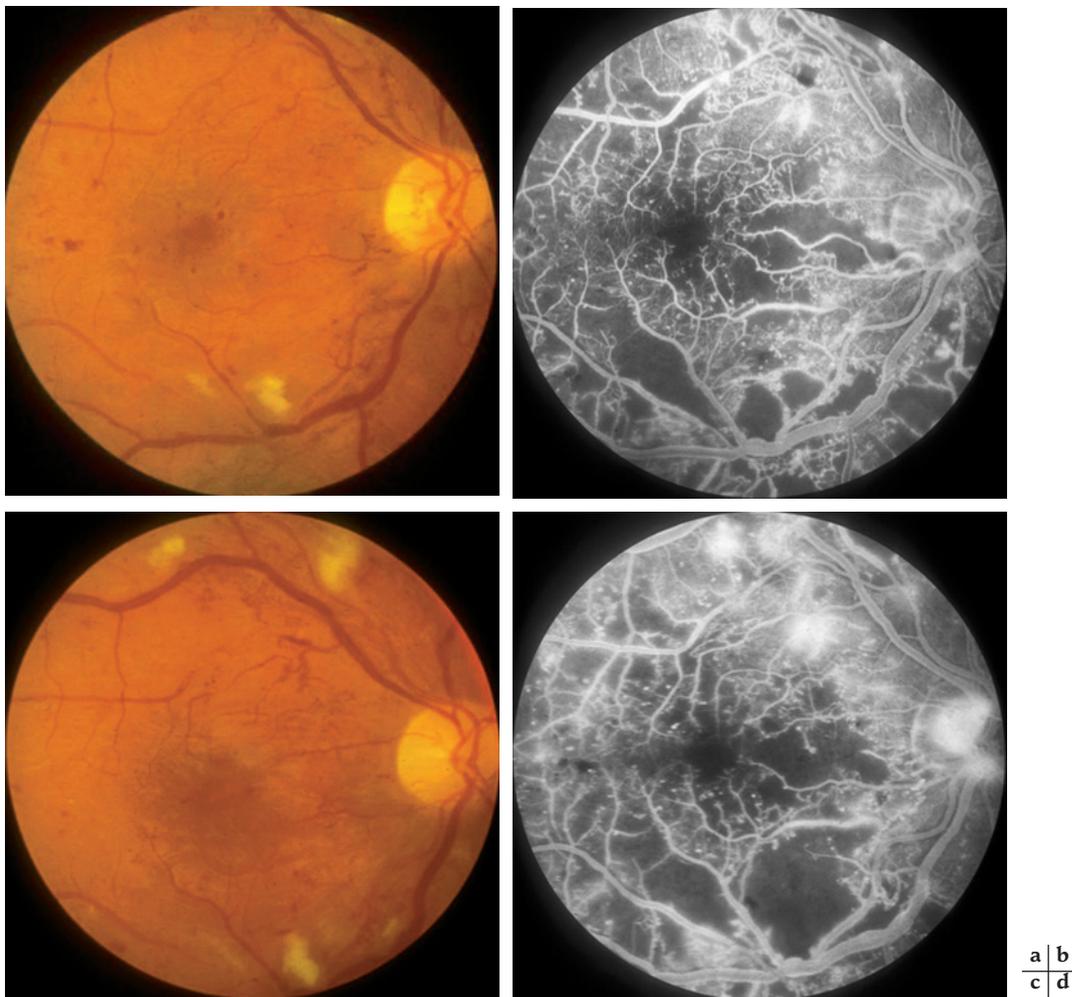


Fig. 12-24 – *Patiente diabétique de type 1 hypertendue âgée de 24 ans. a. Aspect caractéristique d'irrégularité du calibre et du rétrécissement prononcé des artérioles de la veine temporale inférieure en « chapelet » et de multiples AMIR. b. L'angiographie à la fluorescéine montre les anomalies du calibre des grands vaisseaux et l'étendue des territoires ischémiques. c. et d. Trois mois plus tard. Augmentation du nombre des exsudats cotonneux. Accroissement de la surface des territoires ischémiques en angiographie à la fluorescéine.*

de telles associations tendaient à diminuer avec l'augmentation de l'âge (Klein *et al.*, 2002). La variabilité de ces résultats pourrait correspondre aux différents critères d'inclusion des études, aux effets de biais de sélection dans les études cliniques, à la mortalité sélective des patients plus âgés avec diabète de type 2 ou aux erreurs de mesure dans l'évaluation et la définition de l'hypertension artérielle.

Des données d'études cliniques plus récentes ont montré des résultats clairs et cohérents du rôle de l'hypertension artérielle dans le développement et la progression de la rétinopathie diabétique. Dans une étude prospective menée en Angleterre, mille cent quarante-huit patients diabétiques de type 2 avec une hypertension discrète à modérée ont été, de façon randomisée, placés sous un régime avec un contrôle strict (dans le but d'atteindre des niveaux de pression sanguine en dessous de 150/85 mmHg) ou un contrôle modéré (pression sanguine en dessous de 180/105 mmHg). Les patients ont bénéficié de façon randomisée d'un traitement de captopril (un inhibiteur de l'enzyme de conversion) ou d'aténolol (bêtabloquant). Les investigateurs ont noté que les participants ayant bénéficié d'un contrôle strict de la pression sanguine avaient une réduction de 37 % du risque de maladies microvasculaires, de 34 % du taux de progression de la rétinopathie diabétique et de 47 % de détérioration de l'acuité visuelle de trois lignes ETDRS (UK Prospective Diabetes Study Group, 1998). L'aténolol et le captopril ont prouvé de manière égale leur efficacité pour diminuer le risque de complications microvasculaires liées au diabète. Par conséquent, la réduction de la pression sanguine, par elle-même, était plus importante que le type d'agent thérapeutique utilisé. D'une manière importante, les effets du contrôle de la pression sanguine étaient indépendants de la glycémie (UK Prospective Diabetes Study Group, 1998). Après six ans de suivi, les participants de cette étude présentant une pression sanguine initiale dans le tiers supérieur du groupe (pressions systoliques au-delà de 140 mmHg) étaient trois fois plus sujets à développer une rétinopathie diabétique que ceux dans le tiers inférieur (pressions systoliques en deçà de 125 mmHg), bien qu'aucune valeur seuil de pression sanguine systolique n'ait pu être identifiée pour cette association (Adler *et al.*, 2000). Les données indiquent que, pour chaque 10 mmHg de réduction de la pression sanguine, le risque de rétinopathie diabétique semble s'abaisser de 10 % (UK Prospective Diabetes Study Group, 1998). Ces observations ont été confirmées à long terme (Matthews *et al.*, 2004).

La réduction de la pression sanguine pourrait même pour les patients normotendus potentiellement diminuer le risque de rétinopathie diabétique. Dans une étude randomisée portant sur des

patients diabétiques de type 1, normotendus et sans évidence de microalbuminurie, le traitement par un inhibiteur de l'enzyme de conversion réduisait la progression de la rétinopathie de 50 % sur une période de deux ans après ajustement du contrôle glycémique (The EUCLID Study Group, 1997). Le groupe recevant un inhibiteur de l'enzyme de conversion présentait une progression vers une rétinopathie proliférative réduite de 80 % par rapport au groupe contrôle. De surcroît, cette étude indiquait que les inhibiteurs de l'enzyme de conversion semblaient avoir un effet bénéfique supplémentaire dans la prévention de la rétinopathie, indépendamment de la réduction de la pression sanguine. Cet effet serait attribué à une amélioration du profil hémodynamique rétinien, à une augmentation de la production d'oxyde nitrique, à la réduction du dysfonctionnement endothélial, au blocage des facteurs de croissance vasculaire endothéliaux et à la réduction de l'activité des métalloprotéinases de la matrice extracellulaire.

Finalement, chez les patients présentant un diabète de type 2 et une microalbuminurie, une approche multifactorielle intensive ciblant la correction de l'hyperglycémie, l'hypertension artérielle et la dyslipidémie, réduit le risque de rétinopathie de 60 % comparé à un traitement conventionnel seul (Gaede *et al.*, 1999).

En général, les données des études épidémiologiques et cliniques fournissent un soutien aux recommandations usuelles qui indiquent que le contrôle de l'hypertension artérielle chez les patients diabétiques devrait faciliter la prévention de la rétinopathie diabétique et des autres complications microvasculaires (cf. chapitre 13).

OCCLUSION VEINEUSE RÉTINIENNE

L'hypertension artérielle prédispose les patients au développement d'une occlusion veineuse rétinienne, une pathologie vasculaire rétinienne responsable d'atteinte sévère de la fonction visuelle (Mitchell *et al.*, 1996 ; Klein *et al.*, 2000 ; Hayreh *et al.*, 2001 ; Hayreh, 2005 ; Wong *et al.*, 2005). L'hypertension artérielle augmente de cinq fois le risque pour les individus de développer une occlusion de branche veineuse rétinienne par rapport aux sujets contrôles (Klein *et al.*, 2000). La rétinopathie hypertensive modérée était fortement associée à une occlusion de branche veineuse rétinienne (*odds ratios* de 17 pour le rétrécissement artériolaire focal, et de 23 pour la présence d'un signe de croisement artérioveineux) (Klein *et al.*, 2000) (fig. 12-25).

L'occlusion veineuse rétinienne est également associée à d'autres facteurs de risque cardiovasculaire, incluant le diabète (Hayreh *et al.*, 2001), le tabagisme (Mitchell *et al.*, 1996 ; Klein *et al.*, 2000 ;

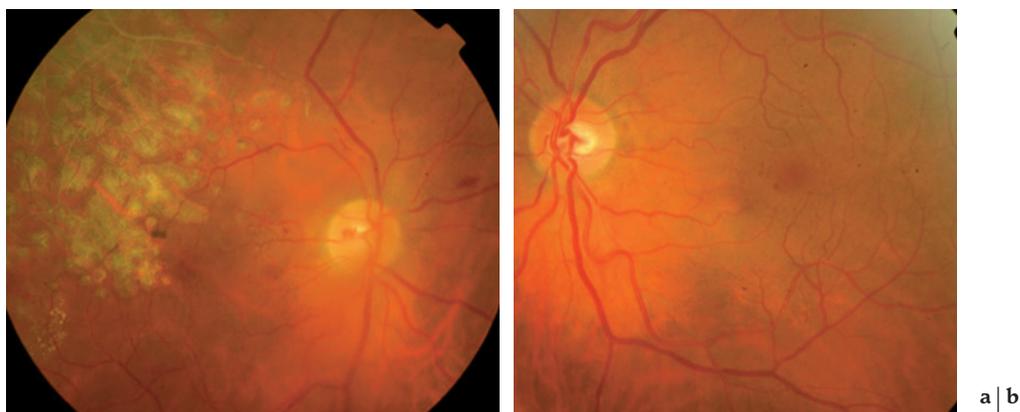


Fig. 12-25 – Patient hypertendu âgé de 63 ans. a. Séquelles d'OBVR traitées par photocoagulation au laser. b. Rétinopathie hypertensive modérée, caractérisée par les rétrécissements artériolaires, des irrégularités de calibre des artérioles et des microanévrismes périfovéolaires.

Wong *et al.*, 2005), des pathologies au niveau de l'artère carotidienne (Wong *et al.*, 2005) et diverses anomalies hématologiques prédisposant à une thrombophilie (cf. chapitre 22). De plus, l'occlusion veineuse rétinienne a également été associée aux risques d'accidents vasculaires cérébraux (Ueda *et al.*, 2002), de maladies coronariennes (Mitchell *et al.*, 1996) et à la mortalité d'origine cardiovasculaire (Tsaloumas *et al.*, 2000).

La prise en charge des patients avec une occlusion veineuse rétinienne devrait inclure une évaluation de la pression sanguine, des facteurs de risque cardiovasculaire standards et de la fonction hématologique. Un suivi ophtalmologique est nécessaire afin de diagnostiquer et de prévenir l'apparition des deux complications majeures de l'occlusion veineuse rétinienne : la néovascularisation et l'œdème maculaire (cf. chapitre 22).

Il n'est pas prouvé que le traitement de l'hypertension artérielle préviene le développement d'une occlusion de branche veineuse rétinienne dans un œil non atteint. Néanmoins, en présence des facteurs dégénératifs pariétaux des vaisseaux rétiniens qui prédisposent à une occlusion veineuse rétinienne, les modifications hémodynamiques liées à un profil tensionnel systémique mal équilibré peuvent engendrer un incident occlusif.

EMBOLES RÉTINIENS

Les embolus rétiniens au niveau artériolaire se présentent sous la forme de lésions de petite taille à l'aspect de plaques et logées dans la lumière des artérioles rétiniennes. Les embolus peuvent être de diverses origines, uniques ou multiples, et peuvent être observés dans l'un ou dans les deux yeux (cf. chapitre 17).

Deux études épidémiologiques rapportent que les embolus rétiniens asymptomatiques sont communs chez les adultes âgés de quarante ans et plus, leur prévalence étant de 1,3 % (Klein *et al.*, 1999) et de 1,4 % (Mitchell *et al.*, 1997). Leur incidence sur cinq et dix ans a été évaluée respectivement à 0,9 % (Klein *et al.*, 1999) et 2,9 % (Cugati *et al.*, 2006). Les embolus rétiniens asymptomatiques sont souvent transitoires ; 90 % des embolus rétiniens n'étaient plus détectés cinq ans après l'examen photographique initial (Klein *et al.*, 2003a).

Les principaux facteurs de risque pour les embolus rétiniens sont l'hypertension artérielle, le diabète et le tabagisme (Bruno *et al.*, 1992 ; Mitchell *et al.*, 1997 ; Klein *et al.*, 1999, 2003a ; Hayreh, 2005 ; Cugati *et al.*, 2006). Des études ont rapporté que les individus présentant une hypertension artérielle avaient un risque deux fois plus élevé de survenue d'embolus rétiniens que les sujets

contrôlés (Mitchell *et al.*, 1997 ; Cugati *et al.*, 2006). Ce risque augmentait à six fois chez des patients hypertensifs et tabagiques (Mitchell *et al.*, 2000) (cf. chapitre 17).

OCCLUSION ARTÉRIELLE RÉTINIENNE

L'occlusion de l'artère centrale de la rétine se manifeste sous la forme d'une perte de vision unilatérale de survenue brutale et sans douleur, alors que l'occlusion d'une branche artérielle rétinienne se manifeste sous la forme d'un déficit du champ visuel associé à une perte de la vision centrale qui peut être discrète. Dans plus de 70 % des cas d'occlusion d'une branche artérielle rétinienne, les embolus sont visibles dans les vaisseaux rétiniens au niveau de la papille ou en aval dans les branches artériolaires rétiniennes (Recchia et Brown, 2000). L'occlusion artérielle rétinienne est associée à une hypertension artérielle et d'autres facteurs de risque cardiovasculaire, à des anomalies hématologiques et à des accidents vasculaires cérébraux cliniques et subcliniques (Patz, 1978 ; Wilson *et al.*, 1979 ; Recchia et Brown, 2000 ; Wijman *et al.*, 2004 ; Hayreh, 2005) (fig. 12-26).

L'occlusion artérielle rétinienne est associée à une augmentation du risque de maladies cardiovasculaires et de la mortalité. Dans une étude prospective de quatre-vingt-dix-neuf patients avec des occlusions artérielles rétiniennes suivis pendant une durée moyenne de 4,2 ans, le risque absolu de décès était estimé à 8 % par an ; les événements coronariens ont causé 60 % des décès et les accidents vasculaires cérébraux seulement 3 % (Hankey *et al.*, 1991). Les taux de mortalité semblent être corrélés à la présence des embolus visibles ; ces patients présentaient une plus forte mortalité que les contrôles, alors que les patients avec occlusion artérielle rétinienne dont les embolus rétiniens n'étaient pas visibles ont présenté des taux de mortalité similaires à des contrôles du même âge et du même sexe (Savino *et al.*, 1977) (cf. chapitre 17).

MACROANÉVRYSMES RÉTINIENS

La première description d'un macroanévrisme rétinien artériel revient à Loring en 1880, qui décrit une dilatation particulière, apparaissant après la première bifurcation d'une artère rétinienne chez un jeune patient de vingt-cinq ans, sans autre signe fonctionnel ou anomalie rétinienne (Loring, 1880). Fernandez a été le premier à rapporter l'association d'un macroanévrisme à l'évolution d'une hypertension systémique (Fernandez, 1920). D'autres affections systémiques, comme la polyartérite noueuse, ont été également

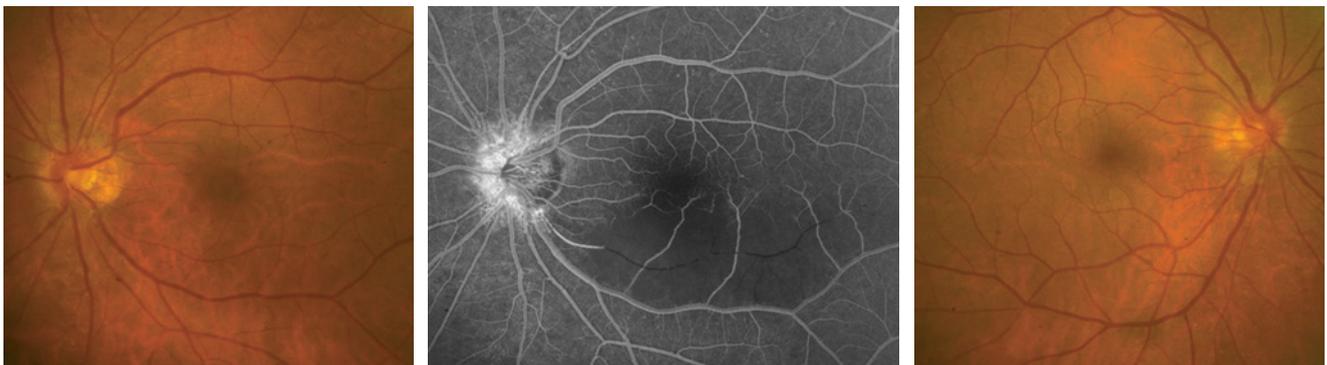


Fig. 12-26 – Occlusion d'une branche de l'artère temporale inférieure chez un patient hypertendu âgé de 71 ans, ayant un rétrécissement généralisé du réseau artériolaire dans les deux yeux. **a.** L'embole, probablement fibrino-plaquettaire, est visible au niveau de la première bifurcation près du bord de la papille. **b.** Hypofluorescence typique par défaut de perfusion de territoire affecté. **c.** Rétrécissement généralisé du réseau artériolaire visible dans l'œil adelphe.

a | b | c

associées au développement de macroanévrismes (Goldsmith, 1946 ; Herson et Sampson, 1949).

L'entité clinique du macroanévrisme a été individualisée pour la première fois par Robertson en 1973 (Robertson, 1973). Il correspond à une dilatation fusiforme ou sacculaire des artérolas, survenant sur le trajet compris entre les trois premières bifurcations des branches artérolas rétinienas principales. Il a également signalé que la lésion évoluait naturellement en une fibrose spontanée. En tant qu'entité clinique propre, elle doit être distinguée des dilata-tions vasculaires de grande taille observées essentiellement au niveau du réseau capillaire de la rétine, qui apparaissent notam-ment au cours de diverses microangiopathies ischémiques rétinienas.

Épidémiologie

Même si quelques cas de macroanévrismes chez des individus jeunes ont été rapportés, la majorité des publications relatent l'apparition de macroanévrismes chez des personnes d'âge supé-rieur à soixante ans, l'âge moyen se situant entre cinquante-sept et soixante et onze ans ; les femmes sont plus sujettes aux macroané-vrysmes artériels, l'incidence variant entre 54 % et 100 % des cas selon les travaux (Rabb et al., 1988). La majorité des patients étudiés présentaient des lésions unilatérales (plus de 90 % des patients), multiples dans environ un cas sur quatre ; l'association avec l'hypertension artérielle était la plus fréquente, présente dans 47 % à 81 % des cas observés (Rabb et al., 1988 ; Moosavi et al., 2006).

La constatation d'un risque de décès lié à un infarctus du myocarde ou à un accident vasculaire cérébral supé-rieur à 25 % au cours des cinq années suivant le diagnostic de macroanévrisme laisse supposer que ces derniers, s'ils n'ont pas valeur de pronostic quant à la survie des patients, peuvent cependant être des indices de l'existence de maladies systémiques susceptibles d'affecter l'espé-rance de vie des patients (Lewis et al., 1976). La corrélation avec d'autres pathologies vasculaires systémiques entraînant des alté-rations du réseau vasculaire rétinien est peu fréquente. Néanmoins, l'association avec la rétinopathie diabétique, des anomalies du métabolisme des lipides ou des maladies telles que la sarcoïdose, la polyartérite noueuse, la polyarthrite rhumatoïde ou la maladie de Raynaud, est bien observée. Ces pathologies systémiques ne repré-sentent probablement que des facteurs de risque additionnels pour le développement d'anomalies au niveau des artérolas rétinienas.

Aspects cliniques

Le macroanévrisme est habituellement une découverte fortuite chez les patients asymptomatiques mais peut aussi se présenter de manière aiguë avec une perte de vision, révélant parfois une hypertension artérielle non diagnostiquée (Sekuri et al., 2004).

Ainsi, lorsque des exsudats lipidiques, une hémorragie sous-rétinienne, rétro-hyaloïdienne ou intrarétinienne, ou un œdème maculaire envahissant la zone maculaire apparaissent, les patients peuvent se plaindre d'une baisse progressive ou soudaine de la vision.

Les patients avec une hypertension artérielle non contrôlée semblent tout d'abord se présenter avec une perte de l'acuité visuelle entraînée par le macroanévrisme (Brown et al., 1994). La récupération visuelle survient de façon typique spontanément avec la thrombose du macroanévrisme et la résolution de l'hémorragie et des exsudats. Cependant, une lésion rétinienne résiduelle, à la suite de la présence d'un œdème maculaire chronique et d'exsudats durs sous-fovéolaires, pourrait induire des altérations persistantes de la vision.

L'aspect typique et caractéristique du macroanévrisme artériel rétinien est celui d'une dilatation ronde ou fusiforme ou sacculaire de la paroi artériolaire (Moosavi et al., 2006). L'élargissement peut correspondre à plusieurs diamètres artériolaires et, dans environ un cas sur quatre, la localisation est multiple sur la même artériole ou des artérolas différentes. Parfois, le macroanévrisme présente une forme pulsatile. Leur localisation se situe essentiellement le long des vaisseaux temporaux supérieurs et inférieurs, même si l'absence de répercussions fonctionnelles d'une atteinte au niveau nasal pourrait fausser cette dernière constatation. Des macroanévrismes ont été décrits au niveau de la tête du nerf optique (Brown et Weinstock, 1985 ; Kowal et Steiner, 1991 ; Quhill et al., 2004) ou au niveau d'une artère ciliorétinienne (Giuffrè et al., 1987 ; Meller et al., 1995). Des formes familiales sont également rapportées (Dhindsa et Abboud, 2002).

Chez environ 50 % des patients observés, l'hémorragie intrarétinienne entoure les macroanévrismes. Toutefois, des hémorragies sous-rétinienas, prérétinienas ou vitréennes peuvent être égale-ment associées. Une association simultanée d'hémorragies sous-rétinienas et d'hémorragies prérétinienas est souvent observée. Les macroanévrismes pulsatiles et dont la taille tend à augmenter sont susceptibles de se rompre et d'entraîner une hémorragie. L'hémorragie sous-rétinienne peut présenter l'aspect d'un méla-nome choroïdien ou d'une lésion dégénérative disciforme (Shields et Zimmermann, 1973 ; Spalter, 1982 ; Shields et Shields, 2001) (fig. 12-27).

Les macroanévrismes peuvent se combiner à des anomalies du réseau artériolaire, caractérisées par des rétrécissements locaux d'une artériole ou par un rétrécissement généralisé et des irrégula-rités du calibre artérioveineux (fig. 12-27). Les modifications du croisement artérioveineux caractéristiques de l'artériosclérose peu-vent se surajouter aux altérations présentes. Occasionnellement, une occlusion artériolaire peut se produire en association à des macro-anévrysmes probablement thrombosés (Lewis et al., 1976).

Compte tenu d'une altération significative de la barrière hémato-rétinienne en présence de macroanévrismes et de la microangiopa-thie qui les entoure, la formation d'un œdème rétinien extracellu-laire est fréquente, susceptible d'entraîner un soulèvement de la rétine située autour du macroanévrisme. Ce dernier est parfois associé à une hémorragie ou à des exsudats circinés délimitant la zone rétinienne œdématisée (fig. 12-28).



Fig. 12-27 – Hémorragies simultanées sous-rétiniennes et prérétiniennes centrées sur la région fovéale, chez un patient hypertendu âgé de 77 ans, présentant un macroanévrisme le long de l'artère temporale inférieure. Rétrécissement généralisé et irrégularité du calibre de l'artère temporale inférieure.



Fig. 12-28 – **Cédème rétinien extracellulaire.** **a.** Cliché anérythre. Soulèvement rétinien autour de quatre microanévrismes le long de l'artère temporale inférieure. **b.** Association à des exsudats lipidiques délimitant la zone rétinienne œdématisée.

Angiographie

L'aspect angiographique à la fluorescéine typique d'un macroanévrisme est celui d'un remplissage rapide et uniforme ; cependant, en présence d'une oblitération complète ou partielle de la lumière de l'anévrysme, le remplissage peut devenir incomplet ou irrégulier. Le macroanévrisme est néanmoins toujours associé à une diffusion de la fluorescéine à travers la paroi vasculaire, signe d'une altération de la barrière hémato-rétinienne. La présence d'une hémorragie pré-rétinienne massive et d'exsudats lipidiques peut masquer la localisation aussi bien que l'observation d'un macroanévrisme. Dans ce cas, le rôle de l'angiographie à l'ICG est indéniable, puisqu'elle permet l'observation du macroanévrisme sous la forme d'une hyperfluorescence à travers l'hémorragie pré-rétinienne

(Townsend-Pico et al., 2000). Exceptionnellement, une diffusion de l'ICG peut être observée, indiquant une altération majeure de la barrière hémato-rétinienne au niveau du macroanévrisme (fig. 12-29a).

L'angiographie à la fluorescéine permet également de démontrer les irrégularités et le rétrécissement du calibre de l'artéριοle affectée par l'anévrysme, aussi bien dans sa portion proximale que distale. Une microangiopathie ischémique entoure souvent la lésion, associant de multiples zones de non-perfusion capillaire à des anomalies microvasculaires sous forme de dilatations des capillaires (fig. 12-30).

Pathogénèse et aspects histopathologiques

Plusieurs hypothèses existent concernant la formation du macroanévrisme : une lésion focale de la paroi vasculaire, des altérations vasculaires secondaires à une hypertension chronique et des modifications structurelles inhérentes de la paroi vasculaire.

L'association du macroanévrisme avec l'âge et l'hypertension artérielle démontre l'implication des modifications de la paroi vasculaire. Dans l'une des hypothèses de l'origine de la formation du macroanévrisme rétinien, les parois artérielles rétiniennes deviennent moins élastiques avec l'âge, compte tenu que les fibres musculaires médiales et l'intima sont graduellement remplacés par des fibres de collagène. Ce phénomène diminue l'élasticité des artéριοles et entraîne une diminution des capacités d'adaptation de la paroi vasculaire aux changements de la pression de perfusion, susceptible de créer des dilatations lors d'augmentations brutales de la pression intraluminaire. Les patients hypertendus présentant des altérations des mécanismes d'autorégulation du débit sanguin sont particulièrement à risque. De plus, l'amincissement et la fibrose de la paroi artérielle vont favoriser la dilatation, l'hyperperméabilité et finalement la rupture du macroanévrisme.

Le réseau capillaire qui entoure les macroanévrismes est caractérisé par une microangiopathie. Il n'est pas clair si cette dernière doit être considérée comme un précurseur du développement du macroanévrisme, ou comme une conséquence de sa présence associée à une exsudation importante et à des anomalies des capillaires qui l'entourent.

Les corrélations anatomo-cliniques ont montré que, dans la région des macroanévrismes, un épaississement de la paroi des artéριοles apparaissait secondairement à la présence d'un thrombus associé à de la fibrine et à une hypertrophie de la musculature. Des hémorragies ou des macrophages spumeux peuvent être observés

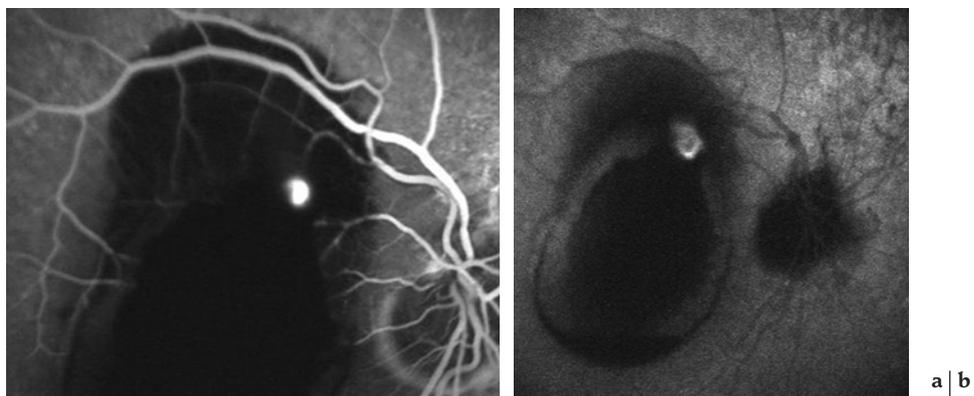


Fig. 12-29 – **Macroanévrisme le long d'une artéριοle maculaire de deuxième ordre.** **a.** Diffusion de la fluorescéine à travers la paroi vasculaire. **b.** Diffusion de l'indocyanine, qui évoque une altération majeure de la barrière hémato-rétinienne.

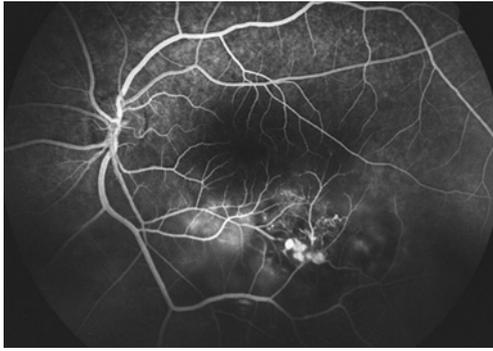


Fig. 12-30 – *Microangiopathie ischémique autour d'une série de macroanévrismes. Multiples zones de non-perfusion capillaire et anomalies microvasculaires sous forme de dilatations des capillaires.*

dans la paroi vasculaire et, très souvent, un thrombus frais ou organisé remplit partiellement la cavité du macroanévrisme, en association avec des dépôts de cristaux de cholestérol. Ces altérations de la lésion proprement dite sont combinées à une dégénérescence hyaline de la paroi des artérioles adjacentes au macroanévrisme (Gold *et al.*, 1976 ; Fichte *et al.*, 1978). La rétine entourant la lésion présente une dilatation du réseau capillaire, un œdème extracellulaire, des exsudats lipidiques, des hémorragies et une dégénérescence des photorécepteurs.

Des préparations enzymatiques démontrent quatre types d'altérations anévrysmales (Fichte *et al.*, 1978) :

- des anévrysmes ronds au niveau des grands vaisseaux ;
- de petits anévrysmes engainant le vaisseau au niveau des artérioles de plus petite taille ;
- de volumineux anévrysmes en « blow-out » isolés et d'une dimension de 70 à 75 μm ; ils apparaissent comme des fentes le long des vaisseaux à travers lesquelles proémine le sac anévrysmal ;
- des boucles formées par la fusion d'anévrysmes en « blow-out ».

Ces observations histopathologiques indiquent que des altérations focales de la paroi vasculaire secondaires à des pathologies emboliques ou occlusives peuvent prédisposer les patients hypertendus à la formation de macroanévrismes.

Évolution

L'évolution naturelle du macroanévrisme peut se caractériser par une stabilité à long terme de l'aspect macroscopique ou, éventuellement, se compliquer par une thrombose ou par une fibrose. Elle peut encore se solder par une régression spontanée du macroanévrisme (fig. 12-31).

Cependant, des hémorragies massives peuvent se manifester, probablement dues à une rupture de la lésion et à une extravasation du sang vers la rétine. Dans ce cas, l'évolution fonctionnelle dépend non seulement de la localisation de l'hémorragie et de celle des exsudats, mais également de l'importance et de la durée de l'atteinte au niveau de la zone fovéolaire. Généralement, les hémorragies intrarétiniennes se résolvent complètement après quelques semaines, de même que les hémorragies intravitréennes. Cependant, des opacités vitréennes persistent fréquemment.

Les hémorragies sous-rétiniennes sont susceptibles d'entraîner des altérations morphologiques secondaires à l'intérieur de la macula. Des dommages permanents peuvent survenir au niveau des cellules de la zone affectée ou des cellules avoisinantes, en particulier des altérations des cellules de l'épithélium pigmentaire et des photorécepteurs, provoquant une baisse de l'acuité visuelle avec perte fonctionnelle permanente lorsque la zone fovéolaire est impliquée (fig. 12-31).

L'évolution chronique du macroanévrisme est caractérisée par la coexistence d'une zone d'exsudats circonscrits entourant généralement les zones d'œdèmes rétiniens chroniques. Les exsudats circonscrits chroniques à localisation fovéolaire affectent la fonction visuelle comme décrit pour les hémorragies.

Une chronicité de phénomènes inflammatoires est souvent associée au développement d'une fibrose ou d'une gliose pré-rétinienne.

Un trou maculaire de stade IV a été observé en association avec un macroanévrisme artériel rétinien rupturé chez une femme âgée de soixante-dix-neuf ans. La vitrectomie a permis la fermeture du trou et, par conséquent, une amélioration de la vision (Ciardella *et al.*, 2003).

Diagnostic différentiel

Les macroanévrismes peuvent être confondus avec des dilatations des vaisseaux du réseau vasculaire rétinien ayant pu se développer au cours de multiples atteintes microvasculaires rétinienues. Les diagnostics à évoquer sont les suivants : les télangiectasies idiopathiques rétinienues, la maladie de Coats, l'angiomatose rétinienne de von Hippel-Lindau, les macroanévrismes associés à des hémangiomes capillaires rétinienues, les anévrysmes liés à des occlusions veineuses rétinienues, la rétinopathie diabétique (fig. 12-32), la DMLA, la présence d'une membrane épitérinienne, les hémorragies vitréennes idiopathiques, le mélanome de la choroïde — pouvant être confondus avec des hémorragies sous-rétiniennes profondes.

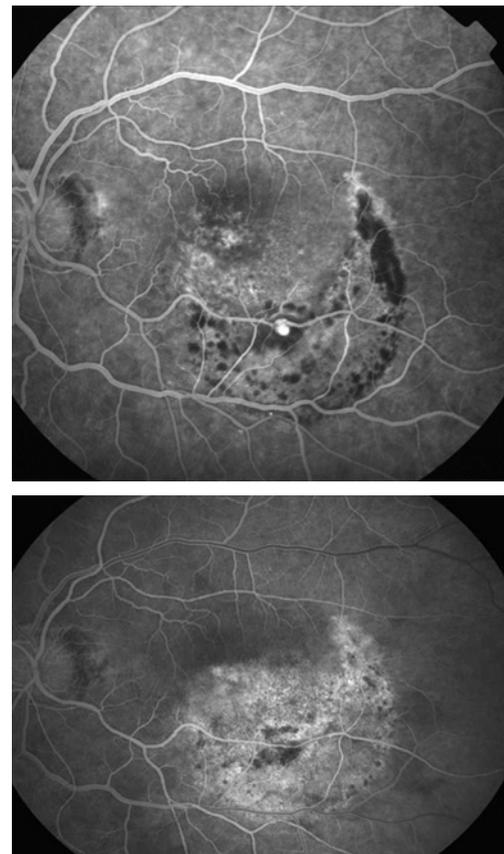
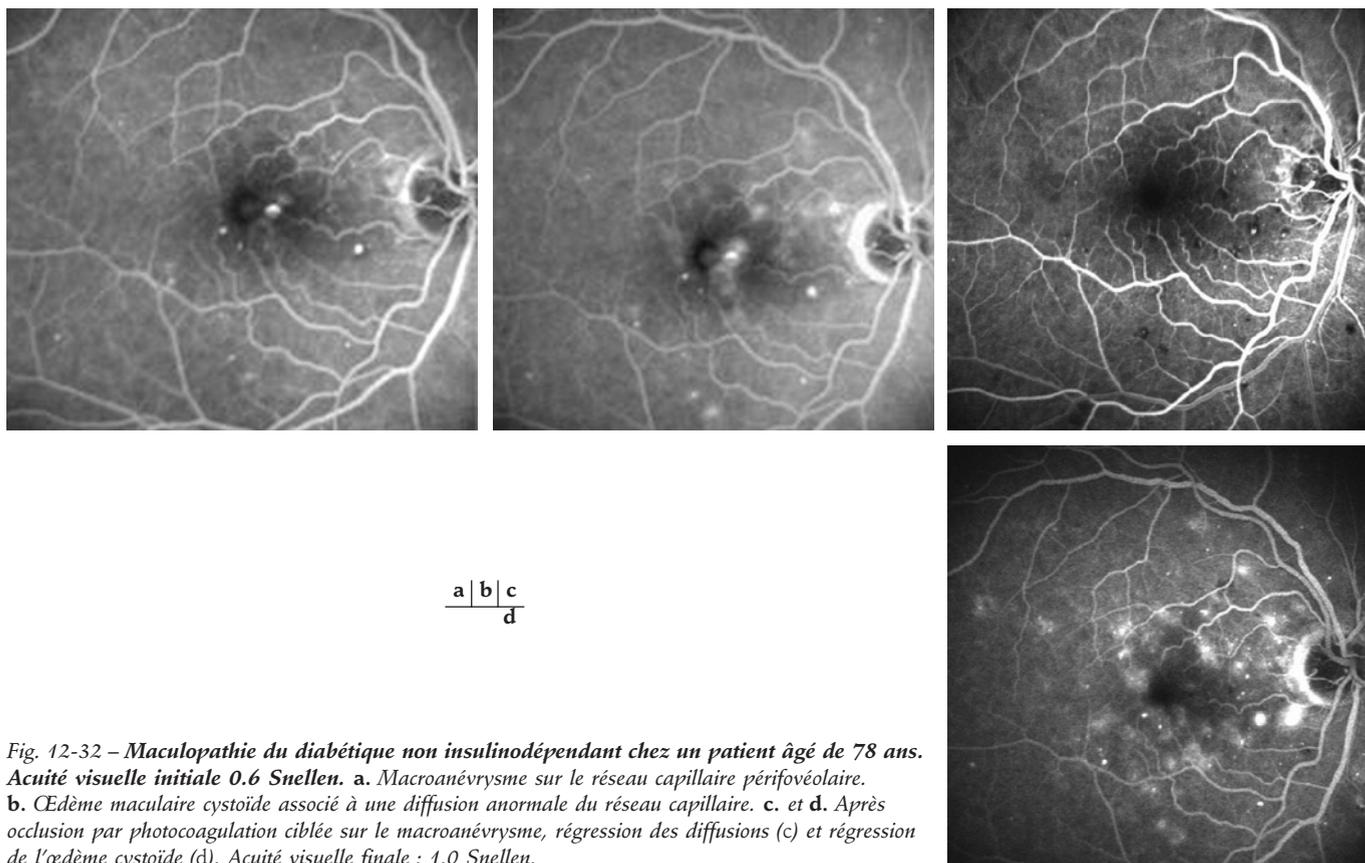


Fig. 12-31 – *Évolution du cas représenté à la figure 12-27. Régression spontanée d'un macroanévrisme. a. Hyperfluorescence de la paroi du macroanévrisme. b. Elle n'apparaît plus après six mois d'évolution. La régression est probablement liée à une fibrose de la paroi. Des altérations de l'épithélium pigmentaire correspondent à la zone de l'hémorragie sous-rétinienne.*



a | b | c
d

Fig. 12-32 – **Maculopathie du diabétique non insulinodépendant chez un patient âgé de 78 ans. Acuité visuelle initiale 0.6 Snellen. a.** Macroanévrisme sur le réseau capillaire périfovolaire. **b.** Œdème maculaire cystoïde associé à une diffusion anormale du réseau capillaire. **c. et d.** Après occlusion par photocoagulation ciblée sur le macroanévrisme, régression des diffusions (c) et régression de l'œdème cystoïde (d). Acuité visuelle finale : 1.0 Snellen.

De plus, une hémorragie intrarétinienne survenant au niveau d'un croisement artérioveineux peut mimer la présence d'un macroanévrisme, correspondant au signe de préthrombose de Bonnet (Kimmel et al., 1989). Finalement, la présence de multiples anévrysmes peut survenir dans des pathologies inflammatoires comme la sarcoïdose (Verougstraste et al., 2007), ou plus rarement dans le cadre du syndrome d'IRVAN (*Idiopathic Retinitis, Vasculitis, Aneurysms and Neuroretinitis*) (Chang et al., 1995).

Traitement

Compte tenu de la variabilité de l'évolution de ces lésions, du fait que la majorité des cas présente une évolution spontanée avec résolution du macroanévrisme et maintien d'une bonne fonction visuelle, une observation à long terme est conseillée (Moosavi et al., 2006).

En présence d'une baisse de l'acuité visuelle liée à une hémorragie prérétinienne ou vitrénienne et en l'absence d'œdème maculaire ou d'exsudation, une observation de quelques semaines est nécessaire avant de pouvoir constater une éventuelle résorption spontanée des hémorragies.

Lorsque les patients présentent un œdème maculaire, des exsudats circlinés ou des soulèvements rétiniens, il est important d'introduire un traitement le plus rapidement possible, le but étant de stopper l'évolution des macroanévrismes et des microangiopathies qui les entourent et, ainsi, faire régresser l'œdème qui envahit la zone maculaire. En présence de tels macroanévrismes, un traitement par photocoagulation a été proposé soit par un traitement direct sur la lésion, soit par un traitement indirect entourant le macroanévrisme.

Lorsque le macroanévrisme se situe à distance des artéioles à destinée fovolaire, une photocoagulation péri-lésionnelle rapide comporte peu de risques d'entraîner une lésion fonctionnelle. Un

traitement laser peut favoriser l'évolution vers une fibrose en fonction de l'évolution de la microangiopathie qui les entoure.

En présence de macroanévrismes situés sur les artéioles à distribution fovolaire ou périfovolaire, les risques de complications liées à la photocoagulation sont relativement élevés compte tenu du fait qu'une oblitération directe du macroanévrisme pourrait entraîner des ischémies au niveau de la distribution maculaire. La photocoagulation indirecte autour des macroanévrismes vise à entraîner une cicatrisation avec une fibrose et une stabilisation de la lésion, l'oblitération des petits vaisseaux entraînant la cicatrisation spontanée des macroanévrismes (Palestine et al., 1982).

Brown et al. (1994) ont comparé l'évolution de la fonction visuelle entre un groupe de vingt-six yeux sans traitement appliqué sur le macroanévrisme et un autre groupe de seize yeux sur lesquels un traitement laser direct sur le macroanévrisme était réalisé. Compte tenu du fait que l'acuité visuelle était améliorée de plus de deux lignes chez 50 % des yeux non traités contre 19 % chez les yeux traités, et que l'acuité visuelle avait diminué de plus de deux lignes chez 15 % des yeux non traités contre 38 % des yeux traités, l'indication au traitement laser direct n'a pas été retenue.

En revanche, plusieurs auteurs ont proposé un traitement indirect, visant la rétine entourant le macroanévrisme, dans la mesure où l'application de laser entraîne une régression de la dilatation des capillaires situés autour du macroanévrisme et élimine ainsi potentiellement la source d'exsudation périlésionnelle. Bien que le traitement indirect semble supérieur à l'oblitération directe du macroanévrisme, il n'existe pas à ce jour d'étude randomisée comparant ces deux options thérapeutiques, l'évolution naturelle étant favorable dans la majorité des cas (Robertson, 1973 ; Shults et Swan, 1974 ; Yoshioka et al., 1977) et ne laissant que peu de cas d'étude à disposition pour la recherche.

Par ailleurs, dans l'expérience de l'École de Créteil (Attali et al., 1984), la photocoagulation périanévrismale est présentée comme préférable au traitement direct du macroanévrisme artériel rétinien, surtout lorsqu'il est situé sur une artériole à destinée maculaire. La photocoagulation doit être douce, à la limite, et en se méfiant des surdosages faciles lorsque le macroanévrisme est entouré de dépôts hémorragiques, car elle serait susceptible d'entraîner des lésions au niveau des couches internes de la rétine (fig. 12-33).

Il est préférable de s'abstenir de traiter les hémorragies maculaires sous-rétiniennes ou intrarétiniennes, du fait de l'absence d'effet thérapeutique du traitement laser. Elles entraînent habituellement une baisse de vision sévère. Une nouvelle approche thérapeutique consiste en une chirurgie sous-maculaire combinée à la vitrectomie, une thrombolyse avec l'activateur du plasminogène tissulaire et un déplacement de l'hématome sous-maculaire par un tamponnement à l'aide de gaz (Humayun et al., 1998 ; Zhao et al., 2000).

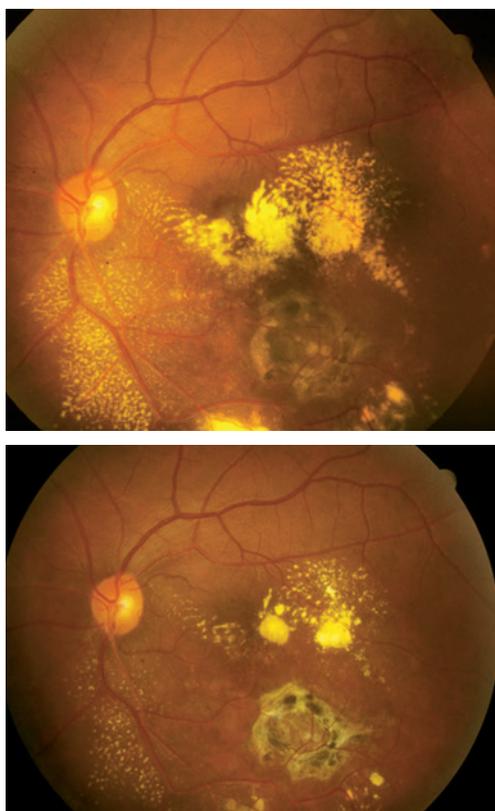


Fig. 12-33 – **Photocoagulation périanévrismale.** **a.** L'application du traitement autour du macroanévrisme entraîne la régression du soulèvement rétinien et des phénomènes exsudatifs. **b.** Régression significative des exsudats lipidiques après quelques semaines.

NEUROPATHIE OPTIQUE ISCHÉMIQUE

Comme la circulation rétinienne, la circulation du nerf optique est sujette aux effets de l'hypertension artérielle et d'autres facteurs de risque vasculaire (Hayreh, 2001). La neuropathie optique ischémique est la plus fréquente des neuropathies optiques aiguës chez les patients âgés de plus de cinquante ans (Rucker et al., 2004). La neuropathie optique ischémique antérieure constitue 90 % des cas, les 10 % restant étant attribués à une atteinte postérieure. Les patients présentent typiquement une perte de vision brutale asso-

ciée à la présence d'un œdème de la papille, absent dans la neuropathie optique ischémique postérieure.

Contrairement à la forme artéritique, qui est habituellement due à une artérite temporale à cellules géantes, la neuropathie optique ischémique antérieure de type non artéritique (NOIANA) est fortement associée à l'hypertension artérielle et aux autres facteurs de risque cardiovasculaire (Guyer et al., 1985 ; Hayreh et al., 1994 ; Jacobson et al., 1997).

L'incidence annuelle de la NOIANA aux États-Unis pour les personnes âgées de cinquante ans ou plus, est de 10,3 pour 100 000 personnes (Hattenhauer et al., 1997). Des études cliniques montrent que plus de 50 % des patients avec une NOIANA devraient avoir une hypertension artérielle et que 25 % présenteraient un diabète (*The Ischemic Optic Neuropathy Decompression Trial Research Group*, 1996). De plus, le risque d'une neuropathie optique ischémique antérieure chez les patients plus jeunes semble être accentué de façon plus marquée en présence d'une hypertension artérielle, d'un diabète et d'une hypercholestérolémie par rapport à celui constaté chez les patients plus âgés (Hayreh et al., 1994 ; Jacobson et al., 1997). Contrairement aux occlusions artérielles rétinienues, la neuropathie optique ischémique antérieure est moins souvent associée à une maladie de l'artère carotidienne ipsilatérale.

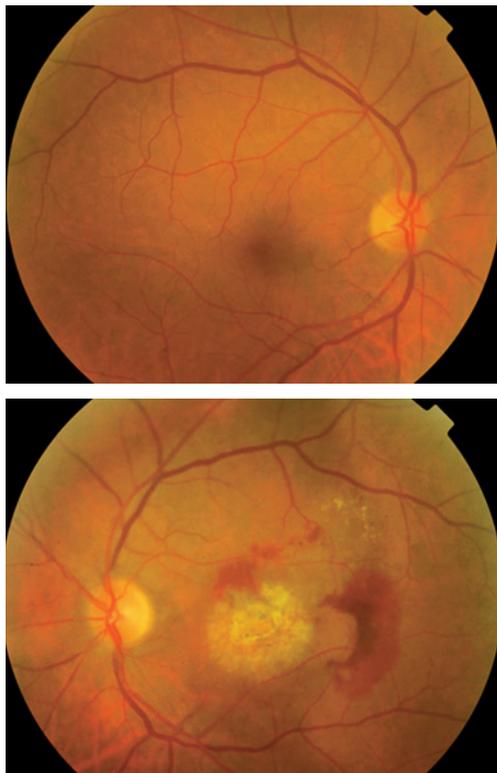
Il n'existe pas de traitement efficace de la NOIANA. La décompression chirurgicale de la gaine du nerf optique semblait améliorer la vision chez certains patients mais ce traitement n'a pas été confirmé (*The Ischemic Optic Neuropathy Decompression Trial Research Group*, 1995), voire présente potentiellement des effets nuisibles. La récupération visuelle après une NOIANA est souvent limitée, même si une amélioration spontanée de la vision a pu être mise en évidence chez les patients durant la première année de cette étude (*The Ischemic Optic Neuropathy Decompression Trial Research Group*, 1995) (cf. chapitre 20).

DÉGÉNÉRESCENCE MACULAIRE LIÉE À L'ÂGE

La dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) est la cause la plus commune d'atteinte visuelle chez les patients âgés de soixante-cinq ans et plus dans les pays industrialisés (Congdon et al., 2003). La perte de vision secondaire à la DMLA est liée soit à une atrophie géographique de la rétine, soit à une néovascularisation sous-rétinienne. Plusieurs auteurs ont indiqué que l'hypertension pourrait augmenter le risque potentiel de développement de la DMLA sur la base de ses effets sur la circulation choroïdienne (*Age-Related Eye Disease Study Research Group*, 2000 ; Miyazaki et al., 2003) (fig. 12-34).

Une association entre l'hypertension et le risque de DMLA a été mise en évidence par des études prospectives (Klein et al., 2003b ; Van Leeuwen et al., 2003) et observationnelles (*The Eye Disease Case-Control Study Group*, 1992 ; Hyman et al., 2000). La *Beaver Dam Eye Study* a rapporté que la pression sanguine systolique élevée à l'examen initial augmentait le risque à dix ans d'apparition de lésions associées à une DMLA (Klein et al., 2003b). La *Blue Mountains Study* a démontré que le rétrécissement artériolaire focal, un marqueur des lésions secondaires à la rétinopathie hypertensive, était associé à l'incidence de plusieurs signes de la DMLA (Wang et al., 2004).

Une large palette d'options thérapeutiques a été développée pour la DMLA, incluant les inhibiteurs du VEGF (Gragoudas et al., 2004). Cependant, des traitements agissant sur la pression sanguine n'ont pas démontré de bénéfice dans la prévention du développement et de la progression de la DMLA (Van Leeuwen et al., 2004).



a
b

Fig. 12-34 – *Dégénérescence maculaire liée à l'âge exsudative à l'œil gauche chez un patient hypertendu. Notez le rétrécissement artériolaire généralisé dans les deux yeux.*

GLAUCOME

Bien que le principal facteur de risque pour le glaucome soit l'élévation de la pression intraoculaire, l'impact des troubles hémodynamiques de la partie antérieure du nerf optique est souvent évoqué (Piltz-seymour *et al.*, 2001 ; Flammer *et al.*, 2002). Par le biais de plusieurs mécanismes physiopathologiques, l'hypertension artérielle favoriserait une augmentation du risque de développement et de progression du glaucome (Langman *et al.*, 2005). Cette notion est supportée par les études permettant d'établir un lien entre le glaucome d'une part, le débit sanguin oculaire anormal (Fuchs-jager-Mayrl *et al.*, 2004 ; Logan *et al.*, 2004) et le rétrécissement de l'arbre vasculaire rétinien d'autre part (Jonas *et al.*, 1989 ; Mitchell *et al.*, 2005). La pression sanguine systémique est étroitement associée à la pression intraoculaire (Hennis *et al.*, 2003 ; Klein *et al.*, 2005), principal facteur de risque concernant la lésion du nerf optique glaucomateux.

Cependant, des études épidémiologiques n'ont pas démontré une association cohérente entre l'hypertension artérielle et le glaucome. Trois études fondées sur des échantillons de population ont rapporté cette association (Dielemans *et al.*, 1995 ; Bonomi *et al.*, 2000 ; Mitchell *et al.*, 2004). Les patients avec une hypertension artérielle présentaient 50 % de plus de risque d'avoir un glaucome après ajustement en fonction des facteurs de risque du glaucome,

comme la pression intraoculaire, que ceux qui n'avaient pas d'hypertension artérielle (Mitchell *et al.*, 2004). Néanmoins, des études prospectives n'ont pas confirmé une association entre la pression sanguine systolique ou diastolique et l'incidence du glaucome (Leske *et al.*, 2002 ; Le *et al.*, 2003). Une étude a noté qu'une pression de perfusion basse — une pression sanguine systémique abaissée combinée avec une pression intraoculaire élevée — était un facteur de risque plus important pour le glaucome que ne l'était l'hypertension artérielle *per se* (Tielsch *et al.*, 1995).

En termes de prise en charge clinique, les médecins devraient être conscients de l'association entre la pression sanguine et la pression intraoculaire (cf. chapitre 3). Il n'est pas encore clair si le traitement par des agents antihypertenseurs pourrait prévenir la progression du glaucome. Un meilleur contrôle de la pression sanguine chez les individus sensibles à la pression intraoculaire pourrait probablement participer à une stabilisation du glaucome.

PERSPECTIVES

L'hypertension artérielle affecte une large proportion de la population adulte dans le monde et possède des effets étendus sur l'œil. Dans ce sens, les patients souffrant d'une hypertension artérielle devraient avoir une évaluation ophtalmologique afin de détecter la rétinopathie hypertensive ou d'autres complications vasculaires rétinienues.

Indépendamment des facteurs de risque standards, un risque augmenté de maladie cardiovasculaire existe chez les individus présentant une rétinopathie hypertensive modérée.

Néanmoins, plusieurs interrogations subsistent. Tout d'abord, les systèmes de classification standardisés actuels de la rétinopathie hypertensive ne possèdent pas une bonne reproductibilité, n'ont pas démontré leur validité dans la prédiction des événements cardiovasculaires et n'ont pas été acceptés pour leur utilisation dans les centres de premiers soins. De plus, aucune étude n'a comparé les différentes méthodes d'évaluation rétinienne dans la détection des signes de rétinopathie modérée, bien que des études aient indiqué que la photographie rétinienne semble plus précise que l'ophtalmoscopie. Dans ce contexte, les médecins doivent s'encourager à continuer la pratique de l'examen du fond d'œil pour les patients hypertendus lorsque cela est indiqué, et référer le patient pour une consultation ophtalmologique lorsque ces découvertes sont équivoques. Il n'existe pas d'évidence qui soutienne la recommandation que tous les patients hypertendus devraient être adressés de routine pour une consultation ophtalmologique. Deuxièmement, nous devons investiguer les effets oculaires de la pression sanguine dans les différents groupes de la population en fonction de leur ethnie compte tenu des variations existantes de la prévalence et de l'effet de l'hypertension artérielle. Finalement, nous devons déterminer si le contrôle intensif de la pression sanguine chez les patients avec des maladies oculaires d'origine hypertensive pourrait réduire le risque de morbidités visuelle et systémique. Comme le contrôle de la pression sanguine a été établi comme traitement de la rétinopathie diabétique, une évaluation pour les autres maladies oculaires liées à l'hypertension doit être effectuée. La reconnaissance des effets oculaires de l'hypertension artérielle devrait assister les médecins dans leur évaluation globale de l'hypertension artérielle et des lésions des organes cibles.

- ✓ L'élévation de la pression sanguine systémique est un facteur de risque indépendant à la fois pour le développement initial et pour la progression consécutive de la rétinopathie diabétique.
- ✓ L'hypertension artérielle prédispose les patients au développement d'une occlusion veineuse, en particulier d'une occlusion de branche veineuse rétinienne.
- ✓ Parmi les différents facteurs de risque cardiovasculaire, l'hypertension artérielle participe au développement des altérations vasculaires responsables de la formation d'embolies et de la survenue des occlusions artérielles rétinienne.
- ✓ Les modifications de la paroi vasculaire rétinienne entraînées par l'hypertension artérielle représentent la principale association responsable de la formation des macroanévrismes.
- ✓ Comme la circulation rétinienne, la circulation du nerf optique est sujette aux effets de l'hypertension artérielle et à d'autres facteurs de risque cardiovasculaire, conduisant au développement d'une neuropathie optique ischémique.
- ✓ Une association entre l'hypertension et le risque de DMLA a été mise en évidence, sans pour autant qu'un réel bénéfice d'un traitement agissant sur la pression sanguine n'ait démontré son efficacité dans la prévention du développement et de la progression de la DMLA.
- ✓ L'impact des troubles hémodynamiques sur la partie antérieure du nerf optique est souvent évoqué comme facteur de risque du glaucome, sans que des études épidémiologiques aient démontré une association cohérente.

BIBLIOGRAPHIE

- Adler A.I., Stratton I.M., Neil H.A. *et al.* (2000). Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36) : prospective observational study. *BMJ*, 321 : 412-419.
- Agarwal T. et Gupta M. (2002). Treatment of hypertensive retinopathy. *Surv Ophthalmol*, 47 : 513.
- Age-Related Eye Disease Study Research Group (2000). Risk factors associated with age-related macular degeneration. A case-control study in the age-related eye disease study. Age-Related Eye Disease Study report number 3. *Ophthalmology*, 107 : 2224-2232.
- Arnlov J., Evans J.C., Meigs J.B. *et al.* (2005). Low-grade albuminuria and incidence of cardiovascular disease events in nonhypertensive and nondiabetic individuals : the Framingham Heart Study. *Circulation*, 112 : 969-975.
- Ashton N. et Harr y J. (1963). The pathology of cotton wool spots and cytotid bodies in hypertensive retinopathy and other diseases. *Trans Ophthalmol Soc UK*, 83 : 91-114.
- Attali P., Sterkers M. et Coscas G. (1984). Les macroanévrismes artériels rétiens. *J Fr Ophthalmol*, 7 : 697-710.
- August P. (2003). Initial treatment of hypertension. *N Engl J Med*, 348 : 610-617.
- Belfort M.A., Saade G.R. et Moise K.J. Jr. (1992). The effect of magnesium sulfate on maternal retinal blood flow in preeclampsia : a randomized placebo-controlled study. *Am J Obstet Gynecol*, 167 : 1548-1553.
- Belfort M.A. et Saade G.R. (1993). Retinal vasospasm associated with visual disturbance in preeclampsia : color flow Doppler findings. *Am J Obstet Gynecol*, 169 : 523-525.
- Bhutto I.A. et Amemiya T. (1997). Vascular changes in retinas of spontaneously hypertensive rats demonstrated by corrosion casts. *Ophthalmic Res*, 29 : 12-23.
- Bhutto I.A. et Amemiya T. (2002). Choroidal vasculature changes in spontaneously hypertensive rats - transmission electron microscopy and scanning electron microscopy with casts. *Ophthalmic Res*, 34 : 54-62.
- Blodi B.A., Johnson M.W., Gass J.D. *et al.* (1990). Purtscher's-like retinopathy after childbirth. *Ophthalmology*, 97 : 1654-1659.
- Bonomi L., Marchini G., Marraffa M. *et al.* (2000). Vascular risk factors for primary open angle glaucoma : the Egna-Neumarkt Study. *Ophthalmology*, 107 : 1287-1293.
- Bosco J.A. (1961). Spontaneous nontraumatic retinal detachment in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* : 208-212.
- Brancato R., Menchini U. et Bandello F. (1987). Proliferative retinopathy and toxemia of pregnancy. *Ann Ophthalmol*, 19 : 182-183.
- Braunwald E. (1995). Hypertension. In : Isselbacher K.J., Braunwald E.B., Wilson J.D., Martin J. B., Fauci A.S., Kasper P.L. (éd.). *Harrison's principles of internal medicine : Companion handbook*. 13th ed. McGraw-Hill, New York : 340-346.
- Bright R. (1836). Cases and observations, illustrative of renal disease accompanied with the secretion of albuminous urine. *Guys Hosp Rep*, 1 : 338.
- Brown D.M., Sobol W.M., Folk J.C. *et al.* (1994). Retinal arteriolar macroaneurysms : long-term visual outcome. *Br J Ophthalmol*, 78 : 534-538.
- Brown G.C., Brown M.M., Hiller T. *et al.* (1985). Cotton-wool spots. *Retina*, 5 : 206-214.
- Brown G.C. et Weinstock F. (1985). Arterial macroaneurysm on the optic disk presenting as a mass lesion. *Ann Ophthalmol*, 17 : 519-520.
- Bruno A., Russell P.W., Jones W.L. *et al.* (1992). Concomitants of asymptomatic retinal cholesterol emboli. *Stroke*, 23 : 900-902.
- Burt V.L., Whelton P., Roccella E.J. *et al.* (1995). Prevalence of hypertension in the US adult population. Results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1991. *Hypertension*, 25 : 305-313.
- Chang T.S., Aylward G.W., Davis J.L. *et al.* (1995). Idiopathic retinal vasculitis aneurysms, and neuroretinitis. *Ophthalmology*, 102 : 1089-1097.
- Chatterjee S., Chattopadhyay S., Hope-Ross M. *et al.* (2002). Hypertension and the eye : changing perspectives. *J Hum Hypertens*, 16 : 667-675.
- Chobanian A.V., Bakris G.L., Black H.R. *et al.* (2003). The seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure : the JNC 7 report. *JAMA*, 289 : 2560-2572.
- Ciardella A.P., Barile G., Schiff W. *et al.* (2003). Ruptured retinal arterial macroaneurysm associated with a stage IV macular hole. *Am J Ophthalmol*, 135 : 907-909.
- Clement D.L., De Buyzere M.L., De Bacquer D.A. *et al.* (2003). Prognostic value of ambulatory blood-pressure recordings in patients with treated hypertension. *N Engl J Med*, 348 : 2407-2415.
- Congdon N.G., Friedman D.S. et Lietman T. (2003). Important causes of visual impairment in the world today. *JAMA*, 290 : 2057-2060.
- Conlan M.G., Folsom A.R., Finch A. *et al.* (1993). Associations of factor VIII and von Willebrand factor with age, race, sex, and risk factors for atherosclerosis. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Thromb Haemost*, 70 : 380-385.
- Couper D.J., Klein R., Hubbard L.D. *et al.* (2002). Reliability of retinal photography in the assessment of retinal microvascular characteristics : the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Am J Ophthalmol*, 133 : 78-88.
- Cugati S., Wang J.J., Rochtchina E. *et al.* (2006). Ten-year incidence of retinal emboli in an older population. *Stroke*, 37 : 908-910.
- De Leeuw P.W., Ruijlo L.M., Palmer C.R. *et al.* (2004). Clinical significance of renal function in hypertensive patients at high risk : results from the INSIGHT trial. *Arch Intern Med*, 164 : 2459-2464.
- De Venecia G. et Jampol L.M. (1984). The eye in accelerated hypertension. II. Localized serous detachments of the retina in patients. *Arch Ophthalmol*, 102 : 68-73.
- Delles C.M.G., Harazny J. *et al.* (2004). Impaired endothelial function of the retinal vasculature in hypertensive patients. *Stroke*, 35 : 1289-1293.
- Dhindsa H.S. et Abboud E.B. (2002). Familial retinal arterial macroaneurysms. *Retina*, 22 : 607-615.
- Dielemans I., Vingerling J.R., Algra D. *et al.* (1995). Primary open-angle glaucoma, intraocular pressure, and systemic blood pressure in the general elderly population. The Rotterdam Study. *Ophthalmology*, 102 : 54-60.
- Dodson P.M., Lip G.Y., Eames S.M. *et al.* (1996). Hypertensive retinopathy : a review of existing classification systems and a suggestion for a simplified grading system. *J Hum Hypertens*, 10 : 93-98.
- European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines committee (2003). European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens*, 21 : 1011-1053.
- Fastenberg D.M., Fetkenhour C.L., Choromokos E. *et al.* (1980). Choroidal vascular changes in toxemia of pregnancy. *Am J Ophthalmol*, 89 : 362-368.
- Fernandez F. (1920). Multiple aneurysms of the retinal arteries. *Am J Ophthalmol* : 641-643.
- Fichte C., Streeten B. et Friedman A. (1978). A histopathologic study of retinal arterial aneurysms. *Am J Ophthalmol* : 509-518.
- Findling J.W. et Raff H. (2006). Cushing's Syndrome : important issues in diagnosis and management. *J Clin Endocrinol Metab*, 91 : 3746-3753.
- Fishberg A. et Oppenheimer B. (1930). The differentiation and significance of certain ophthalmoscopic pictures in hypertensive diseases. *Arch Intern Med*, 46 : 901.

- Flammer J., Orgul S., Costa V.P. *et al.* (2002). The impact of ocular blood flow in glaucoma. *Prog Retin Eye Res*, 21 : 359-393.
- Folk J.C. et Weingeist T.A. (1981). Fundus changes in toxemia. *Ophthalmology*, 88 : 1173-1174.
- Friedenwald J. (1940). Retinal and choroidal arteriosclerosis. In : Ridley F. et Sorsby A. (éd.). *Modern Trends in ophthalmology*. New York, Paul Hoeber, Inc : 77-72.
- Fuchs F.D., Maestri M.K., Bredemeier M. *et al.* (1995). Study of the usefulness of optic fundi examination of patients with hypertension in a clinical setting. *J Hum Hypertens*, 9 : 547-551.
- Fuchsjäger-Mayrl G., Wally B., Georgopoulos M. *et al.* (2004). Ocular blood flow and systemic blood pressure in patients with primary open-angle glaucoma and ocular hypertension. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 45 : 834-839.
- Gaede P., Vedel P., Parving H.H. *et al.* (1999). Intensified multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria : the Stenotype 2 randomised study. *Lancet*, 353 : 617-622.
- Ganguly A. (1998). Primary aldosteronism. *N Engl J Med*, 339 : 1828-1834.
- Garner A.N., Tripathi T., *et al.* (1982). Pathogenesis of hypertensive retinopathy. An experimental study in the monkey. *Br J Ophthalmol*, 89 : 1132-1145.
- Gaudric A., Sterkers M. et Coscas G. (1987). Retinal detachment after choroidal ischemia. *Am J Ophthalmol*, 104 : 364-372.
- Gitter K.A., Houser B.P., Sarin L.K. *et al.* (1968). Toxemia of pregnancy. An angiographic interpretation of fundus changes. *Arch Ophthalmol*, 80 : 449-454.
- Giuffrè G., Montalto F.P. et Amodè G. (1987). Development of an isolated retinal macroaneurysm of the cilioretinal artery. *Br J Ophthalmol*, 71 : 445-448.
- Gold D., La Piana F. et Zimmermann L. (1976). Isolated retinal arterial aneurysms. *Am J Ophthalmol* : 848-857.
- Goldsmith J. (1946). Periarteritis nodosa with involvement of the choroidal and retinal arteries. *Am J Ophthalmol* : 435-446.
- Gonzalvo F.J., Abecia E., Pinilla I. *et al.* (2000). Central retinal vein occlusion and HELLP syndrome. *Acta Ophthalmol Scand*, 78 : 596-598.
- Gragoudas E.S., Adamis A.P., Cunningham E.T. Jr. *et al.* (2004). Pegaptanib for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*, 351 : 2805-2816.
- Green W.R. (1985). Systemic diseases with retinal involvement In : Spencer W.H. (éd.). *Ophthalmic pathology, an atlas and textbook*. Saunders, Philadelphia : 1034-1045.
- Gunn M. (1898). On ophthalmoscopic evidence of general arterial disease. *Trans Ophthalmol Soc UK*, 18 : 356.
- Guyer D.R., Miller N.R., Auer C.L. *et al.* (1985). The risk of cerebrovascular and cardiovascular disease in patients with anterior ischemic optic neuropathy. *Arch Ophthalmol*, 103 : 1136-1142.
- Hallum A.V. (1936). Eye changes in hypertensive toxemia of pregnancy : a study of three hundred cases. *JAMA* 106 : 1649-1651.
- Hallum A.V. (1947). Changes in retinal arterioles associated with the hypertension of pregnancy. *Arch Ophthalmol*, 37 : 472-490.
- Hankey G.J., Slattery J.M. et Warlow C.P. (1991). Prognosis and prognostic factors of retinal infarction : a prospective cohort study. *BMJ*, 302 : 499-504.
- Harris M.I., Klein R., Cowie C.C. *et al.* (1998). Is the risk of diabetic retinopathy greater in non-Hispanic blacks and Mexican Americans than in non-Hispanic whites with type 2 diabetes ? A U.S. population study. *Diabetes Care*, 21 : 1230-1235.
- Harris M.M., Stevens J., Thomas N. *et al.* (2000). Associations of fat distribution and obesity with hypertension in a bi-ethnic population : the ARIC study. Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Obes Res*, 8 : 516-524.
- Hattenhauer M.G., Leavitt J.A., Hodge D.O. *et al.* (1997). Incidence of nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. *Am J Ophthalmol*, 123 : 103-107.
- Hayreh S.S., Servais G.E. et Virdi P.S. (1986a). Fundus lesions in malignant hypertension. V. Hypertensive optic neuropathy. *Ophthalmology*, 93 : 74-87.
- Hayreh S.S., Servais G.E. et Virdi P.S. (1986b). Fundus lesions in malignant hypertension. IV. Focal intraretinal periaxonal transudates. *Ophthalmology*, 93 : 60-73.
- Hayreh S.S., Servais G.E., Virdi P.S. *et al.* (1986c). Fundus lesions in malignant hypertension. III. Arterial blood pressure, biochemical, and fundus changes. *Ophthalmology*, 93 : 45-59.
- Hayreh S.S. (1989). Classification of hypertensive fundus changes and their order of appearance. *Ophthalmologica*, 198 : 247-260.
- Hayreh S.S., Servais G.E. et Virdi P.S. (1989). Cotton-wool spots (inner retinal ischemic spots) in malignant arterial hypertension. *Ophthalmologica*, 198 : 197-215.
- Hayreh S.S., Joos K.M., Podhajsky P.A. *et al.* (1994). Systemic diseases associated with nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. *Am J Ophthalmol*, 118 : 766-780.
- Hayreh S.S. (2001). Blood flow in the optic nerve head and factors that may influence it. *Prog Retin Eye Res*, 20 : 595-624.
- Hayreh S.S., Zimmerman B., McCarthy M.J. *et al.* (2001). Systemic diseases associated with various types of retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol*, 131 : 61-77.
- Hayreh S.S. (2005). Prevalent misconceptions about acute retinal vascular occlusive disorders. *Prog Retin Eye Res*, 24 : 493-519.
- Helmholtz H. (1851). *Beschreibung eines Augenspiegel zur Untersuchung der Netzhaut im lebenden Auge*. Förstnersche Verlagsbuchhandlung, Berlin.
- Hennis A., Wu S.Y., Nemesure B. *et al.* (2003). Hypertension, diabetes, and longitudinal changes in intraocular pressure. *Ophthalmology*, 110 : 908-914.
- Herson R. et Sampson R. (1949). The ocular manifestations of polyarteritis nodosa. *QJ Med* : 123-132.
- Hsueh W.A. et Anderson P.W. (1992). Hypertension, the endothelial cell, and the vascular complications of diabetes mellitus. *Hypertension*, 20 : 253-263.
- Hubbard L.D., Brothers R.J., King W.N. *et al.* (1999). Methods for evaluation of retinal microvascular abnormalities associated with hypertension/sclerosis in the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Ophthalmology*, 106 : 2269-2280.
- Humayun M., Lewis H., Flynn H.W. Jr. *et al.* (1998). Management of submacular hemorrhage associated with retinal arterial macroaneurysms. *Am J Ophthalmol*, 126 : 358-361.
- Hyman L., Schachat A.P., He Q. *et al.* (2000). Hypertension, cardiovascular disease, and age-related macular degeneration. Age-Related Macular Degeneration Risk Factors Study Group. *Arch Ophthalmol*, 118 : 351-358.
- Jacobson D.M., Vierkant R.A. et Belongia E.A. (1997). Nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. A case-control study of potential risk factors. *Arch Ophthalmol*, 115 : 1403-1407.
- Jaffe G. et Schatz H. (1987). Ocular manifestations of preeclampsia. *Am J Ophthalmol*, 103 : 309-315.
- Jampol L.M. (1983). Arteriolar occlusive diseases of the macula. *Ophthalmology*, 90 : 534-539.
- Joint National Committee on prevention detection evaluation and treatment of high blood pressure (1997). The sixth report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. *Arch Intern Med*, 157 : 2413-2446.
- Jonas J.B., Nguyen X.N. et Naumann G.O. (1989). Parapapillary retinal vessel diameter in normal and glaucoma eyes. I. Morphometric data. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 30 : 1599-1603.
- Jonas J.B. et Grundler A. (1996). Effect of arterial hypertension on the optic disc structure. *Arch Ophthalmol*, 114 : 1300-1301.
- Julius S. (1997). Current trends in the treatment of hypertension : a mixed picture. *Am J Hypertens*, 10 : 300S-305S.
- Julius S. (2000). Worldwide trends and shortcomings in the treatment of hypertension. *Am J Hypertens*, 13 : 57S-61S.
- Kagan A., Aureli E. et Dobree J. (1966). A note on signs in the fundus oculi and arterial hypertension : conventional assessment and significance. *Bull World Health Organ*, 34 : 955-960.
- Keith N., Wagener H. et Barker N. (1939). Some different types of essential hypertension : their course and prognosis. *Am J Med Sci*, 197 : 332-343.
- Kenny G.S. et Cerasoli J.R. (1972). Color fluorescein angiography in toxemia of pregnancy. *Arch Ophthalmol*, 87 : 383-388.
- Kimmel A.S., Magargal L.E., Morrison D.L. *et al.* (1989). Temporal branch retinal vein obstruction masquerading as a retinal arterial macroaneurysm : the Bonnet sign. *Ann Ophthalmol*, 21 : 251-252.
- Kitiyakara C. et Guzman N.J. (1998). Malignant hypertension and hypertensive emergencies. *J Am Soc Nephrol*, 9 : 133-142.
- Klein B.E., Klein R. et Knudtson M.D. (2005). Intraocular pressure and systemic blood pressure : longitudinal perspective : the Beaver Dam Eye Study. *Br J Ophthalmol*, 89 : 284-287.
- Klein R., Klein B.E., Moss S.E. *et al.* (1984a). The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. III. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is 30 or more years. *Arch Ophthalmol*, 102 : 527-532.
- Klein R., Klein B.E., Moss S.E. *et al.* (1984b). The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. II. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is less than 30 years. *Arch Ophthalmol*, 102 : 520-526.
- Klein R., Klein B.E., Moss S.E. *et al.* (1984c). The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. IV. Diabetic macular edema. *Ophthalmology*, 91 : 1464-1474.
- Klein R., Klein B.E., Moss S.E. *et al.* (1989). Is blood pressure a predictor of the incidence or progression of diabetic retinopathy ? *Arch Intern Med*, 149 : 2427-2432.
- Klein R., Klein B.E. et Moss S.E. (1997). The relation of systemic hypertension to changes in the retinal vasculature : the Beaver Dam Eye Study. *Trans Am Ophthalmol Soc*, 95 : 329-348 ; discussion 348-350.
- Klein R., Klein B.E., Moss S.E. *et al.* (1998). The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy : XVII. The 14-year incidence and progression of diabetic retinopathy and associated risk factors in type 1 diabetes. *Ophthalmology*, 105 : 1801-1815.
- Klein R., Klein B.E., Jensen S.C. *et al.* (1999). Retinal emboli and stroke : the Beaver Dam Eye Study. *Arch Ophthalmol*, 117 : 1063-1068.
- Klein R., Klein B.E., Moss S.E. *et al.* (2000). The epidemiology of retinal vein occlusion : the Beaver Dam Eye Study. *Trans Am Ophthalmol Soc*, 98 : 133-141.
- Klein R., Marino E.K., Kuller L.H. *et al.* (2002). The relation of atherosclerotic cardiovascular disease to retinopathy in people with diabetes in the Cardiovascular Health Study. *Br J Ophthalmol*, 86 : 84-90.
- Klein R., Klein B.E., Moss S.E. *et al.* (2003a). Retinal emboli and cardiovascular disease : the Beaver Dam Eye Study. *Trans Am Ophthalmol Soc*, 101 : 173-180 ; discussion 180-172.
- Klein R., Klein B.E., Tomany S.C. *et al.* (2003b). The association of cardiovascular disease with the long-term incidence of age-related maculopathy : the Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology*, 110 : 1273-1280.
- Klein R., Sharrett A.R., Klein B.E. *et al.* (2000). Are retinal arteriolar abnormalities related to atherosclerosis ? The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 20 : 1644-1650.

- Kostraba J.N., Klein R., Dorman J.S. *et al.* (1991). The epidemiology of diabetes complications study. IV. Correlates of diabetic background and proliferative retinopathy. *Am J Epidemiol*, 133 : 381-391.
- Kowal L. L. et Steiner H. (1991). Arterial macroaneurysm of the optic disc. *Aust N Z J Ophthalmol*, 19 : 75-77.
- Krum H. et Gilbert R.E. (2007). Novel therapies blocking the renin-angiotensin-aldosterone system in the management of hypertension and related disorders. *J Hypertens*, 25 : 25-35.
- Langman M.J., Lancashire R.J., Cheng K.K. *et al.* (2005). Systemic hypertension and glaucoma : mechanisms in common and co-occurrence. *Br J Ophthalmol*, 89 : 960-963.
- Laragh J. (2001). Laragh's lessons in pathophysiology and clinical pearls for treating hypertension. *Am J Hypertens*, 14 : 186-194.
- Lavie P., Herer P. et Hoffstein V. (2000). Obstructive sleep apnoea syndrome as a risk factor for hypertension : population study. *BMJ*, 320 : 479-482.
- Le A., Mukesh B.N., McCarty C.A. *et al.* (2003). Risk factors associated with the incidence of open-angle glaucoma : the visual impairment project. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 44 : 3783-3789.
- Lecorché E. (1858). De l'altération de la vision dans la néphrite albumineuse (maladie de Bright). Thèse, Paris. Imprimeur de la faculté de Médecine, Paris, vol. 620 : 150.
- Leishman A.W. (1959). Hypertension : treated and untreated ; a study of 400 cases. *Br Med J*, 1 : 1361-1368.
- Leishmann R. R. (1957). The eye in general vascular disease, hypertension and arteriosclerosis. *Br J Ophthalmol*, 4 : 641.
- Leske M.C., Wu S.Y., Nemesure B. *et al.* (2002). Incident open-angle glaucoma and blood pressure. *Arch Ophthalmol*, 120 : 954-959.
- Leung H., Wang J.J., Rochtchina E. *et al.* (2005). Dyslipidaemia and microvascular disease in the retina. *Eye*, 19 : 861-868.
- Lewis R.A., Norton E.W. et Gass J.D. (1976). Acquired arterial macroaneurysms of the retina. *Br J Ophthalmol*, 60 : 21-30.
- Liebreich R.R. (1859). Ophthalmoskopischer Befund bei Morbus Brightii. *Albrecht von Graefes Arch Ophthalmol*, 5 (2) : 265-268.
- Lifton R.P., Gharavi A.G. et Geller D.S. (2001). Molecular mechanisms of human hypertension. *Cell*, 104 : 545-556.
- Lindholm L.H., Carlberg B. et Samuelsson O. (2005). Should beta blockers remain first choice in the treatment of primary hypertension ? A meta-analysis. *Lancet*, 366 : 1545-1553.
- Lip G.Y., Beevers M. et Beevers D.G. (1995). Complications and survival of 815 patients with malignant-phase hypertension. *J Hypertens*, 13 : 915-924.
- Logan J.F., Rankin S.J. et Jackson A.J. (2004). Retinal blood flow measurements and neuroretinal rim damage in glaucoma. *Br J Ophthalmol*, 88 : 1049-1054.
- Loring F. (1880). Peculiar anatomical development of one of the central arteries of the retina. *Trans Am Ophthalmol Soc* : 40-42.
- Mabie W.C. et Ober R.R. (1980). Fluorescein angiography in toxæmia of pregnancy. *Br J Ophthalmol*, 64 : 666-671.
- MacMahon S., Peto R., Cutler J. *et al.* (1990). Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 1, Prolonged differences in blood pressure : prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet*, 335 : 765-774.
- Mancia G., De Backer G., Dominiczak A. *et al.* (2007). 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension : The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens*, 25 : 1105-1187.
- Mandava N. et Yannuzzi L.A. (1999). Miscellaneous retinal vascular conditions. In : Regillo C.D., Brown G.C. et Flynn H.W. (éd.). *Vitreoretinal Disease, The Essentials*. Thieme, New York : 193-209.
- Mannucci P.M. (1998). Von Willebrand factor : a marker of endothelial damage ? *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 18 : 1359-1362.
- Mansour A.M., Jampol L.M., Logani S. S. *et al.* (1988). Cotton-wool spots in acquired immunodeficiency syndrome compared with diabetes mellitus, systemic hypertension, and central retinal vein occlusion. *Arch Ophthalmol*, 106 : 1074-1077.
- Matthews D.R., Stratton I.M., Aldington S.J. *et al.* (2004). Risks of progression of retinopathy and vision loss related to tight blood pressure control in type 2 diabetes mellitus : UK PDS 69. *Arch Ophthalmol*, 122 : 1631-1640.
- Meller D., Augustin A.J. et Koch F.H. (1995). Macroaneurysm of a cilioretinal artery. *Ger J Ophthalmol*, 4 : 320.
- Mitchell P., Smith W. et Chang A. (1996). Prevalence and associations of retinal vein occlusion in Australia. The Blue Mountains Eye Study. *Arch Ophthalmol*, 114 : 1243-1247.
- Mitchell P., Wang J.J., Li W. *et al.* (1997). Prevalence of asymptomatic retinal emboli in an Australian urban community. *Stroke*, 28 : 63-66.
- Mitchell P., Wang J.J. et Smith W. (2000). Risk factors and significance of finding asymptomatic retinal emboli. *Clin Experiment Ophthalmol*, 28 : 13-17.
- Mitchell P., Lee A.J., Rochtchina E.E. *et al.* (2004). Open-angle glaucoma and systemic hypertension : the blue mountains eye study. *J Glaucoma*, 13 : 319-326.
- Mitchell P., Leung H., Wang J.J. *et al.* (2005). Retinal vessel diameter and open-angle glaucoma : the Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology*, 112 : 245-250.
- Miyazaki M., Nakamura H., Kubo M. *et al.* (2003). Risk factors for age related maculopathy in a Japanese population : the Hisayama study. *Br J Ophthalmol*, 87 : 469-472.
- Moosavi R.A., Fong K.C. et Chopdar A. (2006). Retinal artery macroaneurysms : clinical and fluorescein angiographic features in 34 patients. *Eye*, 20 : 1011-1020.
- Nakamura T., Miyauchi O., Mizota A. *et al.* (2002). Bilateral leopard spot fundus of hypertensive choroidopathy and its visual function. *Ophthalmologica*, 216 : 228-229.
- Nakayama T., Date C., Yokoyama T. *et al.* (1997). A 15.5-year follow-up study of stroke in a Japanese provincial city. The Shibata Study. *Stroke*, 28 : 45-52.
- National High Blood Pressure Education Program Working Group (1993). Report on primary prevention of hypertension *Arch Intern Med* : 153 : 186.
- Newell-Price J., Bertagna X., Grossman A.B. *et al.* (2006). Cushing's syndrome. *Lancet*, 367 : 1605-1617.
- O'Brien E., Asmar R., Beilin L.L. *et al.* (2005). Practice guidelines of the European Society of Hypertension for clinic, ambulatory and self blood pressure measurement. *J Hypertens*, 23 : 697-701.
- Pache M., Kube T., Wolf S.S. *et al.* (2002). Do angiographic data support a detailed classification of hypertensive fundus changes ? *J Hum Hypertens*, 16 : 405-410.
- Palestine A.G., Robertson D.M. et Goldstein B.G. (1982). Macroaneurysms of the retinal arteries. *Am J Ophthalmol*, 93 : 164-171.
- Patz A. (1978). Current concepts in ophthalmology. Retinal vascular diseases. *N Engl J Med*, 298 : 1451-1454.
- Pechère-Bertschi A., Sunaric-Megevand G., Haefliger I. *et al.* (2007). Renal sodium handling in patients with normal pressure glaucoma. *Clin Sci (Lond)*, 112 : 337-344.
- Pickering G.W. (1952). The pathogenesis of malignant hypertension. *Circulation*, 6 : 599-612.
- Piltz-Seymour J.R., Grunwald J.E., Hariprasad S.M. *et al.* (2001). Optic nerve blood flow is diminished in eyes of primary open-angle glaucoma suspects. *Am J Ophthalmol*, 132 : 63-69.
- Porta M., Grosso A. et Veglio F. (2005). Hypertensive retinopathy : there's more than meets the eye. *J Hypertens*, 23 : 683-696.
- Quhill F., Smith J.M. et Scotcher S.M. (2004). Arterial macroaneurysm on the optic disc. *Eye*, 18 : 321-322.
- Rabb M.F., Gagliano D.A. et Teske M.P. (1988). Retinal arterial macroaneurysms. *Surv Ophthalmol*, 33 : 73-96.
- Rao P.S. (2005). Coarctation of the aorta. *Curr Cardiol Rep*, 7 : 425-434.
- Rassam S.M., Patel V. et Kohner E.M. (1995). The effect of experimental hypertension on retinal vascular autoregulation in humans : a mechanism for the progression of diabetic retinopathy. *Exp Physiol*, 80 : 53-68.
- Recchia F.M. et Brown G.C. (2000). Systemic disorders associated with retinal vascular occlusion. *Curr Opin Ophthalmol*, 11 : 462-467.
- Robertson D.M. (1973). Macroaneurysms of the retinal arteries. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol*, 77 : OP55-67.
- Royburt M., Seidman D.S., Serr D.M. *et al.* (1991). Neurologic involvement in hypertensive disease of pregnancy. *Obstet Gynecol Surv*, 46 : 656-664.
- Rucker J.C., Biouesse V. et Newman N.J. (2004). Ischemic optic neuropathies. *Curr Opin Neurol*, 17 : 27-35.
- Sacks F.M., Svetkey L.P., Vollmer W.M. *et al.* (2001). Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. DASH-Sodium Collaborative Research Group. *N Engl J Med*, 344 : 3-10.
- Safian R.D. et Textor S.C. (2001). Renal-artery stenosis. *N Engl J Med*, 344 : 431-442.
- Saito Y. et Tano Y. (1998). Retinal pigment epithelial lesions associated with choroidal ischemia in preeclampsia. *Retina*, 18 : 103-108.
- Savino P.J., Glaser J.S. et Cassady J. (1977). Retinal stroke. Is the patient at risk ? *Arch Ophthalmol*, 95 : 1185-1189.
- Scheie H.G. (1952). Retinal changes associated with hypertension and arteriosclerosis. *Ill Med J*, 101 : 126-129.
- Scheie H.G. (1953). Evaluation of ophthalmoscopic changes of hypertension and arteriolar sclerosis. *AMA Arch Ophthalmol*, 49 : 117-138.
- Schmidt D. et Loffer K.U. (1993). Elschnig's spots as a sign of severe hypertension. *Ophthalmologica*, 206 : 24-28.
- Schreyer P., Tzadok J., Sherman D.J. *et al.* (1991). Fluorescein angiography in hypertensive pregnancies. *Int J Gynaecol Obstet*, 34 : 127-132.
- Schubert H.D. (1998). Ocular manifestations of systemic hypertension. *Curr Opin Ophthalmol*, 9 : 69-72.
- Sekuri C., Kayikcioglu M. et Kayikcioglu O. (2004). Retinal artery macroaneurysm as initial presentation of hypertension. *Int J Cardiol*, 93 : 87-88.
- Shaikh S., Ruby A.J. et Piotrowski M. (2003). Preeclampsia-related choriorretinopathy with Purtscher's-like findings and macular ischemia. *Retina*, 23 : 247-250.
- Sharrett A.R., Hubbard L.D., Cooper L.S. *et al.* (1999). Retinal arteriolar diameters and elevated blood pressure : the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Am J Epidemiol*, 150 : 263-270.
- Shields C.L. et Shields J.A. (2001). Subretinal hemorrhage from a retinal arterial macroaneurysm simulating a choroidal melanoma. *Ophthalmic Surg Lasers*, 32 : 86-87.
- Shields J. et Zimmermann L. L. (1973). Lesions simulating malignant melanoma of the posterior uvea. *Arch Ophthalmol* : 466-471.
- Shimkets R.A., Warnock D.G., Bostis C.M. *et al.* (1994). Liddle's syndrome : heritable human hypertension caused by mutations in the beta subunit of the epithelial sodium channel. *Cell*, 79 : 407-414.
- Shults W.T. et Swan K.C. (1974). Pulsatile aneurysms of the retinal arterial tree. *Am J Ophthalmol*, 77 : 304-309.
- Smith W., Wang J.J., Wong T.Y. *et al.* (2004). Retinal arteriolar narrowing is associated with 5-year incident severe hypertension : the Blue Mountains Eye Study. *Hypertension*, 44 : 442-447.

- Somerville-Large L.B. (1950). A case of permanent blindness due to toxemia of pregnancy. *Br J Ophthalmol*, 34 : 431-434.
- Spalter H.F. (1982). Retinal macroaneurysms : a new masquerade syndrome. *Trans Am Ophthalmol Soc*, 80 : 113-130.
- Spencer C.G., Lip G.Y. et Beevers D.G. (1999). Recurrent malignant hypertension : a report of two cases and review of the literature. *J Intern Med*, 246 : 513-516.
- Strong K. et Bonita R. R. (2003). Surveillance of risk factors related to non-communicable diseases : current status of global data. In : *The SuRF Report 1*. Non communicable diseases and mental Health, World Health Organization, Geneva.
- Suzuma I., Hata Y., Clermont A. et al. (2001). Cyclic stretch and hypertension induce retinal expression of vascular endothelial growth factor and vascular endothelial growth factor receptor-2 : potential mechanisms for exacerbation of diabetic retinopathy by hypertension. *Diabetes*, 50 : 444-454.
- Svärdssudd K. W.H., Aurell E., Tibblin G., (1968). Hypertensive eye ground changes. *Acta Med. Scand.*, 204 : 159-167.
- The EUCLID Study Group (1997). Randomised placebo-controlled trial of lisinopril in normotensive patients with insulin-dependent diabetes and normoalbuminuria or microalbuminuria *Lancet*, 349 : 1787-1792.
- The Eye Disease Case-Control Study Group (1992). Risk factors for neovascular age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol*, 110 : 1701-1708.
- The Ischemic Optic Neuropathy Decompression Trial Research Group (1995). Optic nerve decompression surgery for nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy (NAION) is not effective and may be harmful. *JAMA*, 273 : 625-632.
- The Ischemic Optic Neuropathy Decompression Trial Research Group (1996). Characteristics of patients with nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy eligible for the Ischemic Optic Neuropathy Decompression Trial. *Arch Ophthalmol*, 114 : 1366-1374.
- Theodossiadis P.G., Kollia A.K., Gogas P. et al. (2002). Retinal disorders in preeclampsia studied with optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol*, 133 : 707-709.
- Tielsch J.M., Katz J., Sommer A. et al. (1995). Hypertension, perfusion pressure, and primary open-angle glaucoma. A population-based assessment. *Arch Ophthalmol*, 113 : 216-221.
- Townsend-Pico W.A., Meyers S.M. et Lewis H. (2000). Indocyanine green angiography in the diagnosis of retinal arterial macroaneurysms associated with submacular and preretinal hemorrhages : a case series. *Am J Ophthalmol*, 129 : 33-37.
- Tsaloumas M.D., Kirwan J., Vinall H. et al. (2000). Nine year follow-up study of morbidity and mortality in retinal vein occlusion. *Eye*, 14 : 821-827.
- Tso M.O. et Jampol L.M. (1982). Pathophysiology of hypertensive retinopathy. *Ophthalmology*, 89 : 1132-1145.
- Ueda Y., Kanazawa S., Ohira A. et al. (2002). Retinal vascular obstruction and asymptomatic cerebral infarction. *Jpn J Ophthalmol*, 46 : 209-214.
- UK Prospective Diabetes Study Group (1998). Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes : UKPDS 38. *BMJ*, 317 : 703-713.
- Valluri S., Adelberg D.A., Curtis R.S. et al. (1996). Diagnostic indocyanine green angiography in preeclampsia. *Am J Ophthalmol*, 122 : 672-677.
- Van Buchem F.S.P., Van der Heuvel-Aghina J.S.A., Van der Heuvel J.S.A. (1964). Hypertension and changes of the fundus oculi. *Acta Med Scand*, 176.
- Van Jaarsveld B.C., Krijnen P., Pieterman H. et al. (2000). The effect of balloon angioplasty on hypertension in atherosclerotic renal-artery stenosis. Dutch Renal Artery Stenosis Intervention Cooperative Study Group. *N Engl J Med*, 342 : 1007-1014.
- Van Leeuwen R., Ikram M.K., Vingerling J.R. et al. (2003). Blood pressure, atherosclerosis, and the incidence of age-related maculopathy : the Rotterdam Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 44 : 3771-3777.
- Van Leeuwen R., Tomany S.C., Wang J.J. et al. (2004). Is medication use associated with the incidence of early age-related maculopathy ? Pooled findings from 3 continents. *Ophthalmology*, 111 : 1169-1175.
- Vasan R.S., Larson M.G., Leip E.P. et al. (2001). Impact of high-normal blood pressure on the risk of cardiovascular disease. *N Engl J Med*, 345 : 1291-1297.
- Vasbinder G.B., Nelemans P.J., Kessels A.G. et al. (2004). Accuracy of computed tomographic angiography and magnetic resonance angiography for diagnosing renal artery stenosis. *Ann Intern Med*, 141 : 674-682.
- Verougstraste C., Snyers B., Leys A. et al. (2001). Multiple arterial ectasias in patients with sarcoidosis and uveitis. *Am J Ophthalmol*, 131 : 223-231.
- Volhard F. et Fahr K. (1914). *Die Brightsche Nierenkrankheit : Klinik, Pathologie und Atlas*. Springer, Berlin : 238.
- Von Graefe A. (1855). Ueber eine Krebsablagerung im Innern des Auges, deren ursprünglicher Sitz zwischen Sclera und Choroidea war. *Graefes Arch Klin Ophthalmol*, 2 : 214-224.
- Wagener H.P. (1933). Arterioles of the retina in toxemia of pregnancy. *JAMA*, 101 : 1380-1384.
- Walsh J.B. (1982). Hypertensive retinopathy. Description, classification, and prognosis. *Ophthalmology*, 89 : 1127-1131.
- Wang J.J., Mitchell P., Leung H. et al. (2003). Hypertensive retinal vessel wall signs in a general older population : the Blue Mountains Eye Study. *Hypertension*, 42 : 534-541.
- Wang J.J., Mitchell P., Rochtchina E. et al. (2004). Retinal vessel wall signs and the 5 year incidence of age related maculopathy : the Blue Mountains Eye Study. *Br J Ophthalmol*, 88 : 104 -1 09.
- Ward D. (1995). Familial aggregation and genetic epidemiology of blood pressure. In : Laragh J.H., Brenner B.M. (éd.). *Hypertension : Pathophysiology, Diagnosis and Management*. Raven Press, New York.
- Wenzel M. et Lehnen H. (1994). A case of mild ocular manifestations in pregnancy induced hypertension with HELLP syndrome. *Acta Ophthalmol (Copenh)*, 72 : 391-392.
- Whitworth J.A. (2003). 2003 World Health Organization (WHO)/International Society of Hypertension (ISH) statement on management of hypertension. *J Hypertens*, 21 : 1983-1992.
- Wijman C.A., Gomes J.A., Winter M.R. et al. (2004). Symptomatic and asymptomatic retinal embolism have different mechanisms. *Stroke*, 35 : e100-102.
- Williams B., Poulter N.R., Brown M.J. et al. (2004). Guidelines for management of hypertension : report of the fourth working party of the British Hypertension Society, 2004-BHS IV. *J Hum Hypertens*, 18 : 139-185.
- Williams G.H. (1994). Hypertensive vascular disease In : Isselbacher K.J. et al. (éd.). *Harrison's textbook of internal medicine*. McGraw-Hill, New York : 1116-1131.
- Wilson L.A., Warlow C.P. et Russell R.W. (1979). Cardiovascular disease in patients with retinal arterial occlusion. *Lancet*, 1 : 292-294.
- Wise G., Dollery C.T., Henkind P. (1971). *The retinal circulation*. Harper and Row, New York : 330-336.
- Wolf-Maier K., Cooper R.S., Banegas J.R. et al. (2003). Hypertension prevalence and blood pressure levels in 6 European countries, Canada, and the United States. *JAMA*, 289 : 2363-2369.
- Wong T.Y., Klein R., Couper D.J. et al. (2001a). Retinal microvascular abnormalities and incident stroke : the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Lancet*, 358 : 1134-1140.
- Wong T.Y., Klein R., Klein B.E. et al. (2001b). Retinal microvascular abnormalities and their relationship with hypertension, cardiovascular disease, and mortality. *Surv Ophthalmol*, 46 : 59-80.
- Wong T.Y., Hubbard L.D., Klein R. et al. (2002a). Retinal microvascular abnormalities and blood pressure in older people : the Cardiovascular Health Study. *Br J Ophthalmol*, 86 : 1007-1013.
- Wong T.Y., Klein R., Sharrett A.R. et al. (2002b). Cerebral white matter lesions, retinopathy, and incident clinical stroke. *JAMA*, 288 : 67-74.
- Wong T.Y., Klein R., Sharrett A.R. et al. (2002c). Retinal arteriolar narrowing and risk of coronary heart disease in men and women. The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *JAMA*, 287 : 1153-1159.
- Wong T.Y., Klein R., Sharrett A.R. et al. (2002d). Retinal microvascular abnormalities and cognitive impairment in middle-aged persons : the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Stroke*, 33 : 1487-1492.
- Wong T.Y., Klein R., Sharrett A.R. et al. (2002e). Retinal arteriolar narrowing and risk of diabetes mellitus in middle-aged persons. *JAMA*, 287 : 2528-2533.
- Wong T.Y., Klein R., Klein B.E. et al. (2003a). Retinal vessel diameters and their associations with age and blood pressure. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 44 : 4644-4650.
- Wong T.Y., Klein R., Nieto F.J. et al. (2003b). Retinal microvascular abnormalities and 10-year cardiovascular mortality : a population-based case-control study. *Ophthalmology*, 110 : 933-940.
- Wong T.Y. et Mitchell P. (2004). Hypertensive retinopathy. *N Engl J Med*, 351 : 2310-2317.
- Wong T.Y., Klein R., Sharrett A.R. et al. (2004a). Retinal arteriolar diameter and risk for hypertension. *Ann Intern Med*, 140 : 248-255.
- Wong T.Y., Shankar A., Klein R. et al. (2004b). Prospective cohort study of retinal vessel diameters and risk of hypertension. *BMJ*, 329 : 79.
- Wong T.Y., Larsen E.K., Klein R. et al. (2005). Cardiovascular risk factors for retinal vein occlusion and arteriolar emboli : the Atherosclerosis Risk in Communities & Cardiovascular Health studies. *Ophthalmology*, 112 : 540-547.
- Wong T.Y., Klein R., Islam F.M. et al. (2006). Diabetic retinopathy in a multi-ethnic cohort in the United States. *Am J Ophthalmol*, 141 : 446-455.
- Yoshioka H., Sugita T. et Yamaguchi Y. (1977). Seven cases of retinal macroaneurysms. *Jpn J Clin Ophthalmol* : 175-186.
- Young W.F. Jr. (2007). Clinical practice. The incidentally discovered adrenal mass. *N Engl J Med*, 356 : 601-610.
- Zhao P., Hayashi H., Oshima K. et al. (2000). Vitrectomy for macular hemorrhage associated with retinal arterial macroaneurysm. *Ophthalmology*, 107 : 613-617.

ATTEINTES CIRCULATOIRES LIÉES AU DIABÈTE

I – DIABÈTE SUCRÉ

P. Meyer, J. Philippe

DÉFINITION

Le diabète sucré est un ensemble de maladies métaboliques caractérisées par une élévation de la glycémie qui résulte :

- soit d'un déficit de la sécrétion d'insuline en réponse au glucose ;
- soit d'un déficit de l'effet de l'insuline sur ses organes cibles (résistance périphérique), avec augmentation de la production hépatique de glucose ;
- soit, généralement, des deux.

L'élévation chronique de la glycémie est associée à des complications à long terme, particulièrement au niveau des yeux (la rétinopathie), des reins (la néphropathie), des nerfs périphériques (la neuropathie), du cœur (la maladie coronarienne et l'insuffisance cardiaque) et des vaisseaux sanguins en général.

L'hyperglycémie et le déficit sévère en insuline peuvent aussi conduire à des symptômes aigus qui sont la polyurie, la polydipsie, la perte de poids, mais aussi une polyphagie et une vision floue et, parfois, des complications majeures et potentiellement mortelles, telles que l'acidocétose et la décompensation hyperosmolaire non cétosique.

CLASSIFICATION

La plupart des diabètes peuvent être classés en deux principales catégories (tableau 13-I) :

- le diabète de type 1, caractérisé par une déficience absolue en insuline ;
- le diabète de type 2, beaucoup plus fréquent, dont la cause est une combinaison d'anomalies qui associent la résistance à l'action de l'insuline à une compensation inadéquate de la sécrétion d'insuline.

Déterminer le type de diabète pour un patient particulier n'est pas toujours évident, d'autant plus que cette détermination s'effectue le plus souvent sur une base clinique incluant l'anamnèse et l'examen physique et non sur une base physiopathologique.

Tableau 13-I
Classification du diabète.

| | |
|------------------------|--|
| 1 Diabète de type 1 | Auto-immun Idiopathique |
| 2 Diabète de type 2 | |
| 3 Autres types : | Déficits génétiques de la cellule β Déficits génétiques de l'action de l'insuline Maladies du pancréas exocrine Endocrinopathies Médicamenteux Syndromes ou maladies génétiques associés au diabète |
| 4 Diabète gestationnel | |

DIABÈTE DE TYPE 1

Auto-immun

Le diabète de type 1 est caractérisé par une destruction progressive des cellules β par un mécanisme auto-immun qui conduit habituellement à une déficience absolue en insuline (Daneman, 2006). Cette forme de diabète, qui constitue environ 5 % à 10 % de l'ensemble des diabètes, est aussi dénommée diabète insulino-dépendant. La destruction auto-immune des cellules β s'accompagne de marqueurs immunologiques présents dans le sang, les auto-anticorps anti-îlots, anti-insuline, anti-décarboxylase de l'acide glutamique (GAD65) et anti-tyrosine phosphatase IA2 et IA2 β (Barker *et al.*, 2004 ; Devendra *et al.*, 2004). Ces marqueurs immunologiques sont présents chez 85 % à 90 % des personnes au moment du diagnostic de diabète de type 1. Cette forme de diabète a aussi une forte association avec certains gènes, principalement ceux du complexe HLA, DQA et DQB notamment (Devendra *et al.*, 2004 ; Lambert *et al.*, 2004). La destruction des cellules β est un processus dont la rapidité d'évolution est variable. Plus le diabète survient à un âge jeune, plus la destruction est rapide ; à l'inverse, chez l'adulte, le déficit complet en insuline peut prendre plusieurs années pour se manifester. La

destruction auto-immune des cellules β a une prédisposition génétique mais est aussi liée à l'environnement ; cependant, les facteurs en cause sont encore mal définis (Daneman, 2006).

La présentation clinique des patients atteints de diabète de type 1 au moment du diagnostic peut être très variable, allant de l'absence de symptômes (découverte d'une hyperglycémie peu importante) jusqu'à la survenue d'une acidocétose sévère, en passant par les symptômes les plus habituels, la polyurie, la polydipsie et la perte pondérale (Daneman, 2006).

Les patients atteints de diabète de type 1 peuvent aussi être affectés par d'autres maladies auto-immunes, telles que la thyroïdite d'Hashimoto, la maladie de Basedow, la maladie d'Addison, le vitiligo, l'alopecie, la maladie cœliaque, l'hépatite auto-immune, la myasthénie grave, la ménopause précoce et l'anémie pernicieuse (Barker et al., 2005 ; Skovbjerg et al., 2005).

Diabète insulino-dépendant idiopathique

Cette forme de diabète est très proche cliniquement du diabète de type 1 mais sans évidence d'auto-immunité. Bien que dans ce type de diabète l'hérédité soit très importante, il n'y a pas d'association avec le complexe HLA. L'étiologie reste inconnue (Abiru et al., 2002 ; American Diabetes Association, 2006).

DIABÈTE DE TYPE 2

Cette forme de diabète, auparavant nommée diabète non insulino-dépendant, compte pour 90 % à 95 % de tous les diabètes. Les patients atteints de diabète de type 2 sont caractérisés par une résistance à l'action de l'insuline relativement importante, associée à une déficience de sécrétion (Stumvoll et al., 2005). La génétique du diabète de type 2 est encore mal connue. Néanmoins, il est probable que de multiples gènes de prédisposition soient en cause (Stumvoll et al., 2005).

La plupart des patients diabétiques de type 2 sont obèses et, par conséquent, résistants à l'insuline ; néanmoins, une augmentation du périmètre abdominal, indépendamment de l'indice de masse corporelle, est encore plus fortement associée à la résistance à l'insuline. Avant que le diabète ne survienne, la résistance à l'insuline est associée à une phase compensatoire des cellules β qui produisent plus d'insuline ; la glycémie s'élève lorsque la cellule β ne peut plus exercer cette compensation (Carpenter et Coustan, 1982 ; Weyer et al., 1999).

Le diabète de type 2 est souvent diagnostiqué après plusieurs années d'évolution car l'hyperglycémie se développe de manière insidieuse, progressive, n'entraînant souvent aucun symptôme. C'est donc fréquemment à l'occasion d'un dépistage que le diagnostic est posé ; il peut aussi être diagnostiqué à l'occasion de symptômes typiques, tels que polyurie, polydipsie et perte de poids.

AUTRES FORMES DE DIABÈTE

Il existe de nombreuses autres formes de diabète dont la résultante commune est l'hyperglycémie (Stumvoll et al., 2005). Seuls quelques exemples sont mentionnés ici.

Anomalies génétiques dans l'action de l'insuline

Les formes de diabète résultant d'anomalies génétiques de l'action de l'insuline sont rares. Les formes associées à une mutation du récepteur de l'insuline peuvent se manifester par une légère

hyperglycémie mais aussi par un diabète sévère. D'autres caractéristiques peuvent accompagner ce type de diabète, notamment un acanthosis nigricans, des ovaires polykystiques et, parfois, des anomalies faciales (lépréchaunisme).

Anomalies génétiques au niveau de la cellule β

Plusieurs formes de diabète sont associées à des anomalies monogéniques de gènes importants pour la fonction de la cellule β . Ces types de diabète — dénommés *Maturity Onset Diabetes of the Young (MODY)* — sont caractérisés par une sécrétion insuffisante d'insuline sans résistance à l'insuline et se transmettent de manière dominante autosomale. Au moins six gènes ont été impliqués. Selon le gène en cause, l'hyperglycémie est plus ou moins importante mais survient en général avant l'âge de vingt-cinq ans.

Des mutations ponctuelles dans le génome mitochondrial ont été associées à un diabète sucré et à une surdité. La mutation la plus fréquente est retrouvée en position 3243 du gène ARN de transfert leucine (ARN^t^{Leu}). La même mutation se retrouve dans le syndrome MELAS (*Myopathy, Encephalopathy, Lactic Acidosis and Stroke-like episodes*).

Autres anomalies génétiques

De nombreux syndromes génétiques sont accompagnés d'une augmentation de l'incidence de diabète sucré, comme par exemple le syndrome de Down, le syndrome de Klinefelter, le syndrome de Turner et le syndrome de Wolfram.

Autres affections associées au diabète

Outre ces formes génétiques de diabète, de nombreuses autres pathologies peuvent être associées à une hyperglycémie, notamment les maladies du pancréas exocrine, telles que les pancréatites et la mucoviscidose. De même, des endocrinopathies telles que l'acromégalie, le syndrome de Cushing, le syndrome de Conn, l'hyperthyroïdie, le glucagonome et le somatostatine, ainsi que des maladies infiltratives comme l'hémochromatose peuvent aussi être associées à l'hyperglycémie.

Diabète médicamenteux

Enfin, certains médicaments peuvent soit diminuer la sécrétion d'insuline, soit augmenter la résistance à l'insuline, soit encore affecter les deux. La pentamidine et l'interféron α ont été associés à des diabètes insulino-prives, tandis que les glucocorticoïdes, l'acide nicotinique, les diurétiques thiazidiques et les bêtabloquants ont été associés à une résistance à l'insuline ou à des formes mixtes.

DIABÈTE GESTATIONNEL

Le diabète gestationnel est une forme de diabète retrouvé spécifiquement durant la grossesse. Cette forme de diabète complique 4 % à 5 % de la totalité des grossesses selon les populations étudiées. L'hyperglycémie peut parfois précéder la grossesse ou perdurer après la grossesse ; il s'agit là d'un diabète de type 2 aggravé par la grossesse (Stumvoll et al., 2005).

DIAGNOSTIC

Le diagnostic de diabète sucré est posé sur la base de trois critères (tableau 13-II) :

– une glycémie à n'importe quel moment de la journée égale ou supérieure à 11,1 mmol . l⁻¹ [200 mg . dl⁻¹] avec ou sans symptôme

Tableau 13-II
Diagnostic.

| | Glycémie (plasma veineux) | |
|-------------------------------|---|--|
| | À jeun | Deux heures après charge en glucose |
| Diabète | glycémie ≥ 7 mmol . l ⁻¹ [glycémie ≥ 126 mg . dl ⁻¹] | glycémie $\geq 11,1$ mmol . l ⁻¹ [glycémie ≥ 200 mg . dl ⁻¹] |
| Intolérance au glucose | glycémie < 7 mmol . l ⁻¹ [glycémie < 126 mg . dl ⁻¹] | 7,8 mmol . l ⁻¹ \leq glycémie $< 11,1$ mmol . l ⁻¹ [140 mg . dl ⁻¹ \leq glycémie < 200 mg . dl ⁻¹] |
| Intolérance au glucose à jeun | 5,6 mmol . l ⁻¹ \leq glycémie < 7 mmol . l ⁻¹ [100 mg . dl ⁻¹ \leq glycémie < 126 mg . dl ⁻¹] | glycémie $< 7,8$ mmol . l ⁻¹ [glycémie < 140 mg . dl ⁻¹] |

mes de diabète (polyurie, polydipsie ou perte pondérale sans explication) ;

- une glycémie à jeun supérieure ou égale à 7 mmol . l⁻¹ [126 mg . dl⁻¹] ; la période de jeûne est définie comme l'absence de prise calorique pendant au moins huit heures ;

- une glycémie supérieure ou égale à 11,1 mmol . l⁻¹ [200 mg . dl⁻¹] deux heures après l'ingestion de 75 g de glucose lors d'un test de tolérance au glucose.

Le plus fréquemment, le diagnostic de diabète sucré n'est pas posé lors d'un test de tolérance au glucose mais sur la mesure d'une glycémie postprandiale deux heures après un repas relativement important. La glycémie postprandiale augmente la sensibilité du diagnostic par rapport à la glycémie à jeun (Stumvoll *et al.*, 2005).

INTOLÉRANCE AU GLUCOSE ET INTOLÉRANCE AU GLUCOSE À JEUN

Il existe un groupe de personnes qui ne remplit pas les critères de diabète sucré et qui néanmoins présente des glycémies trop hautes pour être considérées comme normales. Ce groupe peut être qualifié de prédiabétique, ce qui indique un risque élevé de développer un diabète dans le futur. L'intolérance au glucose est définie comme une glycémie égale ou supérieure à 5,6 mmol . l⁻¹ [100 mg . dl⁻¹] mais inférieure à 7 mmol . l⁻¹ [126 mg . dl⁻¹], ou une glycémie deux heures après un test de tolérance au glucose égale ou supérieure à 7,8 mmol . l⁻¹ [140 mg . dl⁻¹] mais inférieure à 11,1 mmol . l⁻¹ [200 mg . dl⁻¹] (tableau 13-II) (Stumvoll *et al.*, 2005).

Les patients affectés par une intolérance au glucose n'ont pas une maladie en soi mais un facteur de risque pour la survenue d'un diabète dans le futur ainsi que pour la survenue de problèmes cardiovasculaires. En outre, l'intolérance au glucose est associée au syndrome métabolique qui comprend l'obésité — particulièrement l'obésité abdominale —, une dyslipidémie avec une augmentation des triglycérides et un abaissement du HDL-cholestérol, et une hypertension artérielle.

DIAGNOSTIC DU DIABÈTE GESTATIONNEL

Les critères diagnostiques du diabète gestationnel sont ceux proposés par Carpenter et Coustan (Carpenter et Coustan, 1982). Puisque seulement 4 % à 5 % des femmes ont un diabète gestationnel durant leur grossesse, il n'est probablement pas justifié de dépister l'ensemble des patientes. Les caractéristiques suivantes définissent

un groupe de femmes à bas risque : celles qui ont moins de vingt-cinq ans, un poids normal, pas d'histoire familiale de diabète, pas d'antécédents d'anomalie de la glycémie ou de problèmes obstétricaux et qui ne font pas partie d'une ethnie avec une haute prévalence de diabète, telles que les femmes hispaniques, asiatiques et africaines. À l'inverse, les femmes présentant des facteurs de risque à la survenue d'un diabète gestationnel, tels que l'obésité, des antécédents de diabète gestationnel, une glycosurie, une ethnie à risque ou une histoire familiale positive de diabète, devraient être testées pour une glycémie. Si la glycémie est normale au début de la grossesse, un nouveau test devrait être effectué entre les semaines 24 et 28. Une glycémie à jeun égale ou supérieure à 7 mmol . l⁻¹ [126 mg . dl⁻¹] et/ou une glycémie diurne égale ou supérieure à 11,1 mmol . l⁻¹ [200 mg . dl⁻¹] remplissent les critères de diabète. La confirmation de ces valeurs glycémiques est suffisante pour ne pas avoir recours à des tests de surcharge en glucose. Si, en revanche, le degré d'hyperglycémie est moindre, un test de tolérance au glucose est requis (tableau 13-III).

Tableau 13-III
Diagnostic du diabète gestationnel. Critères diagnostiques après un test de tolérance au glucose de 75 g ou 100 g.

| | Glycémie (plasma veineux) | |
|----------------------------|--|--|
| | À jeun | 1 h |
| Test de tolérance de 100 g | 5,3 mmol . l ⁻¹ [95 mg . dl ⁻¹] | 10 mmol . l ⁻¹ [180 mg . dl ⁻¹] |
| | | 8,6 mmol . l ⁻¹ [155 mg . dl ⁻¹] |
| | | 7,8 mmol . l ⁻¹ [140 mg . dl ⁻¹] |
| Test de tolérance de 75 g | 5,3 mmol . l ⁻¹ [95 mg . dl ⁻¹] | 10,0 mmol . l ⁻¹ [180 mg . dl ⁻¹] |
| | | 8,6 mmol . l ⁻¹ [155 mg . dl ⁻¹] |

DÉPISTAGE DU DIABÈTE

Le dépistage du diabète doit être considéré chez les personnes de plus de quarante-cinq ans, particulièrement chez celles dont l'indice de masse corporelle est égal ou supérieur à 25 kg/m². Néanmoins, le dépistage devrait aussi être considéré pour les personnes de moins de quarante-cinq ans présentant un surpoids ou un autre facteur de risque pour le diabète. Ce dépistage devrait être répété

environ tous les ans à tous les deux ans. Au vu du coût, de la difficulté à effectuer le test et de la mauvaise reproductibilité, le test de tolérance au glucose est peu utilisé. Le dépistage consiste le plus souvent en une mesure de la glycémie à jeun ou de la glycémie effectuée à n'importe quel moment de la journée. Il est à relever que la glycémie postprandiale constitue un test plus sensible pour le diagnostic de diabète que la glycémie à jeun. Le dosage de l'hémoglobine glyquée HbA1c pour le dépistage est à déconseiller, car peu sensible (Weyer et al., 1999 ; US Preventive Services Task Force, 2003).

PRÉVENTION DU DIABÈTE DE TYPE 2

Durant les dix dernières années, plusieurs études ont démontré le succès de certaines adaptations du style de vie sur la prévention du diabète de type 2.

Une étude finlandaise a randomisé des patients obèses avec intolérance au glucose dans un groupe contrôle qui recevait des instructions minimales sur le régime et l'exercice ou dans un groupe de traitement intensif et individualisé sur la réduction du poids, la prise alimentaire et l'exercice physique. Après un suivi de 3,2 ans, la réduction relative de l'incidence de nouveaux diabètes dans le groupe d'intervention intensive comparé au groupe contrôle était de 58 % (Tuomilehto et al., 2001).

Une autre étude effectuée aux États-Unis, le programme de prévention du diabète, a enrôlé des patients relativement similaires dans trois groupes d'intervention différents : un groupe qui recevait des conseils alimentaires et d'activité physique intensive individualisée, un autre groupe qui recevait de la metformine et un groupe placebo. Après un suivi moyen de 2,8 ans, la réduction de la progression vers le diabète était de 58 % pour le groupe « adaptation du style de vie » et 31 % pour le groupe « metformine » par rapport au groupe contrôle (Knowler et al., 2002).

Une étude chinoise dont le suivi était d'environ six ans, incluant le même type de patients, a démontré également un bénéfice sur la prévention du diabète d'environ 40 % lorsque les habitudes de vie étaient modifiées (Pan et al., 1997).

Ces études démontrent que, même si le changement des habitudes alimentaires et de l'activité physique est difficile, il est néanmoins possible et peut s'accompagner d'une diminution de la survenue de diabète chez les patients obèses.

PRISE EN CHARGE DU PATIENT DIABÉTIQUE

La prise en charge du patient diabétique implique une équipe multidisciplinaire qui comprend le médecin généraliste, parfois le diabétologue, l'ophtalmologue, le neurologue, le cardiologue, le néphrologue ou l'orthopédiste mais aussi des infirmiers(ères) spécialisé(e)s, le/la diététicien(ne) et le/la pédicure podologue.

Le but de la prise en charge du patient est non seulement d'obtenir un bon contrôle métabolique mais aussi d'apporter une attention particulière sur les autres facteurs de risque cardiovasculaire. En effet, la prise en charge vise à prévenir les complications aiguës du diabète telles que la décompensation hyperosmolaire ou l'acidocétose, mais aussi les complications chroniques, tant celles qui touchent les petits vaisseaux conduisant à la rétinopathie, la néphropathie et la neuropathie, que celles qui touchent les gros vaisseaux comme les complications cardiovasculaires. Les recommandations de prise en charge sont résumées dans le tableau 13-IV (Weyer et al., 1999).

Tableau 13-IV
Prise en charge du diabète.

| | |
|----------|--|
| Anamnèse | Durée du diabète et symptômes Contrôle (glycémies, HbA1c) Complications aiguës et chroniques Facteurs de risque cardiovasculaire Anamnèse alimentaire et poids Activité physique Traitement Comorbidités (particulièrement hypertension artérielle et dyslipidémie) Problèmes psychologiques et psychiatriques Problèmes sociaux, professionnels et économiques |
| Clinique | Signes vitaux, y compris tension artérielle, debout, couché Poids, circonférence abdominale, peau Fond d'œil Cœur et artères périphériques Cavité orale, thyroïde Examen neurologique Pieds (lésions, déformations) |
| Biologie | HbA1c tous les 3-4 mois Profil lipidique (cholestérol total, HDL-cholestérol, triglycérides) tous les ans Urée, créatinine et microalbuminurie tous les ans Tests hépatiques, TSH |

CONTRÔLE GLYCÉMIQUE

De nombreuses études ont maintenant démontré le bénéfice d'un bon contrôle glycémique sur la survenue et la progression des complications chroniques, aussi bien micro- que macroangiopathiques (*The Diabetes Control and Complications Trial Research Group*, 1993 ; *UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group*, 1998a, 1998b ; Selvin et al., 2004). L'autocontrôle glycémique est une composante essentielle de la prise en charge du patient et du succès du traitement, particulièrement chez ceux traités par l'insuline.

L'hémoglobine glyquée HbA1c reflète la glycémie moyenne sur les deux à trois mois qui précèdent la mesure et devrait par conséquent être effectuée trois à quatre fois par an. Le contrôle glycémique est ainsi le mieux évalué par la combinaison des autocontrôles glycémiques du patient et des valeurs d'hémoglobine glyquée.

De manière analogue au contrôle glycémique, la prise en charge des autres facteurs de risque cardiovasculaire nécessite des contrôles réguliers, notamment la tension artérielle et le profil lipidique (cholestérol total, HDL-cholestérol et triglycérides) (tableau 13-V).

TRAITEMENT

Le traitement du diabète implique une prise en charge qui associe des traitements médicamenteux et nutritionnels à des recommandations sur le style de vie.

Régime alimentaire

Chaque patient diabétique devrait recevoir des conseils diététiques individualisés pour promouvoir des buts thérapeutiques aussi bien sur le contrôle glycémique que la tension artérielle et les lipides. La

Tableau 13-V
Objectifs thérapeutiques.

| | | | |
|-----------------------------|----------------------------|------------------------------|------------------------------|
| Contrôle glycémique | HbA1c | < 7 % | |
| | Glycémie à jeun | < 7 mmol . l ⁻¹ | [120 mg . dl ⁻¹] |
| | Glycémie 2 h postprandiale | < 10 mmol . l ⁻¹ | [180 mg . dl ⁻¹] |
| Tension artérielle humérale | < 130/80 mmHg | | |
| Lipides | Cholestérol total | < 5 mmol . l ⁻¹ | [200 mg . dl ⁻¹] |
| | LDL-cholestérol | < 2,6 mmol . l ⁻¹ | [100 mg . dl ⁻¹] |
| | HDL-cholestérol | > 1,0 mmol . l ⁻¹ | [40 mg . dl ⁻¹] |
| | Triglycérides | < 1,7 mmol . l ⁻¹ | [155 mg . dl ⁻¹] |

glycémie est influencée par la quantité et le type de glucides alimentaires. La prise en compte de la quantité totale des glucides reste une des pierres angulaires du traitement du diabète, particulièrement pour les patients traités à l'insuline. Les régimes pauvres en glucides (moins de 130 g par jour) ne sont pas recommandés dans la prise en charge du diabète. En outre, la quantité d'acides gras saturés et d'acides gras *trans* devrait être limitée. Un autre aspect important de la prise en charge alimentaire est de maintenir un poids adéquat avec pour but d'obtenir un indice de masse corporelle entre 20 et 25 kg/m². Ceci ne peut être atteint qu'avec une limitation de la prise calorique et une activité physique régulière. L'activité physique devrait être de trente à quarante-cinq minutes par jour, modérée. Au-delà de la prise en compte des glucides et du maintien d'un poids adéquat, le régime alimentaire est similaire à celui qui est conseillé pour la population normale (Franz *et al.*, 2002 ; Sheard *et al.*, 2004).

Outre les mesures d'hygiène générale liées à l'alimentation et à l'activité physique qui restent un des piliers du traitement du diabète, il existe différents traitements pharmacologiques que nous allons revoir ici.

Tableau 13-VI
Caractéristiques des insulines.

| Insulines | Caractéristiques | | | | |
|---------------------------|-------------------------|------------|----------------|---------------|--------------|
| | Solution | Action | | | |
| | | Début | Pic | Durée | |
| Action rapide | <i>Rapide</i> | Claire | 30-45 minutes | 2-5 heures | 6-8 heures |
| Action ultrarapide | <i>Lispro</i> | Claire | 5-10 minutes | 30-90 minutes | 3-4 heures |
| | <i>Insuline asparte</i> | Claire | 5-10 minutes | 30-90 minutes | 3-4 heures |
| | <i>Glulisine</i> | Claire | 5-10 minutes | 30-90 minutes | 3-4 heures |
| Action intermédiaire | <i>NPH</i> | Suspension | 1-2 heures | 5-8 heures | 10-16 heures |
| | <i>Lente</i> | Suspension | 1-2 heures | 6-10 heures | 10-18 heures |
| Action longue, ultralente | <i>Detemir</i> | Claire | 45-90 minutes | 6-10 heures | 14-20 heures |
| | <i>Glargine</i> | Claire | 60-120 minutes | 6-12 heures | 18-22 heures |

Insuline

L'insuline est le seul traitement médicamenteux envisageable pour les patients diabétiques de type 1 (Daneman, 2006). Le traitement standard actuel consiste soit en de multiples injections quotidiennes soit en la pompe à insuline. Le schéma d'injections multiples consiste en une à deux injections d'insuline basale, selon la durée d'action de l'insuline, et de trois injections d'insuline rapide avant chaque repas. Les différentes préparations d'insuline sont mentionnées dans le tableau 13-VI. Il est à noter que les nouveaux analogues de l'insuline, aussi bien de l'insuline basale que de l'insuline rapide, ont favorisé l'aspect pratique de la prise en charge du diabète, diminué la fréquence des hypoglycémies et légèrement amélioré le contrôle métabolique d'environ 0,5 % d'hémoglobine glyquée (Owens *et al.*, 2001 ; Plank *et al.*, 2005).

Dans le traitement du diabète de type 2, l'utilisation de l'insuline se fait communément par injection vespérale en combinaison avec le traitement oral lorsque celui-ci est insuffisant ; en cas d'échec, une injection d'insuline mixte (rapide et basale) le soir peut s'avérer suffisante avant de recourir à deux injections d'insuline mixte par jour ou au schéma d'injections multiples d'insuline.

Les complications du traitement à l'insuline sont principalement l'hypoglycémie, qui est l'obstacle majeur à un contrôle glycémique adéquat et la prise de poids. Les causes d'hypoglycémie sont principalement un apport en glucides insuffisant, un excès d'insuline et une activité physique importante. La prévention des hypoglycémies nécessite des contrôles glycémiques réguliers et une adéquation entre les doses d'insuline, l'apport en glucides et le niveau d'activité physique. La prise pondérale est une des complications fréquentes du traitement par l'insuline ; elle résulte d'une diminution de la perte calorique par les urines par un meilleur contrôle glycémique, par un apport calorique augmenté lors d'hypoglycémies fréquentes et, probablement, par d'autres mécanismes encore mal caractérisés.

Traitement oral du diabète de type 2

Lorsque le régime alimentaire et l'activité physique ne suffisent pas pour obtenir un contrôle métabolique adéquat chez les patients diabétiques de type 2, les antidiabétiques oraux doivent alors être envisagés (Stumvoll *et al.*, 2005) (tableau 13-VII). Comme le montre le tableau 13-VIII, la metformine est le traitement de choix chez la plupart des patients diabétiques de type 2 en première intention.

Tableau 13-VII
Traitement oral du diabète.

| Substances | | Métabolisme | Élimination | Dose |
|--|---------------|------------------|----------------------------|--------------------------|
| Biguanides | Metformine | – | Rénale | 500-1 000 mg, 2-3 ×/jour |
| Sulfonylurées | Glimepiride | Hépatique * | Rénale 60 %, biliaire 40 % | 1-6 mg, 1 ×/jour |
| | Gliclazide | Hépatique | Rénale 70 %, biliaire 30 % | 40-120 mg, 1-2 ×/jour |
| | Glibenclamide | Hépatique ** | Rénale 50 %, biliaire 50 % | 1,25-10 mg, 1-2 ×/jour |
| | Glipizide | Hépatique | Rénale 80 %, biliaire 20 % | 2,5-20 mg, 1-2 ×/jour |
| Glinides | Repaglinide | Hépatique | Rénale 10 %, biliaire 90 % | 0,5-2 mg, 3 ×/jour |
| | Nateglinide | Hépatique (80 %) | Rénale | 30-120 mg, 3 ×/jour |
| Glitazones | Rosiglitazone | Hépatique | Rénale | 2-4 mg, 1-2 ×/jour |
| | Pioglitazone | Hépatique | Rénale | 15-45 mg, 1 ×/jour |
| Inhibiteurs des α -glucosidases | Acarbose | – | Intestinale, rénale | 25-100 mg, 3 ×/jour |
| | Miglitol | – | Rénale | 25-100 mg, 3 ×/jour |

* Métabolites particulièrement actifs.

** Métabolites actifs.

Tableau 13-VIII
Traitement du diabète de type 2.

| | |
|--|--|
| Régime alimentaire | |
| Activité physique | |
| Contrôle du poids | |
| Contrôle des facteurs de risque cardiovasculaire | |
| Si HbA1c > 7 % | |
| Patients obèses | 1. Metformine |
| | 2. Ajouter : Sulfonylurée ou glinide ou glitazone |
| | 3. Ajouter : Trithérapie orale ou insuline |
| Patients minces | 1. Sulfonylurée ou glinide |
| | 2. Metformine |
| | 3. Insuline |

La metformine est un antidiabétique oral efficace qui a comme action principale de diminuer la production hépatique de glucose. Son action est indépendante du pancréas et, outre son action sur le foie, elle diminue légèrement la résistance à l'insuline, les marqueurs inflammatoires et améliore la fonction vasculaire. Ses avantages sont multiples puisque la metformine est relativement bon marché, relativement bien connue depuis plus de cinquante ans, a un effet bénéfique sur la morbidité cardiovasculaire et ne s'accompagne pas, contrairement à la plupart des antidiabétiques oraux, d'une prise de poids.

Néanmoins, la metformine engendre des effets secondaires, particulièrement en début de traitement, d'ordre gastro-intestinal, tels que flatulences, distension abdominale, douleurs abdominales, diarrhées, ténésme et goût métallique. Ces effets secondaires sont surtout marqués pendant les deux ou trois premières semaines de traitement. Un autre effet secondaire redouté est l'acidose lactique qui survient essentiellement lorsque la fonction rénale est altérée (clairance à la créatinine inférieure à 30 ml par minute), particuliè-

rement lorsque des facteurs additionnels engendrent une décompensation aiguë d'une insuffisance rénale modérée, tels que des diarrhées prolongées, l'injection d'un produit de contraste ou l'administration d'anti-inflammatoires non stéroïdiens.

Les sulfonylurées stimulent la sécrétion d'insuline en interagissant avec le canal potassique ATP-dépendant, ce qui résulte en leur fermeture. Cette fermeture dépolarise la cellule et mène à une sécrétion d'insuline. Ces substances sont utilisées en première intention chez les patients diabétiques de type 2 non obèses et en complément avec la metformine lorsque celle-ci ne suffit plus à équilibrer le diabète chez le patient obèse. Leur efficacité est similaire à celle de la metformine. L'effet secondaire des sulfonylurées est l'hypoglycémie, qui survient particulièrement chez les patients dont l'apport calorique est erratique, les patients âgés et ceux dont la fonction rénale est altérée.

Une nouvelle classe de substances, les glinides, comprenant le nateglinide et le repaglinide, agit de manière similaire aux sulfonylurées en se liant au canal potassique ATP-dépendant. Ces substances sont en moyenne moins efficaces que les sulfonylurées ; en outre, leur durée d'action est courte et, par conséquent, elles doivent être prises avant chaque repas contenant des glucides. Les effets secondaires sont similaires à ceux des sulfonylurées.

Il a été démontré que les inhibiteurs de l' α -glucosidase, tels que l'acarbose, réduisent les excursions glycémiques postprandiales, mais leur efficacité est moindre que celle de la metformine et des sulfonylurées et ils engendrent des effets secondaires gastro-intestinaux.

Les thiazolidinediones sont des ligands des récepteurs PPAR- γ surtout présents dans le tissu adipeux. Ils améliorent non seulement le contrôle métabolique du diabète mais aussi la dyslipidémie, notamment en baissant les triglycérides, les marqueurs inflammatoires et la fonction vasculaire. Globalement, les thiazolidinediones diminuent la résistance à l'insuline en redistribuant les triglycérides du tissu adipeux des sites viscéraux en direction des sites sous-cutanés. En outre, ces substances diminuent le TNF α et l'interleukine 6, des marqueurs pro-inflammatoires qui sont en partie responsables de la résistance à l'insuline, et augmentent les concentrations d'adiponectine qui, elle, diminue la résistance à l'insuline. Ces actions multiples des thiazolidinediones sont probablement responsables de l'effet retrouvé au niveau du contrôle métabolique. Leur efficacité est similaire à la metformine et aux sulfonylurées. Les

problèmes principaux des thiazolidinediones sont la prise de poids, qui semble être couplée aux effets métaboliques, et la rétention hydrosaline qui peut mener à des œdèmes périphériques chez environ 5 % des patients traités et, parfois, à l'insuffisance cardiaque. Les deux thiazolidinediones actuellement disponibles sont la rosiglitazone et la pioglitazone.

Un nouveau traitement a été récemment introduit, fondé sur le concept des incrétines, hormones synthétisées par le tube digestif qui stimulent la sécrétion d'insuline. L'une de ces incrétines, le *glucagon-like peptide 1* (GLP-1), non seulement augmente la sécrétion d'insuline mais a aussi des effets trophiques positifs sur les cellules β et inhibe la sécrétion de glucagon. Néanmoins le GLP-1 est immédiatement inactivé par une enzyme, la dipeptidylpeptidase 4 (DPP4), et, par conséquent, ne peut pas être directement utilisé en thérapeutique. C'est pourquoi des inhibiteurs de la DPP4 et des analogues de la GLP-1 résistant à l'enzyme de dégradation ont été développés et arrivent maintenant en clinique pour le traitement du diabète de type 2.

Le traitement du diabète n'inclut actuellement plus seulement le contrôle de la glycémie mais aussi celui de la tension artérielle qui nécessite souvent l'utilisation de plusieurs antihypertenseurs, parmi lesquels les inhibiteurs du système rénine-angiotensine, et le traitement de la dyslipidémie que ce soit en prévention primaire ou secondaire. Une attitude agressive vis-à-vis de l'ensemble des facteurs de risque cardiovasculaire est seule capable d'amener une diminution importante des complications chroniques du diabète.

COMPLICATIONS CHRONIQUES DU DIABÈTE

Les complications chroniques liées au diabète peuvent être divisées en problèmes liés à l'atteinte microvasculaire et problèmes liés à l'atteinte macrovasculaire. Ces complications déterminent en grande partie l'augmentation de la morbidité et de la mortalité liée au diabète.

COMPLICATIONS MICROVASCULAIRES

Néphropathie diabétique

La néphropathie diabétique est la cause la plus commune d'insuffisance rénale terminale dans le monde occidental. Bien que dans le passé la proportion des patients évoluant vers l'insuffisance rénale terminale était estimée à 30 % à 40 %, le contrôle de la glycémie et de l'hypertension artérielle a permis de réduire ce pourcentage aux alentours de 8 % après trente ans.

On connaît plusieurs étapes dans la survenue de la néphropathie diabétique ; la phase la plus précoce se manifeste par une hyperfiltration glomérulaire puis par la présence d'une microalbuminurie (définie comme une excrétion d'albumine supérieure à 30 et inférieure à 300 mg par jour). La néphropathie diabétique se manifeste par une macroalbuminurie (supérieure à 300 mg par jour) ou protéinurie (supérieure à 500 mg par jour) et une diminution progressive de la fonction rénale. La présence d'une microalbuminurie est prédictive d'une progression de la néphropathie diabétique vers des stades plus avancés ; néanmoins, dans une certaine proportion, la microalbuminurie peut régresser, surtout chez les patients jeunes et lorsque le contrôle métabolique, celui des lipides et de la tension artérielle s'améliore. Le dépistage de la néphropathie diabétique par la microalbuminurie devrait donc se faire chez tous les patients. Un résultat positif devrait être confirmé et entraîner des mesures néphroprotectrices intensives. Il est à noter

que la microalbuminurie est aussi hautement prédictive de complications macroangiopathiques.

Rétinopathie diabétique

La rétinopathie diabétique est la cause la plus commune de cécité dans la population active du monde occidental avec une prévalence de rétinopathie proliférante cumulative d'environ 25 % des patients diabétiques de type 1. Comme pour la néphropathie, à laquelle elle est fortement associée, la rétinopathie diabétique progresse par différentes étapes, en commençant par des changements précoces non proliférants (la rétinopathie de fond) qui consiste en des microanévrismes et des hémorragies ; ces changements surviennent chez pratiquement l'ensemble des patients diabétiques de type 1 après une évolution de plus de vingt ans. La rétinopathie proliférante, avec le risque de décollement de rétine et d'hémorragies dans le corps vitré, ainsi que l'œdème maculaire sont les complications qui peuvent menacer la vue. Le dépistage de la rétinopathie diabétique devrait donc commencer tôt après le diagnostic de la maladie avec un suivi annuel (cf. *infra*, III – Rétinopathie diabétique, « Dépistage »).

La présence d'une rétinopathie diabétique nécessite une attitude plus agressive envers le traitement métabolique, le contrôle de la tension artérielle et des lipides.

Neuropathie diabétique

La neuropathie diabétique est un terme qui regroupe plusieurs catégories d'atteintes des nerfs qui peuvent être soit focales soit généralisées. Les neuropathies focales comprennent des neuropathies compressives, telles que le syndrome du tunnel carpien, des neuropathies ischémiques, les paralysies isolées de certains nerfs comme le III^e ou le VI^e nerf crânien et l'amyotrophie diabétique. Les neuropathies généralisées les plus communes sont la polyneuropathie sensitivomotrice qui, souvent, consiste initialement en une neuropathie périphérique mais qui affecte aussi fréquemment le système autonome, avec des problèmes cardiaques, gastriques (gastroparésie), vésicaux et une dysfonction érectile.

L'une des conséquences majeures de la neuropathie périphérique, particulièrement quand une insuffisance vasculaire périphérique est associée, est la survenue de lésions au niveau du pied qui peuvent conduire à l'amputation. Comme pour la néphropathie et la rétinopathie, le dépistage de la neuropathie est essentiel pour prévenir des complications plus importantes. Des soins appropriés au niveau des pieds sont primordiaux pour la prévention.

COMPLICATIONS MACROVASCULAIRES

Les complications cardiovasculaires sont responsables d'environ 70 % à 75 % de la mortalité des patients diabétiques. Le risque relatif de morbidité et mortalité cardiovasculaire chez le patient diabétique est trois à quatre fois plus élevé que chez le non-diabétique, quels que soient les autres facteurs de risque associés. Cette fréquence augmentée chez le patient diabétique touche l'ensemble des événements cardiovasculaires, aussi bien l'infarctus du myocarde que les accidents vasculaires cérébraux ou l'insuffisance artérielle périphérique.

La réduction du risque vasculaire ne comprend pas uniquement des adaptations importantes du style de vie visant le poids, le niveau d'activité physique et le tabagisme, mais aussi un excellent contrôle glycémique, de la tension artérielle et des lipides qui sont essentiels à la prévention des événements cardiovasculaires chez les patients diabétiques.

Il est à noter que, malgré la disponibilité de traitements plus efficaces que dans le passé, la morbidité et la mortalité des patients diabétiques sont toujours largement supérieures à celles des patients non diabétiques. Les buts thérapeutiques fixés sont souvent extrêmement difficiles à atteindre et, par conséquent, des efforts particuliers doivent être faits dans l'adéquation du traitement, l'observance thérapeutique, une meilleure prise en charge des problèmes psychosociaux mais surtout, dans le contexte actuel, vers une meilleure prévention de l'obésité et du diabète.

PRONOSTIC

Le pronostic du patient diabétique est essentiellement déterminé par la survenue de complications cardiovasculaires puisque celles-

ci déterminent la majorité des causes de mortalité. Actuellement, la survenue d'un diabète diminue l'espérance de vie d'environ six à dix ans selon le type de diabète (Pambianco *et al.*, 2006). L'espérance de vie a été considérablement améliorée par une meilleure prise en charge et des traitements plus efficaces au cours des trente dernières années. Néanmoins, l'amélioration n'est pas encore satisfaisante et les efforts d'intensification du traitement doivent être poursuivis. En outre, même si l'on observe une amélioration individuelle du pronostic, l'augmentation de la prévalence du diabète, secondaire en partie à l'augmentation de la prévalence de l'obésité, de la sédentarité ainsi qu'à l'allongement de la durée de vie, va mener à une augmentation considérable du nombre de patients diabétiques et, par conséquent, de l'importance du diabète en tant que problème de santé publique.

À RETENIR

- ✓ Le diabète sucré représente un ensemble de maladies métaboliques caractérisées par une élévation de la glycémie résultant d'un déficit, soit de la sécrétion d'insuline, soit de l'effet de l'insuline sur ses organes cibles ou d'une augmentation de la production hépatique de glucose.
- ✓ On distingue deux formes principales de diabète : le type 1, caractérisé par une déficience absolue en insuline, et le type 2, beaucoup plus fréquent, dont la cause est une combinaison d'anomalies qui associent la résistance à l'action de l'insuline à une compensation inadéquate de la sécrétion d'insuline.
- ✓ Parmi de nombreuses autres formes de diabète, on distingue les anomalies génétiques dans l'action de l'insuline et au niveau de la cellule β , le diabète gestationnel, certaines maladies du pancréas, certaines endocrinopathies et certaines formes liées à la prise des médicaments.
- ✓ Le dépistage du diabète consiste le plus souvent en une mesure de la glycémie à jeun ou de la glycémie effectuée à n'importe quel moment de la journée, surtout en postprandial. Son diagnostic repose sur des critères bien définis.
- ✓ La prise en charge du patient diabétique est multidisciplinaire et associe une adaptation du mode de vie, un régime alimentaire et des traitements médicamenteux visant au contrôle glycémique ainsi qu'à celui des autres facteurs de risque cardiovasculaire.
- ✓ Les complications chroniques liées au diabète peuvent être microvasculaires ou macrovasculaires. Le pronostic du patient diabétique est essentiellement déterminé par la survenue de complications cardiovasculaires.

BIBLIOGRAPHIE

- Abiru N., Kawasaki E. et Eguch K. (2002). Current knowledge of Japanese type 1 diabetic syndrome. *Diabetes Metab Res Rev*, 18 : 357-366.
- American Diabetes Association (2006). Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*, 29 Suppl 1 : S43-48.
- Barker J.M., Barriga K.J., Yu L. *et al.* (2004). Prediction of autoantibody positivity and progression to type 1 diabetes : Diabetes Autoimmunity Study in the Young (DAISY). *J Clin Endocrinol Metab*, 89 : 3896-3902.
- Barker J.M., Yu J., Yu L. *et al.* (2005). Autoantibody "subspecificity" in type 1 diabetes : risk for organ-specific autoimmunity clusters in distinct groups. *Diabetes Care*, 28 : 850-855.
- Carpenter M.W. et Coustan D.R. (1982). Criteria for screening tests for gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol*, 144 : 768-773.
- Daneman D. (2006). Type 1 diabetes. *Lancet*, 367 : 847-858.
- Devendra D., Liu E. et Eisenbarth G.S. (2004). Type 1 diabetes : recent developments. *Bmj*, 328 : 750-754.
- Franz M.J., Bantle J.P., Beebe C.A. *et al.* (2002). Evidence-based nutrition principles and recommendations for the treatment and prevention of diabetes and related complications. *Diabetes Care*, 25 : 148-198.
- Knowler W.C., Barrett-Connor E., Fowler S.E. *et al.* (2002). Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med*, 346 : 393-403.
- Lambert A.P., Gillespie K.M., Thomson G. *et al.* (2004). Absolute risk of childhood-onset type 1 diabetes defined by human leukocyte antigen class II genotype : a population-based study in the United Kingdom. *J Clin Endocrinol Metab*, 89 : 4037-4043.
- Owens D.R., Zinman B. et Bolli G.B. (2001). Insulins today and beyond. *Lancet*, 358 : 739-746.
- Pambianco G., Costacou T., Ellis D. *et al.* (2006). The 30-year natural history of type 1 diabetes complications : the Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study experience. *Diabetes*, 55 : 1463-1469.
- Pan X.R., Li G.W., Hu Y.H. *et al.* (1997). Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance. The Da Qing IGT and Diabetes Study. *Diabetes Care*, 20 : 537-544.
- Plank J., Siebenhofer A., Berghold A. *et al.* (2005). Systematic review and meta-analysis of short-acting insulin analogues in patients with diabetes mellitus. *Arch Intern Med*, 165 : 1337-1344.
- Selvin E., Marinopoulos S., Berkenblit G. *et al.* (2004). Meta-analysis : glycosylated hemoglobin and cardiovascular disease in diabetes mellitus. *Ann Intern Med*, 141 : 421-431.
- Sheard N.F., Clark N.G., Brand-Miller J.C. *et al.* (2004). Dietary carbohydrate (amount and type) in the prevention and management of diabetes : a statement by the american diabetes association. *Diabetes Care*, 27 : 2266-2271.
- Skovbjerg H., Tamow L., Locht H. *et al.* (2005). The prevalence of coeliac disease in adult Danish patients with type 1 diabetes with and without nephropathy. *Diabetologia*, 48 : 1416-1417.
- Stumvoll M., Goldstein B.J. et Van Haeften T.W. (2005). Type 2 diabetes : principles of pathogenesis and therapy. *Lancet*, 365 : 1333-1346.
- The Diabetes Control and Complications Trial Research Group (1993). The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*, 329 : 977-986.
- Tuomilehto J., Lindstrom J., Eriksson J.G. *et al.* (2001). Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med*, 344 : 1343-1350.
- U.S. Preventive Services Task Force (2003). Screening for type 2 diabetes mellitus in adults : recommendations and rationale. *Ann Intern Med*, 138 : 212-214.
- UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group (1998a). Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet*, 352 : 837-853.
- UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group (1998b). Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet*, 352 : 854-865.
- Weyer C., Bogardus C., Mott D.M. *et al.* (1999). The natural history of insulin secretory dysfunction and insulin resistance in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *J Clin Invest*, 104 : 787-794.

II – PHYSIOPATHOGÉNIE DE LA MICROANGIOPATHIE DIABÉTIQUE

ALTÉRATIONS BIOCHIMIQUES ET CELLULAIRES

H. P. Hammes

Tous les types de diabète ont tendance à développer une pathologie rétinienne spécifique. Les aspects typiques de la microangiopathie diabétique rétinienne — les anomalies du flux sanguin et l'augmentation de la perméabilité vasculaire — se retrouvent également au sein d'autres tissus microvasculaires, ce qui souligne le caractère général de la maladie diabétique. La progression de la pathologie systémique favorise d'une part les troubles irréversibles de la perméabilité vasculaire et, d'autre part, la perte cellulaire au niveau des capillaires rétinien (fig. 13-1). La lésion initiale est une perte de péricytes de la paroi capillaire. Par la suite, lorsque les cellules endothéliales disparaissent à leur tour, des capillaires acellulaires subsistent. Ces modifications vasculaires, bien que sans signification clinique aux stades les plus précoces de la maladie, sont représentatives de l'ischémie rétinienne. Ces liens entre hyperglycémie, modifications tissulaires et ischémie conduisent ensuite à la néovascularisation. La néovascularisation est induite par l'hypoxie tissulaire et repose sur des altérations biochimiques qui semblent intervenir, de manière indépendante et selon des priorités variables, dans les différents tissus cibles à risque de développer des complications diabétiques.

L'hyperglycémie chronique entraîne une rétinopathie et une microangiopathie spécifique à divers autres tissus, selon quatre voies biochimiques indépendantes (Brownlee, 1995 ; Lee et al., 1995 ; Kolm-Litty et al., 1998 ; Koya et King, 1998) :

– une activation de la voie des polyols (ou voie de l'aldose réductase) ;

- une augmentation de la formation de produits terminaux de la glycation avancée (AGE, *Advanced Glycosylation End products*) ;
- une activation des isoformes de la protéine kinase C (PKC) ;
- une activation de la voie des hexosamines.

Une voie biochimique récemment impliquée dans la pathogenèse serait liée à une augmentation de la production mitochondriale des radicaux libres de l'oxygène (ROS, *Reactive Oxygen Species*) (Nishikawa et al., 2000 ; Brownlee, 2001).

VOIES BIOCHIMIQUES MODIFIÉES PAR L'HYPERGLYCÉMIE CHRONIQUE

Voie de l'aldose réductase

L'enzyme cytosolique aldose réductase réduit le glucose en un polyol, le sorbitol. Le NADPH est le cofacteur de cette réaction ainsi que celui de la régénération du glutathion par l'enzyme glutathion réductase. Du fait de la faible affinité du glucose pour l'aldose réductase, cette voie ne contribue que faiblement au métabolisme du glucose dans des conditions de normoglycémie.

Cependant, lorsque de grandes quantités de glucose pénètrent dans la cellule lors d'épisodes d'hyperglycémie, le flux à travers la voie de l'aldose réductase devient plus important. Lors de la réduction d'un taux élevé de glucose en sorbitol, cette réaction consomme du NADPH comme cofacteur. Avec la diminution des taux de NADPH, un système de défense antioxydatif intracellulaire essentiel, le glutathion réduit, fait peu à peu défaut, ce qui augmente alors la sensibilité cellulaire au stress oxydatif.

La contribution relative de cette voie à la pathogenèse de la rétinopathie diabétique a été évaluée par l'utilisation d'agents pharmacologiques inhibiteurs. Contrairement à ce qui a été observé pour d'autres complications diabétiques, telles que la neuropathie, l'inhibition de l'aldose réductase n'a produit que des résultats contradictoires dans des modèles animaux (Engerman et Kern, 1993 ; Robison et al., 1995) et n'a donné aucun résultat lors d'études cliniques chez l'humain (*Sorbinil Retinopathy Trial Research Group*, 1990).

Néanmoins, l'utilisation de souris chez lesquelles l'activité aldose réductase avait été génétiquement supprimée (souris $AR^{-/-}$), a ouvert une nouvelle piste sur l'éventuelle contribution de ce système enzymatique dans le développement de la rétinopathie diabétique. L'enzyme a été identifiée dans des cellules neurogliales par marquage immuno-histochimique. Croisées avec les souris $AR^{-/-}$, les souris *db/db* — souris portant une mutation des récepteurs de la leptine, obèses et diabétiques — sont protégées contre une perte de péricytes et une activation astrogliale, contre un stress oxydatif et nitrosatif, et contre une augmentation de la perméabilité vasculaire (Cheung et al., 2005).

Activation de la protéine kinase C

Un excès de glucose intracellulaire peut entraîner l'activation de certains membres de la famille des protéines kinases (PKC) par le biais de la synthèse de novo d'un second messager dérivé des lipides, le diacylglycérol (DAG), produit par le dihydroxyacétone phosphate, un intermédiaire de la glycolyse, en suivant des étapes de réduction et d'acylation.

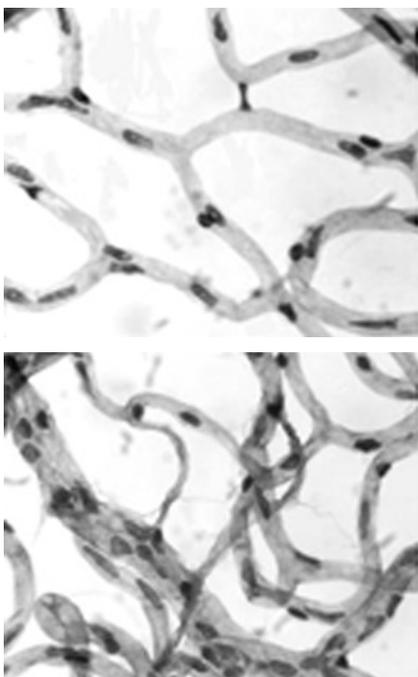


Fig. 13-1 – **Prélèvements rétiens.** a. Rat non diabétique. b. Rat diabétique. La durée du diabète est de six mois lorsque les yeux ont été prélevés. Coloration APS. La distribution des cellules endothéliales et des péricytes est régulière (a). Les capillaires acellulaires sont caractéristiques de la rétinopathie diabétique débutante (b). (Grandissement original : $\times 400$.)

Le DAG active en premier lieu les PKC β et PKC δ , mais également de manière spécifique, les PKC α et PKC ϵ de la rétine. L'activation de la PKC induit des modifications multiples dans l'expression de gènes, conduisant à une altération du flux sanguin et de la perméabilité vasculaire par l'intermédiaire de molécules vasoactives, telles que l'oxyde nitrique (NO), l'endothéline 1 (ET-1) et le facteur de croissance vasculaire endothélial (VEGF) (Koya et King, 1998).

Dans un modèle de rétinopathie proliférante induite par l'hypoxie, les souris porteuses d'une surexpression transgénique de la PKC β développent environ 2,5 fois plus de néovaisseaux rétinien par rapport aux souris de type sauvage, alors que les souris soumises à une délétion génétique de ce gène présentent moins de 50 % de proliférations néovasculaires que les souris de type sauvage (Suzuma et al., 2002).

En utilisant des inhibiteurs spécifiques de la PKC β par voie orale chez les rats hyperglycémiques, il a pu être démontré que l'activation de la PKC induite par l'hyperglycémie pouvait être inhibée de manière dose-dépendante, et qu'il s'ensuit un rétablissement du débit sanguin rétinien (Ishii et al., 1996). En outre, dans un modèle préclinique de néovascularisation rétinienne induite par laser chez le porc, la prolifération vasculaire a pu être réduite de 50 % environ.

Ainsi, la PKC pourrait être une cible thérapeutique possible chez les patients diabétiques présentant une rétinopathie (Danis et al., 1998). La ruboxistaurine, inhibiteur oral de la PKC, administrée chez des patients atteints d'une rétinopathie non proliférante, a permis de réduire la perte visuelle, de limiter la nécessité d'un traitement laser et la progression de l'œdème maculaire (PKC-DRS2 Study Group et al., 2006).

Augmentation de la production intracellulaire de produits terminaux de la glycation avancée

Les AGE ont été identifiés dans de nombreux tissus diabétiques, y compris la rétine. Au niveau de la rétine, des dépôts d'AGE ont été localisés dans des réseaux vasculaires et des cellules neurogliales, selon le type d'AGE recherché et la durée de la maladie (Hammes et al., 1991, 1999). Le concept biochimique initial proposait que les AGE résultaient de réactions non enzymatiques entre le glucose et les protéines extracellulaires. Cependant, la formation d'AGE à partir du glucose est beaucoup plus lente que leur formation intracellulaire à partir des précurseurs dicarbonylé dérivés du glucose. Il est probable qu'un taux élevé du glucose intracellulaire soit l'événement entraînant la formation à la fois intracellulaire et extracellulaire des AGE (Degenhardt et al., 1998).

Les AGE intracellulaires peuvent être produits par trois mécanismes indépendants (Thornalley, 1990 ; Wells-Knecht et al., 1995) :

- par auto-oxydation intracellulaire du glucose ;
- par décomposition de produits d'Amadori¹ en 3-déoxyglucosone ;
- par fragmentation du glycéraldéhyde-3-phosphate et du dihydroxyacétone phosphate en méthylglyoxal.

Un autre facteur résultant des réactions biochimiques dans les tissus diabétiques est le produit de glycoxydation N- ϵ -carboxyméthyl-lysine (CML), qui se forme par clivage oxydatif de la partie glucidique d'un produit d'Amadori (Fu et al., 1996).

Le CML, présent dans la rétine non diabétique, augmente dans les structures vasculaires et neurogliales de la rétine en cas de diabète. Les AGE de type 3-déoxyglucosone (3-DG) ne sont présents

que dans les structures vasculaires au début de la rétinopathie. Les CML et les AGE de type 3-DG sont tous deux retrouvés dans toute la rétine en cas de rétinopathie avancée chez l'homme (Hammes et al., 1999).

Le méthylglyoxal, en tant qu'AGE intracellulaire important, s'accumule en réponse à une surproduction de ROS mitochondriale. Ceci reflète une augmentation des taux de trioses-phosphate résultant de l'inhibition de la glycolyse au niveau du GAPDH (cf. *infra*).

Les AGE et leurs précurseurs intracellulaires influencent les tissus diabétiques cibles selon trois types d'interactions :

- modification du fonctionnement des protéines ;
- interaction avec les récepteurs cellulaires de plusieurs types de cellules, y compris les macrophages ;
- interférence avec des molécules de longue durée de vie de la matrice et des récepteurs matriciels.

Différents inhibiteurs d'AGE ont été utilisés au cours d'études menées sur les animaux et les humains. Ces travaux ont démontré des améliorations fonctionnelles et structurelles de certaines caractéristiques de la rétinopathie diabétique, telles que la perte de péricytes, la présence de microanévrismes et la persistance de capillaires acellulaires (Hammes et al., 1991 ; Kern et Engerman, 2001).

Activité de la poly(ADP-ribose) polymérase comme cause du dysfonctionnement endothélial

La production simultanée d'anions superoxyde (O₂⁻) et du NO réactif conduit à la formation de peroxydinitrite, stimulus puissant de la rupture de l'ADN simple brin. Le stress oxydatif induit dans le diabète augmente les lésions de l'ADN par une augmentation du taux de 8-hydroxyguanine et 8-hydroxyguanosine dans le plasma et dans les tissus de rats diabétiques. L'ADN simple brin active l'enzyme nucléaire poly(ADP-ribose) polymérase (PARP-1), qui fonctionne comme un détecteur des lésions de l'ADN et stimule la transduction de signaux inflammatoires (Garcia Soriano et al., 2001).

L'activation de la PARP-1 entraîne un épuisement de son substrat NAD⁺, un ralentissement du transport des électrons, avec une réduction concomitante d'ATP. Dans les cellules endothéliales exposées à des taux élevés de glucose, l'activation de la PARP-1 est impliquée à la fois dans l'induction des stress nitrosatif et oxydatif, et dans la surexpression de molécules d'adhésion et de l'inflammation (Piconi et al., 2004).

La poly(ADP)-ribosylation de la glycéraldéhyde-3-phosphate dés-hydrogénase (GAPDH) dépendant de la PARP-1 a été identifiée comme étant la cause de l'inhibition de la GAPDH induite par l'hyperglycémie dans les cellules endothéliales (Du et al., 2003). La poly(ADP)-ribosylation de la GAPDH et la diminution de son activité ont toutes deux été prévenues par la diminution de la production de superoxyde initialement induite par l'hyperglycémie, via la surexpression de la protéine 1 non couplée (UCP-1) et la superoxyde dismutase à manganèse (MnSOD). Tandis que l'activité de la PARP-1 dans les cellules endothéliales des vaisseaux de petit et de grand calibre est augmentée en cas de diabète, la protéine PARP-1 est surexprimée dans la rétine diabétique, principalement dans les cellules de Müller. L'expression ainsi que l'activité de la protéine PARP-1 sont normalisées par le PJ34 inhibiteur spécifique de la PARP-1. La protéine PARP-1 interagit avec les sous-unités p50 et p65 du facteur de transcription NF- κ B et affecte la survie des cellules endothéliales *in vitro* sans affecter celle des péricytes. *In vivo*, l'inhibition de l'activité de la PARP-1 et de la surexpression de la protéine protège les cellules endothéliales et les péricytes, évitant ainsi leur perte (Zheng et al., 2004).

1. Les produits d'Amadori résultent de la réaction non enzymatique du glucose avec les résidus aminés portés par les acides aminés, les protéines. Ils sont le résultat des premières étapes des réactions de Maillard en jeu dans la formation des AGE. L'hémoglobine HbA1c est un produit d'Amadori.

Voie des hexosamines

La voie des hexosamines est une voie alterne du métabolisme qui ne concerne que quelques pour cent du glucose entrant dans la cellule. Elle aboutit, à partir du fructose-6-phosphate, à l'UDP-N-acétylglucosamine (UDP-GlcNAc), substrat des réactions d'O-glycosylation de protéines et lipides. Les cibles de l'O-glycosylation, telles que le facteur de transcription Sp1, ont un impact majeur sur l'expression génétique (pour une revue : Akimoto et al. 2005).

L'accumulation du fructose-6-phosphate dans la cellule soumise à l'hyperglycémie chronique augmenterait le flux dans cette voie.

Le rôle des hexosamines dans la physiopathogénie du diabète a principalement été étudié sur les adipocytes, les cellules musculaires et les cellules mésangiales. Ces études ont en particulier montré que les perturbations induites sur cette voie par l'hyperglycémie sont corrélées à l'insulinorésistance (Vosseler et al., 2002).

Concernant la rétinopathie, il a été montré que l'excès de glucosamine diminue la prolifération des péricytes de rétine bovine *in vitro* (Masson et al., 2005). En outre, sur la lignée cellulaire R28 de cellules neuronales rétinienne, Nakamura et al. ont montré que la stimulation de la voie des hexosamines par l'hyperglycémie interfère avec le rôle neuroprotecteur de l'insuline (Nakamura et al., 2001).

Évidences supplémentaires en faveur d'un rôle du stress oxydatif dans la rétine

La pertinence *in vivo* du concept de l'augmentation de production de ROS pour la rétine, ainsi que pour la pathogénèse de la rétinopathie diabétique en général, peut être soutenue par l'évidence qu'il existe un stress oxydatif au niveau de la rétine diabétique. Compte tenu de la demi-vie extrêmement courte des ROS, leurs mesures directes au sein de la rétine s'avèrent difficiles. Cependant, des informations provenant de mesures indirectes, comme l'oxydation de composants cellulaires ou des indicateurs des modifications de constituants plasmatiques par les ROS, ont été rapportées.

L'un de ces indicateurs du stress oxydatif dans la rétine diabétique est le produit de glycoxydation CML. Comme mentionné plus haut, la formation de CML est augmentée lors de la fragmentation oxydative de portions glucidiques de produits d'Amadori. Cependant, le CML est également un produit de dégradation de la peroxydation lipidique. La présence de CML dans la rétine normale a été associée à la forte concentration de composants membranaires facilement oxydables de la couche des photorécepteurs ainsi qu'à la haute consommation d'oxygène moléculaire au sein de la rétine.

Dans la rétine normale, le CML se situe dans les cellules neurogliales et dans la couche des photorécepteurs. Dans le cas du diabète, le CML se trouve en premier dans les parties internes vascularisées de la rétine. Le CML est un ligand du récepteur des AGE, le RAGE. Ce récepteur est localisé au niveau des cellules de Müller et il est surexprimé dans la rétine diabétique (Soulis et al., 1997 ; Hammes et al., 1999). Le résultat de l'activation du RAGE est une augmentation du stress oxydatif par la production de ROS (Bierhaus et al., 1997 ; Kislinger et al., 1999). Par conséquent, un cercle vicieux se crée dans lequel à la fois le ligand et le récepteur conduisent à une formation perpétuelle de ROS au sein de la rétine.

Un autre candidat possible comme indicateur du stress oxydatif dans la rétine diabétique est l'hème oxygénase 1, HO-1 (aussi dénommée HSP32, protéine de stress 32), enzyme régulatrice dans la voie de dégradation de l'hème. L'augmentation du stress oxyda-

tif dans la rétine constitue le stimulus général pour l'induction de HO-1. Chez les rats diabétiques depuis six mois, HO-1 a été surexprimée selon une localisation propre aux cellules de Müller (Hammes et al., 1997).

En plus des anions superoxydes ainsi que d'autres radicaux libres hautement réactifs, comme les radicaux hydroxyle et le peroxyde d'hydrogène, il existe des produits oxydants puissants formés par la réaction de radicaux avec le NO, qui sont connus pour affecter la rétine diabétique. L'un d'entre eux est le peroxy-nitrite, résultant de la réaction du radical de l'anion peroxyde avec le NO, qui cause une nitration et une nitrosylation — situation dite de stress nitrosatif —, et qui réagit avec un ensemble de biomolécules comme l'ADN, les lipides et les protéines. Le stress nitrosatif est identifié dans la rétine diabétique grâce à la détection de nitrotyrosine par des méthodes immuno-histochimiques ou par ELISA. Les taux de nitrotyrosine sont augmentés d'environ 2,5 fois par rapport au groupe contrôle après onze mois d'évolution du diabète (Kowluru et Odenbach, 2004).

Récemment, la limitation de la surproduction mitochondriale de ROS a pu être obtenue de manière expérimentale par une surexpression de la MnSOD chez des souris transgéniques. Chez ces souris, la diminution du glutathion réduit et de la capacité antioxydante totale de la rétine a pu être prévenue, parallèlement à une limitation de la production de nitrotyrosine et de 8-hydroxy-2'-déoxyguanosine (8-OH-dG). Ces altérations constatées dans les prélèvements rétinien diabétiques se trouvaient améliorées de manière significative, soulignant que la MnSOD serait impliquée dans les mécanismes de protection de la rétine contre les dommages oxydatifs induits par le diabète (Kowluru et al., 2006).

Activité anormale de la transkétolase, cause de dysfonctionnement endothélial

Induite par l'hyperglycémie, l'inhibition de la GAPDH (cf. *supra*) entraîne l'accumulation des métabolites fructose-6-phosphate et glycéraldéhyde-3-phosphate, produits terminaux de la branche non oxydative de la voie des pentoses phosphates.

Dans cette voie des pentoses phosphates, la transkétolase, une enzyme thiamine-dépendante, transforme ces métabolites en pentose-5-phosphate et en érythrose-4-phosphate.

Comme les patients diabétiques possèdent une activité de la transkétolase érythrocytaire réduite, cette anomalie est considérée comme une cause de l'accumulation de trioses dans des conditions d'hyperglycémie. Par conséquent, un apport du cofacteur de la transkétolase, la benfotiamine, un dérivé de la thiamine liposoluble, mène à l'activation de la voie des pentoses phosphates et empêche ainsi l'activation d'autres voies impliquées dans les lésions vasculaires induite par l'hyperglycémie *in vitro* et *in vivo* (Hammes et al., 2003).

Le concept d'unification de Brownlee

Récemment, une théorie innovatrice a été proposée pour rendre compte de la microangiopathie induite par l'hyperglycémie. La prise en compte des interactions de processus pathobiochimiques apparemment sans lien entre eux a permis de dresser un concept unificateur (Nishikawa et al., 2000 ; Brownlee, 2001, 2005) (fig. 13-2).

Ce nouveau concept repose sur le fait que des cellules exposées à des taux élevés de glucose ambiant, comme les cellules endothéliales, suractivent la voie de la glycolyse et le cycle de Krebs. Ces processus génèrent des donneurs d'électrons qui entraînent une forte différence de potentiel électrochimique à travers la membrane interne des mitochondries, prolongeant le temps de demi-vie des

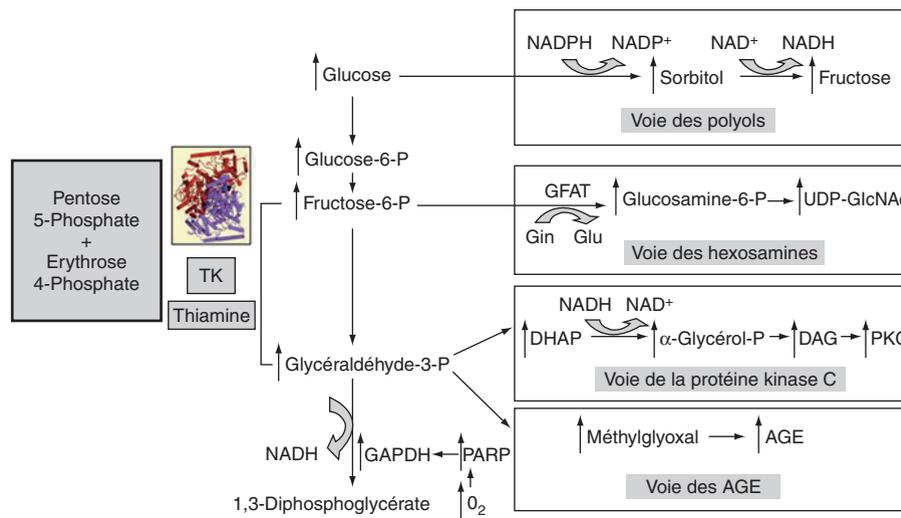


Fig. 13-2 – Mécanismes biochimiques des complications diabétiques. Le concept d'unification par Brownlee. Pour les détails, voir le texte.

médiateurs producteurs de superoxyde, comme le coenzyme Q. Une augmentation de la production de superoxyde par la chaîne de transport d'électrons mitochondriale en résulte.

Ce stress oxydatif induit une réduction majeure de l'activité du système enzymatique glycolytique de la glycéraldéhyde-3-phosphate déshydrogénase (GAPDH) — par poly(ADP)-ribosylation de la GAPDH dépendant de la PARP-1.

Outre le sorbitol — voie des polyols —, il y a alors accumulation en amont de métabolites tels que le fructose-6-phosphate et le glycéraldéhyde-3-phosphate.

La voie des hexosamines est favorisée par cette accumulation des trioses-phosphate. Le méthylglyoxal, médiateur important de la production des AGE, s'accumule aussi. Il en va de même pour la voie de la PKC, son amplificateur, le DAG, étant produit de façon accélérée par l'intermédiaire glycolytique dihydroxyacétone phosphate.

Parallèlement, la voie des pentoses phosphates n'est pas à même de compenser l'accumulation des intermédiaires glycolytiques à cause du défaut de fonctionnement de la transkétolase.

BIOLOGIE CELLULAIRE DE LA RÉTINOPATHIE DIABÉTIQUE

Péricytes et stabilité capillaire

L'étroite proximité des péricytes avec les cellules endothéliales, leur nombre élevé dans les capillaires rétiens — leur rapport est de presque 1:1 avec les cellules endothéliales —, la perte universelle des péricytes en réponse à une hyperglycémie ainsi que la régression vasculaire qui en découle indiquent que les péricytes jouent un rôle crucial dans la rétinopathie diabétique débutante.

Une meilleure connaissance des mécanismes moléculaires impliqués dans ces processus pourrait éventuellement aider au développement de stratégies préventives efficaces.

Malheureusement, l'état des connaissances est limité en ce qui concerne les molécules utilisées par les péricytes pour maintenir la stabilité des vaisseaux et comment ces molécules sont affectées dans la rétinopathie diabétique débutante. Afin d'améliorer la compré-

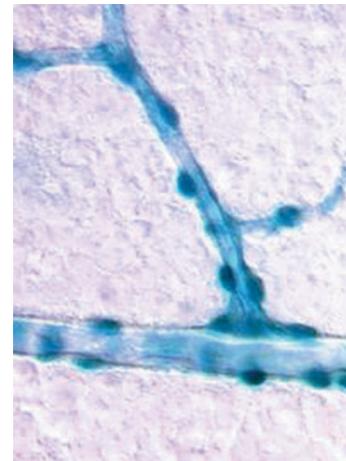


Fig. 13-3 – Coloration LacZ d'une rétine à plat de souris XlacZ. Noter la coloration sélective des péricytes. (agrandissement original : × 400.)

hension de la biologie des péricytes dans la rétine, l'identification des marqueurs spécifiques de ces cellules représente une étape importante.

Les marqueurs des péricytes, comme la desmine ou le protéoglycan NG2, se sont avérés utiles pour l'identification des péricytes. Un modèle de souris avec un gène rapporteur sous le contrôle d'un promoteur spécifique du péricyte a été développé (Tidhar *et al.*, 2001 ; Gerhardt et Betsholtz, 2003) (fig. 13-3). Grâce à ces moyens, il devient évident que plusieurs familles de péricytes peuplent la rétine. Il a également été découvert que le stade de différenciation des péricytes change au cours du développement des vaisseaux rétiens et lors de situations pathologiques.

Dans le modèle murin de la rétinopathie de la prématurité, les vaisseaux s'oblèrent lors de l'exposition des nouveau-nés à une forte concentration d'oxygène. À la suite d'une nouvelle exposition à l'air ambiant, les souris développent une rétinopathie proliférante.

Il a été récemment rapporté que la sensibilité à la régression vasculaire est déterminée par l'achèvement du réseau capillaire profond de la rétine et qu'elle est indépendante du recouvrement des capillaires par les péricytes, du fait que ces derniers migrent toujours avec les vaisseaux bourgeonnant. Dans ce modèle, la stabilité des vaisseaux est médiée par la surexpression des facteurs de survie endothéliaux (Morikawa *et al.*, 2002).

Il est évident qu'il existe une différence notable entre la rétinopathie diabétique et l'angiogenèse tumorale : l'angiogenèse tumorale est caractérisée par l'absence de régression vasculaire et par l'abondance de facteurs de croissance induite par l'ischémie tissulaire, alors que la rétinopathie diabétique est marquée par une transition vers la prolifération après une phase de régression des vaisseaux primaires. Les implications immédiates résident dans le fait que la transition de la régression vasculaire à la néovascularisation provient de la transcription d'une série de gènes différente de celle impliquée dans l'angiogenèse tumorale.

Perte des péricytes dans la rétinopathie diabétique : un phénomène encore non résolu

La cause de la perte initiale des péricytes n'est pas encore claire.

La perte de péricytes pourrait être une conséquence de l'hyperglycémie et de ses séquelles, comme la formation de ROS et d'AGE. Effectivement, la normalisation de la glycémie par une insulinothérapie intensive et un traitement par un agent antioxydant inhibent significativement la perte des péricytes (Buscher *et al.*, 1989 ; Hammes *et al.*, 1997) ; ce phénomène indique que des mécanismes en aval de l'hyperglycémie initiale sont impliqués. Une injection d'AGE exogènes chez des animaux non diabétiques a mené à leur capture sélective dans les péricytes, ce qui souligne les propriétés de phagocytose de ces derniers (Stitt *et al.*, 1997). Il a été observé que les AGE se formaient et s'accumulaient dans les péricytes (Yamagishi *et al.*, 1999). Ils s'accumulent également dans les péricytes d'animaux diabétiques mais sans relation temporelle avec la perte des péricytes, ce qui suggère que les AGE ne peuvent en être la cause. Un dégât sélectif des péricytes menant à leur perte dans la rétine diabétique impliquerait une susceptibilité différente aux protéines toxiques, comme la lipoprotéine de faible densité LDL oxydée (Lyons *et al.*, 2000), et une activation sélective des voies pro-apoptotiques en réponse à une concentration élevée de glucose (Romeo *et al.*, 2002).

Facteurs régulant la maturation des vaisseaux – Apport de l'étude du développement de la rétine

Parmi les facteurs qui contrôlent le recrutement des péricytes pour le développement de l'arbre vasculaire rétinien et les interactions consécutives avec l'endothélium, quatre candidats importants ont été identifiés :

- le facteur de croissance transformant β (TGF β) ;
- les angiopoïétines 1 et 2 ainsi que leur récepteur Tie2 ;
- le PDGF-B et son récepteur β (PDGFR- β) ;
- la sphingosine 1-phosphate (S1P) et son récepteur S1P1.

Le rôle du système PDGF-B/PDGFR- β dans la néovascularisation oculaire et la rétinopathie diabétique en particulier a été vu au chapitre 8 (voir aussi Cho *et al.*, 2003).

Le système de l'angiopoïétine-Tie est devenu un centre d'intérêt avec la notion que le signal d'Ang-1 via Tie2 serait impliqué dans la survie des cellules endothéliales, le bourgeonnement des capillaires et le remodelage vasculaire (Sato *et al.*, 1995 ; Davis *et al.*, 1996 ; Suri *et al.*, 1996). L'Ang-1 a également été impliquée dans

la stabilisation des vaisseaux en favorisant le recrutement des péricytes et des cellules musculaires lisses en direction de la paroi vasculaire. Le mécanisme de ce processus pourrait être indirect via la production d'autres facteurs de recrutement des péricytes comme le PDGF-B.

L'Ang-2 peut antagoniser l'effet de l'activation de Tie2 par l'Ang-1 (Maisonpierre *et al.*, 1997).

La surexpression de l'Ang-2 a été observée dans la rétinopathie proliférante et dans l'angiogenèse tumorale combinée à la présence du VEGF. Mais, en absence de signaux promoteurs de la croissance, l'Ang-2 favorise la régression vasculaire (Hanahan, 1997 ; Holash *et al.*, 1999 ; Carmeliet, 2003 ; Jain, 2003). Dans des conditions non diabétiques, l'expression de l'Ang-2 est faible dans différents endroits de la rétine, y compris dans les cellules endothéliales et les cellules de Müller. Dans un modèle de rat diabétique, l'expression d'Ang-2 augmente de trente-sept fois avant que la perte de péricytes ne devienne évidente. Dans un modèle de rat non diabétique, une injection intravitreuse de l'Ang-2 recombinante induit une perte des péricytes, alors qu'une déficience hétérozygote chez des souris entraîne l'absence de perte des péricytes après évolution d'un diabète à long terme (Hammes *et al.*, 2004). Lorsque l'Ang-2 est génétiquement surexprimée dans des cellules photoréceptrices chez des souris, une perte des péricytes a été observée dans la couche profonde des capillaires. Ces souris développent davantage de néovaisseaux quand elles sont exposées aux conditions propres au modèle de rétinopathie de la prématurité que les souris de type sauvage. Chez ces mêmes souris transgéniques, suite à une exposition à une hyperglycémie (diabète chimique), la rétinopathie, caractérisée par des capillaires acellulaires, est plus répandue chez les animaux génétiquement modifiés, ce qui suggère que le recrutement, la perte des péricytes et la survie endothéliale sont déterminés en partie par le système Ang-Tie (Feng Y., Vom Hagen F. *et al.*, manuscrit en préparation).

Ces données indiquent que l'un des mécanismes possibles expliquant la perte de péricytes dans le diabète est l'inhibition endogène d'un facteur recrutant les péricytes.

VEGF et rétine diabétique

L'histoire naturelle de la rétinopathie diabétique engendre la perte vasculaire progressive et l'augmentation de la perméabilité vasculaire. Le lien entre cette régression vasculaire et la néovascularisation est connu depuis environ cinquante ans, à l'époque où Michaelson émit l'hypothèse que des facteurs sécrétés par la rétine en condition hypoxique stimulaient la croissance des vaisseaux (Michaelson, 1948). Après de longues recherches, le VEGF fut identifié comme étant le facteur qui correspondait le mieux aux critères de l'hypothèse de Michaelson.

VEGF dans la rétinopathie ischémique

Le VEGF est présent à de faibles taux dans la rétine normale. Dans l'œil, plusieurs cellules sont capables de produire constamment le VEGF, comme les cellules endothéliales, les péricytes, les cellules de Müller et les cellules ganglionnaires (Nomura *et al.*, 1995 ; Yi *et al.*, 1998 ; Eichler *et al.*, 2000 ; Yamagishi *et al.*, 2002). Une production locale de VEGF dans les tissus vasculaires a été associée à un phénotype de capillaires fenestrés, comme dans les glomérules rénaux ou la choroïde (Esser *et al.*, 1998). Dans la rétine interne, la production locale de VEGF pourrait avoir diverses fonctions.

Le taux de VEGF s'élève de manière importante dans le vitré et l'humeur aqueuse de patients présentant une néovascularisation

oculaire active, sans tenir compte de la cause de la rétinopathie (Aiello *et al.*, 1994).

Plusieurs modèles animaux de rétinopathie proliférante induite par l'hypoxie montrent des taux élevés de VEGF rétinien (Miller *et al.*, 1994 ; Pierce *et al.*, 1995 ; Robbins *et al.*, 1997).

De nombreuses études ont confirmé que les maladies rétiniennes associées avec un certain degré d'ischémie surexpriment du VEGF induit par l'hypoxie. Le VEGF est également un facteur augmentant la perméabilité vasculaire dans l'œil, ce qui pourrait contribuer à la pathogenèse de l'œdème maculaire (Murata *et al.*, 1995). Une injection intravitréenne de VEGF dans les yeux de rongeurs et de primates induit certaines altérations précoces de la rétinopathie diabétique non proliférante, telles que la perméabilité vasculaire augmentée et la formation de microanévrismes (Tolentino *et al.*, 1996).

Il est donc possible que le VEGF soit responsable de certains des changements observés lors des stades précoces de la rétinopathie.

Par l'étude de prélèvements rétiniens de rats diabétiques, il est établi qu'une augmentation localisée du nombre de cellules endothéliales et de dépôts de matériel APS-positif — l'APS, acide périodique-Schiff, colore les polysaccharides de la matrice — survient dans la paroi de vaisseaux. Ces altérations semblent induire une perméabilité vasculaire accrue ainsi qu'une activité proliférante de la rétine en l'absence de modifications vasculaires occlusives. Par conséquent, l'expression du VEGF a été étudiée dans ces modèles qui ne développent pas d'altérations rétiniennes proliférantes, et il a été découvert que le VEGF est surexprimé en association avec ses récepteurs, flk-1 etflt-1 (Ellis *et al.*, 2000).

Deux questions importantes découlent de cette étude et d'autres similaires (Murata *et al.*, 1996 ; Sone *et al.*, 1997 ; Chandel *et al.*, 1998 ; Gilbert *et al.*, 1998 ; Segawa *et al.*, 1998) :

- Quel est le stimulus pour la surexpression du VEGF ?
- Quelle est la raison pour laquelle le VEGF est surexprimé ?

Selon les données disponibles, il semble que le VEGF pourrait être induit par la production de ROS secondaire à l'hyperglycémie (Okamoto *et al.*, 2002). Par ailleurs, des AGE seraient d'autres inducteurs de la production de VEGF intraoculaire (Yang et de Bono, 1997) au cours des stades précoces de la rétinopathie où l'ischémie n'est pas encore significative (Kuroki *et al.*, 1996 ; Lu *et al.*, 1998 ; Treins *et al.*, 2001).

Il est plus difficile de répondre à la seconde question. Parmi d'autres facteurs de croissance, le VEGF favorise la résistance endothéliale contre le stress oxydatif (Carmeliet, 2000). Le VEGF est également un facteur de survie pour les cellules endothéliales (Alon *et al.*, 1995). L'hyperglycémie chronique n'induit pas seulement un stress pour les cellules endothéliales des vaisseaux de la rétine diabétique. Un déséquilibre entre la demande d'un facteur de survie et son approvisionnement pourrait entraîner la mort cellulaire programmée (Carmeliet, 2000). En fait, l'apoptose a été observée dans la rétine diabétique aussi bien dans les structures neurogliales que vasculaires, ce qui pourrait être réduit soit par l'adjonction de

facteurs de croissance, soit par celle d'inhibiteurs du stress oxydatif (Hammes *et al.*, 1995 ; Giardino *et al.*, 1998). La surexpression du VEGF dans la rétine diabétique débutante pourrait représenter une réponse cellulaire induite par le stress.

Traitements d'affections oculaires induites par le VEGF

Si le VEGF représente le problème central, son inhibition devrait apporter la solution. C'est pourquoi plusieurs approches ont été choisies dans différents modèles expérimentaux afin de vérifier la possibilité de l'inhibition du VEGF comme option thérapeutique.

Trois mécanismes d'antagonisme du VEGF ont été appliqués dans des travaux expérimentaux pour prouver le principe que le VEGF est le facteur majeur impliqué dans la néovascularisation rétinienne et pour établir de nouvelles thérapies.

Des protéines chimériques ou des anticorps neutralisants qui piègent le VEGF ont réduit la rétinopathie induite de manière expérimentale jusqu'à 77 %, et des oligonucléotides anti-sens qui inhibent la transcription du VEGF se sont avérés efficaces mais dans une moindre mesure (Aiello *et al.*, 1995 ; Robinson *et al.*, 1996). Des études cliniques récentes confirment l'idée que le VEGF est le facteur central pour le développement de la rétinopathie diabétique proliférante et que les stratégies thérapeutiques anti-VEGF sont au moins une solution partielle, même en présence de résultats cliniques satisfaisants avec la photocoagulation au laser (Avery *et al.*, 2006 ; Mason *et al.*, 2006).

L'interférence avec la cascade de transduction intracellulaire du récepteur du VEGF a également été proposée. Les inhibiteurs de la PKC ont été testés et leur efficacité a été démontrée dans certains aspects des pathologies associées au VEGF, comme la perméabilité vasculaire accrue et la rétinopathie proliférante induite de manière expérimentale (Ishii *et al.*, 1996 ; Danis *et al.*, 1998). Des études cliniques ont renforcé les diverses observations précliniques chez des patients atteints de rétinopathie diabétique non proliférante (PKC-DRS Study Group, 2005 ; PKC-DRS2 Study Group *et al.*, 2006). Comme décrit précédemment, le VEGF coopère avec la famille des angiopoïétines au cours de la morphogenèse et de l'angiogenèse vasculaire.

Des progrès importants ont été réalisés durant les dix dernières années dans la compréhension de la biochimie et de la biologie cellulaire de la rétinopathie diabétique.

L'application du concept de base stipulant que la normalisation du glucose sanguin et de l'hypertension chez la plupart des patients atteints de diabète de type 1 et de type 2 va mener à une réduction substantielle des complications vasculaires, y compris la rétinopathie diabétique, prendra certainement des années et ne sera pas réalisable chez tous les patients diabétiques. C'est pourquoi des options thérapeutiques supplémentaires sont nécessaires et devraient être fondées sur les concepts précliniques décrits dans ce chapitre.

À RETENIR

- ✓ On peut distinguer quatre voies biochimiques principales impliquées dans la physiopathogénie de la microangiopathie diabétique rétinienne. Elles entraînent la perte de péricytes de la paroi capillaire, puis de cellules endothéliales pour conduire à la formation des capillaires acellulaires, représentatifs de l'ischémie rétinienne.
- ✓ L'activation de la voie de l'aldose réductase diminue les taux de NADPH, un système de défense antioxydatif intracellulaire essentiel, augmentant alors la sensibilité cellulaire au stress oxydatif. L'augmentation de la production de ROS contribue également au stress oxydatif augmenté de la rétine diabétique.
- ✓ L'activation de la PKC induit des modifications multiples dans l'expression de gènes, conduisant à une altération du flux sanguin et de la perméabilité vasculaire par l'intermédiaire de molécules vasoactives.
- ✓ L'augmentation de la formation intracellulaire d'AGE modifie le fonctionnement des protéines et interagit avec les récepteurs de plusieurs types de cellules.
- ✓ L'activation de la PARP-1 est impliquée dans l'induction des stress nitrosatif et oxydatif, et dans la surexpression de molécules d'adhésion et de l'inflammation ; celle-ci, ainsi que l'activité réduite de la transkétolase, sont responsables du dysfonctionnement endothélial.
- ✓ Le VEGF joue un rôle primordial dans la rétinopathie diabétique ischémique ; il entraîne une augmentation de la perméabilité vasculaire et la formation de néovaisseaux.

ATTEINTES VASCULAIRES ET NEUROGLIALES RÉTINIENNES

A. Dosso, E. Rungger-Brändle

La rétinopathie diabétique est caractérisée cliniquement par des hémorragies, des microanévrismes, des exsudats mous et durs, un œdème maculaire et, au stade ultime, par des néovaisseaux. Ces modifications sont facilement visibles en ophtalmoscopie grâce à l'hémoglobine dans les érythrocytes et à la couleur jaune des lipides extravasés. Cependant, la rétinopathie diabétique n'est pas seulement une microangiopathie, elle est aussi une neuropathie mais, en raison du manque de pigment et de la transparence de la rétine neurale, elle n'est pas visible cliniquement.

Très tôt dans le développement de la rétinopathie diabétique, les cellules du parenchyme neural — neurones et cellules gliales — subissent aussi l'influence de l'hyperglycémie, qui se démontre d'abord par des changements fonctionnels (Sakai *et al.*, 1995). Ces altérations électrorétinographiques sont détectables avant que les premiers signes d'une vasculopathie ne soient détectés, ce qui suggère que l'hyperglycémie exerce un effet toxique direct sur les neurones et les cellules gliales. Au vu des interactions complexes entre les différents types cellulaires, il est évident que chaque cellule est affectée par le diabète, mais d'une manière spécifique.

RÉSEAU VASCULAIRE

Les premiers changements vasculaires se déroulent à la face luminale des cellules endothéliales, simultanément avec des changements de la viscosité et des propriétés rhéologiques du fluide sanguin. Un état pro-inflammatoire s'installe qui abolit les propriétés non thrombogéniques et qui favorise l'adhérence leucocytaire et plaquettaire. Le profil des cytokines et des facteurs de croissance relâchés change et la perméabilité de la barrière hémato-rétinienne augmente. Au cours de la progression de la maladie, ce scénario pro-inflammatoire se développe vers une inflammation non aiguë mais persistante.

L'une des premières modifications observées au niveau des capillaires rétiniens est l'épaississement de la membrane basale (fig. 13-4). Au début, cette altération est discrète et focale et prédomine à l'interface entre la cellule endothéliale et la glie

limitante. Plusieurs facteurs semblent impliqués, comme par exemple un trouble de l'expression des intégrines faisant partie du système d'adhésion à la lame basale, une altération de la composition de la matrice extracellulaire, une modification de l'expression de facteurs de croissance et de cytokines ou même une augmentation de la production de radicaux libres de l'oxygène (ROS) (Lorenzi et Gerhardinger, 2001 ; Tsilibary, 2003). Les capillaires rétiniens sont composés de deux types différents de cellules : les cellules endothéliales qui se trouvent du côté de la lumière du vaisseau et les péricytes qui entourent les cellules endothéliales (fig. 13-4). Ces derniers possèdent plusieurs fonctions physiologiques, telles que la régulation du tonus vasculaire, de la perméabilité vasculaire, de la croissance et de la différenciation endothéliale (Orlidge et D'Amore, 1987 ; Kelley *et al.*, 1988). Le rapport péricytes/cellules endothéliales est de 1:1 dans la rétine mais il diminue précocement dans le diabète en raison de la perte de péricytes.

En effet, après induction du diabète chez le rongeur, une modification de la forme du péricyte, suivie par une diminution du nombre de péricytes sont les premières modifications morphologiques observées au niveau des capillaires rétiniens (Engerman, 1989 ;

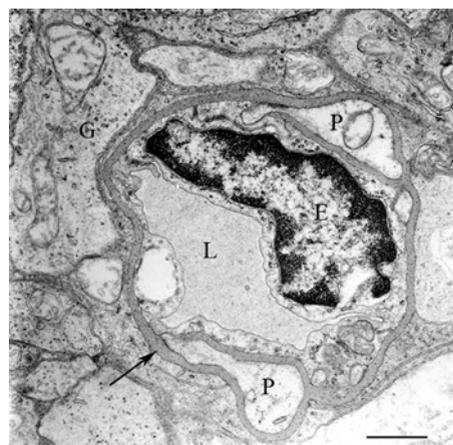


Fig. 13-4 – Microscopie électronique d'un capillaire de la couche plexiforme externe d'un rat diabétique de type 1. Le diabète a été induit par injection de streptozotocine. On note un épaississement de la membrane basale (flèche). E, cellules endothéliales ; P, péricytes ; L, lumière du capillaire ; G, cellules gliales. (Barre : 1 μ m.)

Dosso *et al.*, 1999 ; Feng *et al.*, 2007). Les mécanismes entraînant la perte des péricytes ne sont pas encore complètement connus. Dans les péricytes, l'accumulation de produits toxiques, tels que le sorbitol et les produits terminaux de la glycation avancée (AGE ; cf. *supra*) (Hohman *et al.*, 1989 ; Stitt *et al.*, 1997), et le stress oxydatif entraînant un dysfonctionnement mitochondrial (Kowluru, 2005), sont à l'heure actuelle les mécanismes qui ont été décrits dans la littérature comme participant à la dégénérescence péricytaire. Il a été récemment démontré que la surexpression de l'angiopoïétine 2 pourrait également jouer un rôle important (Hammes *et al.*, 2004). Conjointement à la perte de péricytes au niveau des capillaires, on observe également une perte des cellules musculaires lisses au niveau des artères et des veines rétinienne (fig. 13-5).

Avec la progression du diabète, les cellules endothéliales subissent également des changements drastiques avec une perte de leur fonction de barrière, puis une mort cellulaire par apoptose qui survient plus tardivement que pour les péricytes. Ceci va aboutir à la formation de capillaires acellulaires composés exclusivement de matrice extracellulaire (fig. 13-6), qui auront tendance à s'occlure. Ces régions ischémiques entraînent une hypoxie locale, ce qui favorise une prolifération endothéliale incontrôlée et une néovascularisation (Frank, 2004).

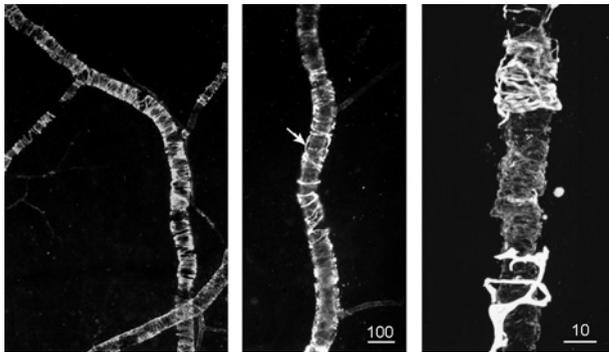


Fig. 13-5 – Le diabète entraîne une perte des cellules musculaires lisses au niveau de la média des vaisseaux rétiniens. Coupes de rétine colorées par immunofluorescence indirecte pour mettre en évidence les cellules musculaires lisses des artères rétiniennes. **a.** Patient âgé diabétique. Microscopie optique standard. Absence focale et dispersée des cellules musculaires lisses. (Barre : 100 μm .) **b.** Patient âgé diabétique et hypertendu. Microscopie optique standard. Absence focale et dispersée des cellules musculaires lisses. (Barre : 100 μm .) **c.** Patient âgé hypertendu. Microscopie confocale. Artère rétinienne présentant un long segment dépourvu de cellules musculaires lisses. (Barre : 10 μm .)

TISSU NEUROGLIAL

Comme mentionné plus haut, la neuropathie diabétique peut être mise en évidence par des tests fonctionnels. Les anomalies électrorétinographiques suggèrent une dysfonction des cellules des couches nucléaires internes et des cellules ganglionnaires (Sakai *et al.*, 1995 ; Parisi *et al.*, 1998 ; Li *et al.*, 2002). En outre, les troubles de la vision des couleurs (Hardy *et al.*, 1992) et de la sensibilité aux contrastes (Dosso *et al.*, 1996) observés chez les patients diabétiques reflètent également une atteinte du tissu neural rétinien.

Neurones

Les altérations fonctionnelles liées au diabète vont de pair avec l'atrophie structurale de la rétine interne, spécialement de la couche

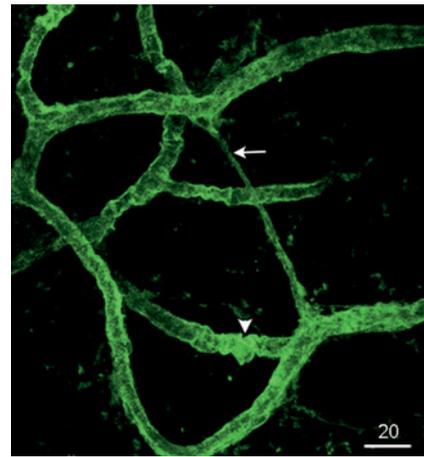


Fig. 13-6 – Anomalies du réseau capillaire de la couche plexiforme externe de la rétine d'un patient diabétique de type 2. La rétine isolée a été immunocolorée pour le collagène IV, un composant de la lame basale de la paroi vasculaire, et examinée par microscopie confocale. Une intensité irrégulière de la coloration le long des capillaires est observée. La coloration est particulièrement faible au niveau d'un segment d'un capillaire probablement acellulaire (flèche) et prononcée au niveau d'un segment présentant un plissement (tête de flèche). (Barre : 20 μm .)

nucléaire interne et des cellules ganglionnaires (Wolter, 1961). Ces cellules neuronales subissent une apoptose précoce. Cette perte cellulaire s'accroît tout au long de l'évolution de la maladie (Barber *et al.*, 1998). L'expression dans les cellules ganglionnaires de plusieurs marqueurs pro-apoptotiques (Abu-El-Asrar *et al.*, 2004) explique pourquoi la grande majorité des cellules apoptotiques sont des cellules ganglionnaires. Certaines enzymes sont surexprimées dans la rétine diabétique, parmi lesquelles la cathepsine D, qui l'est spécialement dans les cellules ganglionnaires (fig. 13-7).

Les mécanismes impliqués dans l'apoptose neuronale sont bien sûr multiples. On met en cause une libération augmentée des ROS (Maiese *et al.*, 2007), une déficience de l'effet neuroprotecteur de l'insuline (Barber *et al.*, 2001) ou de l'IGF-1 (Insulin-like Growth Factor 1) (Seigel *et al.*, 2006), l'effet délétère de l'excès d'hexosami-

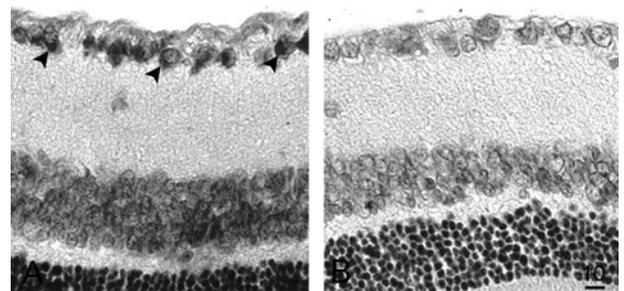


Fig. 13-7 – Dégradation protéinique accélérée dans les cellules ganglionnaires de la rétine d'un rat diabétique de type 1. Immunocalisation de la cathepsine D, une enzyme lysosomale, dans des coupes transverses de la rétine de rat. Coloration à l'immunoperoxydase indirecte et à l'hématoxyline. **a.** Après quatre semaines de diabète, le cytoplasme des cellules ganglionnaires de la rétine est fortement encombré de produits de réaction (têtes de flèche). La coloration est également discrètement plus forte dans les couches internes et externes de la rétine. **b.** Dans la rétine du rat contrôlé, la coloration est absente. (Barre : 10 μm .)

nes (Nakamura *et al.*, 2001) et de glutamate (Lieth *et al.*, 2000) ou encore l'action du TNF α dans un environnement de plus en plus ischémique (Fuchs *et al.*, 2005).

Cellules gliales

Intercalées entre les neurones et le réseau vasculaire, les cellules gliales jouent un rôle de pivot en assurant à la fois le fonctionnement neuronal et l'homéostasie vasculaire. La rétine de mammifère dispose de deux types de ces cellules « macrogliales », à savoir les cellules de Müller, inhérentes et spécifiques à la rétine, et les astrocytes qui, lors du développement du système vasculaire, migrent dans la rétine depuis le nerf optique (Hollander *et al.*, 1991). En traversant toutes les couches rétinienne, les cellules de Müller s'étendent de la membrane limitante interne à la limitante externe au niveau de la couche des photorécepteurs. Les astrocytes s'organisent dans un réseau horizontal limité aux couches de la rétine interne, où ils forment un syncytium fonctionnel (fig. 13-8). Ils ne pénètrent que rarement dans la couche plexiforme interne.

Dans leurs situations respectives, les deux types cellulaires enveloppent les neurones et maintiennent un contact ferme avec les vaisseaux sanguins (fig. 13-4 et 13-9). L'interaction entre les cellules gliales et vasculaires entraîne le relâchement d'une variété de facteurs indispensables à la survie et à l'homéostasie des vaisseaux sanguins. Les cellules gliales ont également une influence primordiale sur la perméabilité de la barrière hémato-rétinienne (Tout *et al.*, 1993 ; Gardner *et al.*, 1997).

Du fait de l'intime relation fonctionnelle des cellules gliales avec les neurones et la paroi vasculaire, une perturbation de leur fonctionnement aura des retentissements importants. Très tôt dans la maladie diabétique, les cellules gliales vont subir des changements adaptatifs en réaction à l'environnement hyperglycémique (Rungger-Brandle *et al.*, 2000). Elles prennent, dans le cas des cellules de Müller, un caractère « réactif » avec une surexpression d'une multitude de molécules engagées dans des processus d'inflammation, de réparation et de gliose, dont la protéine mar-

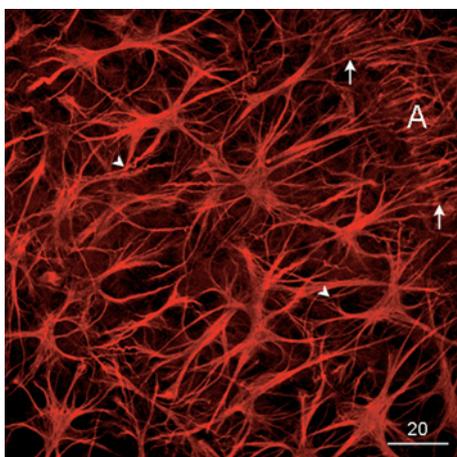


Fig. 13-8 – Les astrocytes forment un réseau dense dans la rétine interne. Image obtenue par microscopie confocale d'une rétine de rat normal, colorée pour la GFAP afin de mettre en évidence les astrocytes. Dans les régions intervasculaires, les astrocytes stellaires sont interconnectés par les processus cellulaires (têtes de flèche). Ils s'organisent sous forme d'une couche compacte qui forme la glie limitante qui se trouve autour des vaisseaux (flèches, A). (Barre : 20 μ m.)

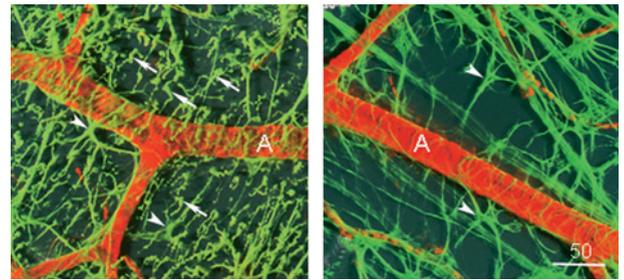


Fig. 13-9 – Le diabète induit l'expression de GFAP dans les cellules de Müller. Images en microscopie confocale de rétines doublement immunocolorées pour visualiser la GFAP dans les cellules gliales (vert) et l'actine des muscles lisses (α -smooth muscle actin) dans la couche médiale des vaisseaux (rouge). **a.** Rétine de rat diabétique de type 1 depuis trois mois, induit par streptozotocine. L'expression de la GFAP par les cellules de Müller lors du diabète met en évidence de nombreuses structures filamenteuses (flèches). Les astrocytes sont rares et à peine visibles (têtes de flèche). **b.** Rétine d'un rat contrôlé. Les cellules de Müller n'expriment pas de GFAP. Les faisceaux de filaments orientés longitudinalement qui accompagnent les axones des cellules ganglionnaires font partie des processus cellulaires des astrocytes (têtes de flèche). A : artériole. (Barre : 50 μ m.)

queur est le GFAP (Glial Fibrillary Acidic Protein) (fig. 13-9) (Barber *et al.*, 2000 ; Rungger-Brandle *et al.*, 2000 ; Lorenzi et Gerhardinger, 2001).

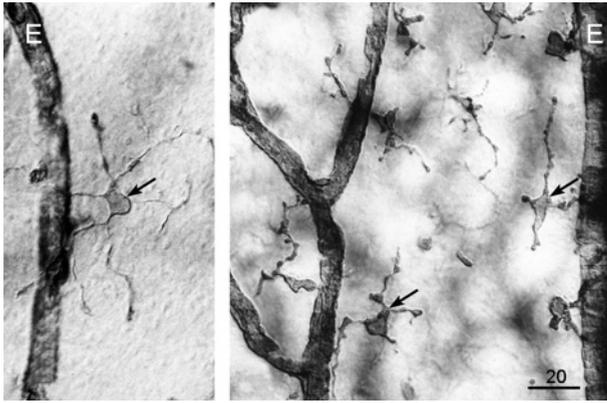
Les astrocytes, en revanche, régressent pour finalement disparaître (Rungger-Brändle, observations non publiées).

Dans les cellules de Müller (pour des revues, voir Bringmann *et al.*, 2006 ; Reichenbach *et al.*, 2007), les altérations liées au diabète touchent leur soutien aux neurones, via une diminution de la glutamine synthase (Mizutani *et al.*, 1998 ; Lieth *et al.*, 2000), unique enzyme qui convertit le glutamate, issu de l'activité neuronale, en glutamine. Ceci va entraîner dans la phase initiale du diabète, une accumulation de glutamate dans les cellules de Müller (Lieth *et al.*, 1998 ; Rungger-Brandle et Dosso, 2003). La réduction de cette enzyme et les concentrations augmentées du glutamate extracellulaire vont amener, au cours de la progression de la maladie, à une excitotoxicité. D'autre part, le diabète touche aussi l'homéostasie ionique en inactivant les canaux potassiques dans les membranes des cellules de Müller. Cette situation inhibe l'évacuation des fluides du parenchyme neural et mène à la formation d'œdème (Pannicke *et al.*, 2006 ; Reichenbach *et al.*, 2007).

Microglie

Le diabète active la microglie rétinienne. En effet, le nombre de cellules microgliales est augmenté très tôt chez le rongeur diabétique de type 1 (Rungger-Brandle *et al.*, 2000 ; Zeng *et al.*, 2000). Par ailleurs, chez tous les modèles de rongeurs diabétiques, la microglie change de morphologie et acquiert un état hypertrophique (fig. 13-10). Cependant, dans cette situation, la microglie ne semble pas atteindre son état d'activation maximale (Raivich *et al.*, 1999).

Il est probable que, dans le cas du diabète expérimental, la microglie dans son état « alerté » soit capable de relâcher des cytokines pro-inflammatoires, comme par exemple le VEGF et le TNF α , ce qui pourrait contribuer à la rupture précoce de la barrière hémato-rétinienne.



a | b

Fig. 13-10 – Les cellules microgliales sont activées dans la rétine du rat diabétique. a. Rétine normale. L'incubation de la rétine avec l'isolectine B4 couplée à la peroxydase met en évidence des dépôts de produits de réaction au niveau de l'endothélium vasculaire (E) et des cellules microgliales (flèche). b. Rétine d'un rat souffrant de diabète de type 1 depuis cinq mois. La coloration des cellules microgliales est plus intense et les processus cellulaires sont nodulaires et épais. Ces caractéristiques sont très suggestives d'une activation cellulaire. (Barre : 20 µm.)

À RETENIR

- ✓ La rétinopathie diabétique affecte à la fois le réseau vasculaire et le tissu neuroglial.
- ✓ Les modifications vasculaires consistent en l'épaississement de la membrane basale, la perte des péricytes, des cellules musculaires lisses et des cellules endothéliales, ce qui conduit à l'ischémie rétinienne et à la néovascularisation. En même temps, un état inflammatoire persistant maintient une perméabilité anormale de la barrière hémato-rétinienne.
- ✓ Les altérations neuronales concernent essentiellement les neurones de la couche nucléaire interne et les cellules ganglionnaires qui meurent par apoptose.
- ✓ Très tôt dans la maladie diabétique, les cellules gliales vont subir des changements adaptatifs en réaction à l'environnement hyperglycémique. Il en résulte une surexpression d'une multitude de molécules impliquées dans des processus d'inflammation, de réparation et de gliose au niveau des cellules de Müller, une régression puis une disparition des astrocytes, alors que les cellules microgliales changent de morphologie et acquièrent un état hypertrophique.

CHOROÏDOPATHIE DIABÉTIQUE

G. A. Luty, D. S. McLeod

La vascularisation choroïdienne est unique et distincte de la vascularisation rétinienne. Elle possède des capillaires fenestrés et un arrangement lobulaire au niveau du pôle postérieur ; sa structure est segmentée au niveau de l'équateur et de la périphérie. Les fenestrations et les récepteurs du VEGF sont présents du côté rétinien des capillaires choroïdiens, les choriocapillaires, et absents au niveau du côté scléral (Bhutto et Luty, 2006). En raison de ces fenestrations, les protéines du sérum semblent être relâchées durant la vie et s'accumulent dans le stroma choroïdien (résultats non publiés). La vascularisation choroïdienne fournit des nutriments et de l'oxygène à l'épithélium pigmentaire rétinien et aux photorécepteurs, permettant aussi l'évacuation des déchets de ce type de cellules. C'est pourquoi une choriocapillaire viable est nécessaire pour la survie et le bon fonctionnement des photorécepteurs.

Les territoires de non-perfusion capillaire rétinien chez les sujets atteints de diabète sont une caractéristique de la rétinopathie diabétique préproliférante, étudiée et décrite de façon extensive. Les changements de la vascularisation choroïdienne des patients atteints de diabète, à l'inverse, n'ont été que peu étudiés. Saracco et al. furent les premiers à observer l'atteinte des choriocapillaires dans la choroïde diabétique et donnèrent à ces changements observés le nom de choroïdopathie diabétique (Saracco et al., 1982). Trois ans plus tard, Hidayat et Fine observèrent des changements oculaires similaires chez des patients diabétiques aveugles se plaignant de douleurs, c'est-à-dire présentant des changements très avancés de la maladie (Hidayat et Fine, 1985).

Des perspectives supplémentaires concernant la choroïdopathie diabétique, précisément les changements précoces dans le processus pathologique, sont décrites ci-après.

CHANGEMENTS FONCTIONNELS DE LA CHOROÏDE DIABÉTIQUE

Flux sanguin

Plusieurs techniques ont été utilisées afin de mesurer le flux sanguin au niveau de la choroïde diabétique. Langham et al. ont utilisé des mesures du flux sanguin pulsatiles et mis en évidence que le flux sanguin choroïdien diminue en fonction de la sévérité de la rétinopathie, phénomène dû à une augmentation de la résistance vasculaire et à une diminution de la pression de perfusion oculaire (Langham et al., 1991). Dimitrova et al. ont utilisé l'imagerie couleur Doppler pour mesurer le flux sanguin dans les artères ciliaires postérieures et mis en évidence une diminution de la vitesse en fin de diastole (EDV) des artères de sujets diabétiques sans signe de prolifération comparés à des sujets contrôles (Dimitrova et al., 2001) ; toutefois, ces résultats n'ont pas été confirmés dans une étude ultérieure (Kitaya et al., 2003). Finalement, les paramètres hémodynamiques choroïdiens fovéolaires ont été mesurés par deux groupes à l'aide de la fluxmétrie à laser Doppler (FLD) (Nagaoka et al., 2004 ; Schocket et al., 2004). Une corrélation significative négative entre la durée du diabète et la vitesse choroïdienne a été observée (Schocket et al., 2004). Les deux groupes ont mis en évidence une diminution du flux sanguin choroïdien chez les sujets diabétiques comparés à des sujets contrôles. Nagaoka et al. ont démontré de plus une diminution dans le

flux sanguin choroïdien chez les sujets diabétiques avec œdème maculaire (Nagaoka et al., 2004).

Oxyde nitrique

L'oxyde nitrique (NO) pourrait être un facteur contribuant aux changements du flux sanguin choroïdien chez les patients diabétiques. Il est bien documenté qu'il existe un relâchement altéré dans les vaisseaux sanguins de conduction et de résistance chez les animaux diabétiques (Pieper, 1998). Le NO participe à la régulation du tonus vasculaire de la choroïde humaine (Schmetterer et Polak, 2001) et la réactivité hémodynamique à l'inhibition de la NO-synthase (NOS) est abaissée dans la choroïde diabétique (Schmetterer et al., 1997a). L'insuline provoque une vasodilatation qui est modulée, du moins en partie, par le NO au niveau de la circulation choroïdienne (Schmetterer et al., 1997b). Une glycémie élevée ainsi que la présence de produits terminaux de la glycation avancée (AGE) suppriment l'activité constitutive de la NOS (Chakravarthy et al., 1998 ; Uhlmann et al., 2002). Dans la choroïde du rat, la source majeure de NO est la NOS-1, dont l'activité est réduite chez les rats diabétiques. Pour cette raison, Sakurai et al. ont proposé que la choroïdopathie diabétique précède dans le temps la neuropathie et la microangiopathie diabétique (Sakurai et al., 2002).

Apport de l'angiographie au vert d'indocyanine

Le développement de l'angiographie au vert d'indocyanine (ICG) a permis d'effectuer une angiographie de la vascularisation choroïdienne même s'il s'agit d'un tissu hautement pigmenté. L'ICG a mis en évidence des changements vasculaires présents au niveau de la choroïde diabétique qui incluent des régions d'hypofluorescence ainsi que de larges et petites surfaces hyperfluorescentes (Weinberger et al., 1998 ; Shiragami et al., 2002). Les régions hypofluorescentes représenteraient des surfaces faiblement ou non perfusées des choriocapillaires, alors que les zones hyperfluorescentes pourraient correspondre à des microanévrismes (zones focales de petite taille) ou à une néovascularisation choroïdienne (larges surfaces) (Shiragami et al., 2002). Ces changements ont été observés chez des sujets présentant une rétinopathie non proliférante (Weinberger et al., 1998) et la prévalence de ces changements était associée à la sévérité de la rétinopathie diabétique ainsi qu'au degré de contrôle du diabète (Shiragami et al., 2002).

CHANGEMENTS HISTOPATHOLOGIQUES DE LA CHOROÏDE DIABÉTIQUE

Au cours de leur étude sur la choroïdopathie diabétique, Hidayat et Fine ont mis en évidence que la coloration par la réaction de l'acide périodique-Schiff (APS) des sections de la choroïde diabétique révèle des membranes basales vasculaires épaissies et des nodules acellulaires similaires à ceux d'une glomérulosclérose diabétique (Hidayat et Fine, 1985). Compte tenu du jeune âge de leurs patients, ces altérations ne peuvent être attribuées à des changements artériosclérotiques ou liés à l'âge. Nous avons observé des structures APS-positives de forme verruqueuse dans les surfaces où la vascularisation est altérée chez les sujets diabétiques ; ceci apparaît par une compression de la lumière des capillaires et des dépôts laminaires basaux comme observé dans la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA). L'épaisseur des dépôts au niveau de la membrane de Bruch est plus prononcée chez les sujets diabétiques que chez les sujets non diabétiques de même âge (Cao et al., 1998). Un autre changement dégénératif chez les sujets diabétiques est l'augmenta-

tion de matériel APS-positif dans les espaces intercapillaires qui s'associent étroitement aux capillaires. Compte tenu que ces deux structures sont APS-positives et qu'elles semblent juxtaposées à la membrane de Bruch, elles pourraient être composées d'un matériel similaire et simplement déposées à deux endroits différents. C'est comme si toutes ces structures APS-positives étaient composées, du moins en partie, d'AGE, connus pour s'accumuler à ces endroits dans la maladie diabétique et les processus liés à l'âge (Handa et al., 1999). La présence de l'accumulation d'AGE au niveau des vaisseaux rétinien est bien documentée (Stitt et al., 1997). Les AGE inhibent la production de NO par les cellules endothéliales choroïdiennes *in vitro* (Uhlmann et al., 2002). L'abondance de ces produits dans les membranes basales des choriocapillaires et des septa intercapillaires pourrait résulter en une diminution de NO et une incapacité à la vasodilatation.

Dégénérescence choriocapillaire

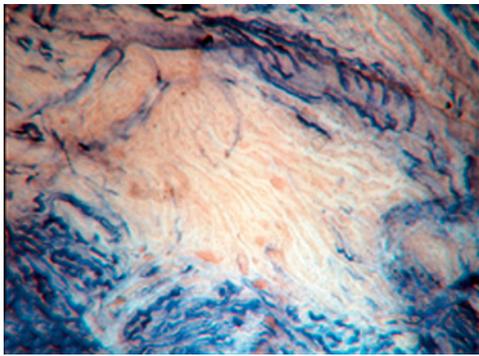
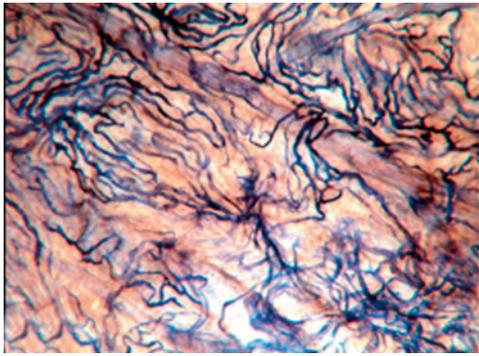
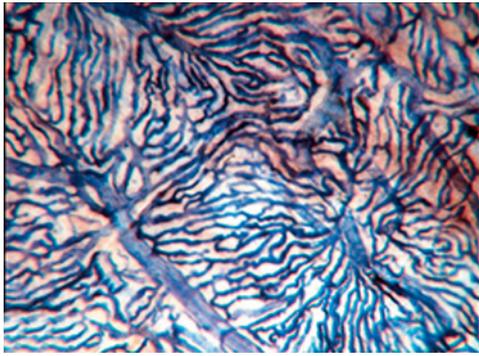
Les progrès dans l'étude des changements anatomiques de la vascularisation choroïdienne sont limités du fait de sa disposition postérieure dans l'œil et de la présence, du côté antérieur, de cellules pigmentées, les cellules de l'épithélium pigmentaire rétinien ; de plus, la choroïde contient des mélanocytes. Nous avons développé une technique à double perspective pour l'analyse histologique de haute résolution de la vascularisation choroïdienne humaine (McLeod et Luty, 1994). Les échantillons de choroïde sont incubés pour une exposition histochimique à l'alcaline phosphatase (APase), enzyme exprimée par l'endothélium vasculaire de la choroïde. Après incubation, les choroïdes sont blanchies puis enrobées à plat dans du méthacrylate de glycol, un polymère transparent. Il est ensuite possible d'étudier l'aspect vasculaire en bloc par enrobage à plat et la structure des vaisseaux d'intérêt dans des coupes en série. Par cette technique, les vaisseaux sanguins choroïdiens viables — ceux qui possèdent un endothélium intact — se colorent en bleu avec le produit de réaction de l'APase alors que les vaisseaux atrophiés ne présentent aucune coloration. La néovascularisation choroïdienne se colore de manière plus intense (Fryczkowski et al., 1988).

Dans notre étude initiale utilisant cette technique, nous avons observé une disparition substantielle des capillaires (vaisseaux ne présentant pas d'activité APase) chez les sujets atteints de diabète (McLeod et Luty, 1994). L'aspect de la perte des capillaires est similaire aux résultats publiés par Saracco utilisant la perfusion d'encre d'Inde sur des yeux diabétiques *post mortem* (Saracco et al., 1982) et sur des moulages vasculaires (Fryczkowski et al., 1988, 1989).

Dans une étude ultérieure utilisant une analyse d'images assistée par ordinateur, nous avons quantifié la disparition des capillaires et la néovascularisation choroïdienne chez des sujets diabétiques et chez des sujets contrôles (ne présentant pas de diabète) grâce à cette technique (Cao et al., 1998).

La disparition ou la dégénérescence des capillaires (DDC) chez des sujets diabétiques apparaissent sous deux formes distinctes : une forme diffuse (perte partielle de l'activité APase sur une surface mal définie, c'est-à-dire dégénérescence de certains segments capillaires) et une forme focale (dégénérescence complète des choriocapillaires ou perte de l'activité APase sur un secteur relativement bien défini) (fig. 13-11).

Le pourcentage de choroïde atteinte par la forme focale de DDC dans le groupe diabétique était de $5,08 \pm 1,13$ % de la surface choroïdienne totale versus $1,16 \pm 0,35$ % dans le groupe de patients ne présentant pas de diabète ($p < 0,001$). La forme focale de DDC chez les sujets atteints de diabète était prédominante au niveau du pôle postérieur par rapport à la choroïde périphérique (Cao et al., 1998).



a
b
c

Fig. 13-11 – Préparations à plat de choroïdes incubées pour démontrer de manière enzymatique et histochemique l'activité de l'APase. Visualisation de la région équatoriale. **a.** Patient non diabétique de 79 ans. **b.** Patient diabétique insulinodépendant de 74 ans. **c.** Patient diabétique insulinodépendant de 75 ans. Chez le patient non diabétique (a), le lit capillaire est uniforme, alors que chez le sujet diabétique (b) une dégénérescence diffuse des choriocapillaires apparaît. Le patient diabétique (c) possède une zone focale de dégénérescence des choriocapillaires dans laquelle tous les segments vasculaires sont impliqués. La quantification des surfaces focales de dégénérescence a été effectuée par analyse d'images.

Les changements pathologiques au niveau de la membrane de Bruch, comme la formation de dépôts laminaires basaux, étaient fréquemment associés avec la DDC. De plus, l'épaisseur des dépôts laminaires basaux était plus grande au niveau des surfaces atteintes par la forme focale que dans les régions sans dégénérescence ou présentant sa forme diffuse (Cao et al., 1998).

Association des leucocytes polymorphonucléaires à la dégénérescence des capillaires diabétiques

De façon similaire à la rétine, la cause de la disparition des microvaisseaux au niveau de la choroïde demeure mal connue. L'adhésion de grands leucocytes, comme les leucocytes polymor-

phonucléaires (PMN), à l'endothélium vasculaire pourrait initier l'occlusion capillaire. L'adhésion des PMN à l'endothélium vasculaire est modulée par des molécules d'adhésion, comme la molécule d'adhésion intercellulaire 1 (ICAM-1) et les sélectines E et P (Schmid-Schonbein, 1990).

Les trois étapes majeures de l'adhérence leucocytaire et de leur activation (Lasky, 1992) sont :

- le roulement le long de la surface de l'endothélium (*rolling*), qui est stimulé par les deux sélectines E et P ;
- l'activation du leucocyte ;
- l'adhésion ferme via ICAM-1.

Des taux augmentés d'ICAM-1 soluble ont été mis en évidence dans le sérum de patients diabétiques (Lampeter et al., 1992). L'un des stimuli responsables de la production cellulaire endothéliale de molécules d'adhésion est le facteur de nécrose tumorale α (TNF α), dont la concentration est élevée dans le sérum de patients diabétiques (Cavallo et al., 1991).

Dans la pathologie diabétique, les leucocytes montrent une capacité d'adhésion augmentée (Setiadi et al., 1987) et une rigidité accrue par rapport aux leucocytes présents chez des patients non diabétiques (Kantar et al., 1991). Les sujets diabétiques présentent un nombre augmenté de PMN dans leur état activé, à savoir un état dans lequel ils expriment des molécules modulant leur adhérence aux cellules endothéliales (Wierusz-Wysocka et al., 1987). Si des PMN activés et rigidifiés adhèrent aux cellules endothéliales au niveau des microvaisseaux et qu'ils subissent un stress oxydatif, alors des lésions facilitées par les radicaux libres d'oxygène (ROS) surviennent au niveau des cellules endothéliales. Les PMN activés chez des patients diabétiques produisent davantage de radicaux superoxyde, un type de radical destructeur dérivé de l'oxygène, que les PMN de patients non diabétiques (Wierusz-Wysocka et al., 1987). Dans un modèle expérimental de rat diabétique, une adhérence ainsi qu'une diapédèse augmentées des PMN et des monocytes ont été observées (Schroder et al., 1991).

Du point de vue immuno-histochemique, nous avons mis en évidence que la molécule ICAM-1 est exprimée de manière constitutive par les choriocapillaires normaux (McLeod et al., 1995). Chez le patient diabétique, l'ICAM-1 est élevée au niveau des capillaires et sa distribution s'étend à l'ensemble du réseau vasculaire choroïdien. Au niveau de la choroïde, la sélectine P se trouve généralement confinée aux veinules post-capillaires chez les patients non diabétiques alors que chez les patients diabétiques cette sélectine est également observée au niveau des choriocapillaires et des agrégats plaquettaires intraluminaux (Tschoepe et al., 1991). Tschoepe et al. ont démontré que les plaquettes des diabétiques expriment un taux de sélectine P au-dessus de la normale et que l'agrégation plaquettaire survient plus rapidement chez ces patients. De plus, ils suggèrent que ces agrégats pourraient mener à la formation de microthrombi (Tschoepe et al., 1991, 1993, 1995). Dans notre étude portant sur la sélectine P, la plus grande partie de son immunoréactivité était associée à des agrégats plaquettaires situés au niveau des vaisseaux choroïdiens (McLeod et al., 1995).

Dans des coupes en série utilisées pour la localisation de l'ICAM-1 et de la sélectine P, nous avons observé une augmentation significative du nombre de PMN chez les sujets diabétiques.

L'expression accrue d'une molécule d'adhésion semble contribuer à la microangiopathie rétinienne et choroïdienne par augmentation de l'adhésion leucocytaire et, par conséquent, de l'incidence de l'obstruction capillaire, de la lésion cellulaire endothéliale et de la progression des lésions vasculaires.

Nous avons procédé à un double marquage des vaisseaux choroïdiens par l'APase (marqueur des vaisseaux sanguins viables) et les activités de l'estérase non spécifique (ENS, marqueur des

PMN) afin de déterminer si les PMN sont associés à la DDC (Lutty et al., 1997). Le nombre total de PMN s'est avéré deux fois plus élevé dans la choroïde diabétique que dans les yeux non diabétiques ($p < 0,001$). Les PMN se situent, la plupart du temps, dans la lumière des vaisseaux sanguins et non dans le tissu interstitiel. Dans la choroïde diabétique, un nombre augmenté de PMN était présent au niveau de surfaces de choriocapillaires atteintes par des changements pathologiques (perte de l'activité APase, néovascularisation choroïdienne) en comparaison avec les choriocapillaires non pathologiques. Les PMN se suivent en file à l'intérieur de la lumière des capillaires, démontrant une perte de l'activité APase (fig. 13-12). Nous avons observé une corrélation linéaire entre l'augmentation du nombre de PMN et la surface de perte de choriocapillaires chez les sujets diabétiques (Lutty et al., 1997). Ces résultats indiquent que les PMN contribuent au processus vaso-occlusif ainsi qu'aux lésions cellulaires endothéliales de la choroïde diabétique (DDC).

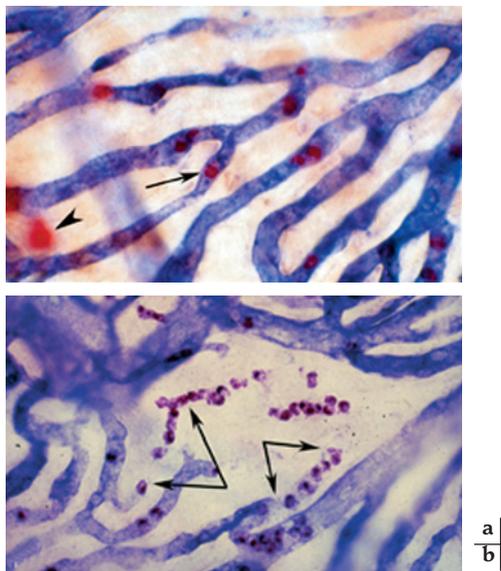


Fig. 13-12 – Marquage double de la choroïde : alcaline phosphatase et estérase non spécifique (APase/ENS). a. Choroïde préparée provenant d'un patient non diabétique de 88 ans. b. Choroïde préparée provenant d'un patient diabétique insulinodépendant âgé de 58 ans. L'activité de l'APase (produit de réaction bleu) se situe au sein des vaisseaux sanguins viables de la choroïde, tandis que celle de l'ENS (produit de réaction rouge) colore les PMN et les mastocytes (pointe de la flèche). Chez le patient non diabétique (flèche dans a), les PMN sont localisés dans les vaisseaux sanguins viables, alors que dans la choroïde diabétique (flèches dans b) ces cellules se suivent en file au sein de segments de capillaires en dégénérescence.

Néovascularisation choroïdienne chez des sujets diabétiques

Dans notre étude initiale de la choroïde diabétique par l'utilisation de la technique avec l'APase, nous avons souvent observé la présence de néovascularisation choroïdienne caractérisée par l'intense activité de cette enzyme et l'aspect vasculaire anormal (McLeod et Lutty, 1994). Les formations de néovascularisation sont, la plupart du temps, situées entre la choroïde équatoriale et le pôle postérieur au niveau sous-jacent de l'épithélium pigmentaire rétinien (sub-EPR). Plusieurs néovaisseaux sont atrophiques, manquant

d'activité APase, laissant suspecter un « auto-infarctissement » (McLeod et Lutty, 1994). La néovascularisation choroïdienne a souvent été associée à des surfaces de DDC diffuses et incomplètes chez des sujets diabétiques (fig. 13-13, a et b) (Cao et al., 1998). Ces observations démontrent une ischémie présente dans ces régions, qui peut induire la production de VEGF.

Nous avons démontré que l'immunoréactivité au VEGF est plus élevée dans la choroïde diabétique que dans celle de patients normaux (Lutty et al., 1997). Dans une étude récente concernant la DMLA comparée à un groupe contrôle de sujets du même âge, nous avons observé la plus haute concentration de VEGF dans les leucocytes de grande taille au niveau des choriocapillaires (Bhutto et al., 2006). Il se pourrait que les PMN présents, dont le nombre est accru dans la choroïde diabétique, contribuent à une élévation des taux de VEGF à cet endroit.

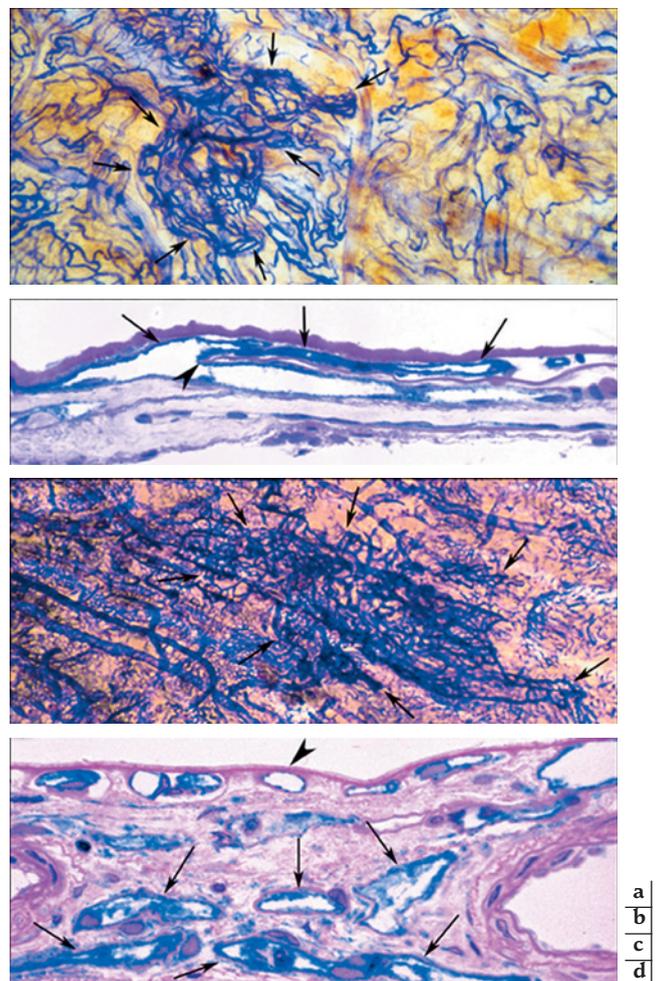


Fig. 13-13 – Deux types de néovaisseaux au sein de la choroïde diabétique. a. et b. Localisation typique sous-jacente à l'épithélium pigmentaire (sub-EPR) chez un patient insulinodépendant de 74 ans. c. et d. Formation néovasculaire intrachoroïdienne chez un second patient âgé de 68 ans et insulinodépendant. Dans les préparations a et c, les flèches définissent les contours du réseau néovasculaire. Des sections croisées à travers cette formation sont illustrées dans b et d afin de démontrer la corrélation entre la néovascularisation (flèches) et la membrane de Bruch (pointe de la flèche). Notez que la formation néovasculaire sub-EPR (a) est entourée par des zones comprenant une perte sévère de choriocapillaires. Notez également que la néovascularisation au sein de la choroïde (d) repose profondément dans la choroïde, là où les capillaires ne sont jamais présents.

La technique utilisant l'APase et l'enrobage à plat a également permis d'identifier une néovascularisation intrachoroïdienne chez 20 % des sujets diabétiques analysés (Fukushima et al., 1997a). Il a été possible d'identifier ces structures du fait que l'activité APase est accrue dans ces vaisseaux sanguins, présentant des aspects inhabituels amiboïdes ou en « toile d'araignée », au sein de formations dont la surface pouvait dépasser 4 mm² (fig. 13-13c). Par la section de ces structures colorées de façon marquée, nous avons déterminé que les vaisseaux se situent dans la choroïde profonde bien plus postérieurement que la disposition normale des capillaires choroïdiens (fig. 13-13d) ; de plus, ces vaisseaux sont également connectés aux différents niveaux de l'arbre vasculaire choroïdien.

Des microanévrismes étaient observés dans ces formations vasculaires chez la plupart des patients diabétiques mais absents dans les autres vaisseaux choroïdiens de ces sujets (Fukushima et al., 1997a). Toutefois, d'autres chercheurs ont observé des microanévrismes présents dans les vaisseaux sanguins choroïdiens et absents des formations nommées anomalies microvasculaires intrachoroïdiennes (AMIC) (Saracco et al., 1982 ; Fryczkowski et al., 1989). Notre étude soutient l'idée que ces structures représentent une néovascularisation intrachoroïdienne présentant des aspects similaires aux anomalies microvasculaires intrarétiniennes retrouvées chez les sujets diabétiques et nommées AMIR (Fukushima et al., 1997a). La présence de microanévrismes au sein des AMIC et leur absence dans les autres vaisseaux choroïdiens renforce l'hypothèse que les anévrysmes pourraient représenter des tentatives avortées de néovascularisation. Finalement, si ces formations présentent des fuites de colorant à l'angiographie comme au vert d'indocyanine, à l'instar d'autres formations néovasculaires, il est possible que les formations AMIC soient la source des plages hyperfluorescentes observées dans la phase tardive de l'angiographie de la choroïde diabétique (Weinberger et al., 1998 ; Shiragami et al., 2002).

CHOROÏDOPATHIE DIABÉTIQUE

Bien que le terme de choroïdopathie diabétique ait été attribué par Saracco et al. (Saracco et al., 1982) puis réutilisé par la suite par Hidayat et Fine en 1985 (Hidayat et Fine, 1985), une description définitive de cette pathologie et de sa progression n'est actuellement pas encore établie.

Les yeux présentant une choroïdopathie diabétique observée par Hidayat et Fine proviennent de patients atteints d'un stade terminal de la maladie associant la cécité à des douleurs. Aucun des yeux rapportés dans nos études n'a présenté de rétinopathie proliférante. De surcroît, les changements que nous avons observés dans la choroïde semblent représenter des stades plus précoces du processus pathologique que ceux observés par Hidayat et Fine. Ces changements sont indépendants des modifications microvasculaires de la rétine de sorte que plusieurs sujets avec rétinopathie préproliférante ne présentaient que peu de signes DDC, alors que d'autres sujets avec dégénérescence extensive étaient associés à une rétinopathie de type « background » pour la plupart. Shiragami et al. ont mis en évidence une corrélation significative entre la sévérité de la rétinopathie diabétique et la choroïdopathie diabétique par l'utilisation de l'ICG (Shiragami et al., 2002).

En regroupant les données de toutes ces études, nous pouvons décrire la choroïdopathie diabétique comme suit.

Le matériel APS-positif, composé en partie d'AGE, est déposé au niveau des septa intracapillaires et présente des excroissances au sein de la lumière des capillaires (matériel de forme verruqueuse) et au niveau des membranes basales épaissies. Ces AGE peuvent inhiber la production du NO et stimuler celle de l'ICAM-1 et du VEGF (Uhlmann et al., 2002 ; Mamputu et Renier, 2004).

Les membranes basales épaissies réduisent la pulsatilité des vaisseaux sanguins choroïdiens. La DDC s'installe dans de petits segments de lumière vasculaire visualisée (DDC focale) ou au sein de surfaces présentant une perte totale de la vascularisation (DDC diffuse). Nous avons mis en évidence que la dégénérescence focale au niveau de la choroïde diabétique est quatre fois plus grande qu'au niveau de la choroïde non diabétique (Cao et al., 1998).

Des dépôts laminaires basaux peuvent se trouver au sein de surfaces présentant des altérations choroïdiennes. L'épaisseur de ces dépôts laminaires basaux semble dépendre de la sévérité de la dégénérescence des capillaires, soutenant l'hypothèse que l'atteinte ou l'ischémie des choriocapillaires pourraient être associées à la formation de matériel au sein des dépôts laminaires basaux (McLeod et Luty, 1994 ; Cao et al., 1998).

Les surfaces hypofluorescentes observées à l'ICG correspondent à ces régions de DDC. La DDC et la diminution du NO contribueraient en partie à la diminution du flux sanguin dans la choroïde diabétique. Au niveau des surfaces de perte diffuse, des néovaisseaux choroïdiens peuvent se former. Hidayat et Fine relèvent que la néovascularisation choroïdienne survient dans deux yeux parmi les huit étudiés. Nous avons également observé une néovascularisation intrachoroïdienne ou des AMIC chez des sujets diabétiques (Fukushima et al., 1997a).

Les seuls anévrysmes que nous avons mis en évidence dans la choroïde diabétique étaient associés à ces formations néovasculaires intrachoroïdiennes. Fryczkowski et al. ainsi que Saracco et al. ont également observé des microanévrismes et des boucles vasculaires au sein de la choroïde capillaire diabétique dans leurs préparations de moulages vasculaires (Saracco et al., 1982 ; Fryczkowski et al., 1988, 1989). D'autres malformations vasculaires observées dans la choroïde diabétique en réalisant des moulages vasculaires incluent les formations de boucles et tortuosités vasculaires tout comme des changements marqués du diamètre des capillaires (Fryczkowski et al., 1989 ; Bhatto et al., 2002).

Les changements observés dans les études effectuées à ce jour mettent en évidence que la présence de vaso-occlusions et de non-perfusion qui en résulte se déroule aussi bien au niveau de la choroïde diabétique que de la rétine. La cause de non-perfusion choroïdienne n'est actuellement pas établie comme elle peut l'être au sein de la rétine. Néanmoins, les neutrophiles pourraient contribuer au processus occlusif retrouvé dans la choroïde diabétique et la rétine (Fukushima et al., 1997b ; Luty et al., 1997). Nous avons également observé que le nombre de PMN présents dans la choroïde diabétique est significativement plus élevé que dans les rétines contrôles et que ces PMN sont souvent associés à une perte de la viabilité des capillaires rétinien (Luty et al., 1997). Lorsque des conditions ischémiques existent, la néovascularisation peut survenir, comme au sein de la rétine.

Un résultat fonctionnel de la choroïdopathie pourrait être la perte de vision fonctionnelle inexplicée survenant chez des sujets diabétiques ne présentant pas de rétinopathie (Lovasik et Kergoat, 1993 ; Holopigian et al., 1997).

À RETENIR

- ✓ La choroïdopathie diabétique correspond à l'ensemble des modifications anatomiques, rhéologiques et fonctionnelles de la circulation choroïdienne liées au diabète.
- ✓ La diminution du flux sanguin choroïdien est probablement liée à la réduction du relâchement du NO par les vaisseaux choroïdiens.
- ✓ Les membranes basales vasculaires sont épaissies et des amas d'AGE se déposent au niveau de la membrane de Bruch et dans les espaces intercapillaires.
- ✓ La dégénérescence de la choriocapillaire chez des sujets diabétiques apparaît sous deux formes distinctes : une forme diffuse (dégénérescence de certains segments capillaires) et une forme focale (dégénérescence complète des choriocapillaires).
- ✓ L'étiologie de la dégénérescence des choriocapillaires est probablement multifactorielle. L'adhésion des PMN à l'endothélium vasculaire pourrait initier l'occlusion capillaire. Des taux augmentés d'ICAM-1 sont exprimés au niveau des PMN alors que les lésions qui surviennent au niveau des cellules endothéliales sont facilitées par les ROS. Les plaquettes des patients diabétiques expriment un taux élevé de sélectine P et pourraient mener à la formation de microthrombi.
- ✓ Une néovascularisation choroïdienne peut compliquer la choroïdopathie diabétique. Il s'agit alors de néovaisseaux qui se développent en dessous de l'épithélium pigmentaire rétinien ou d'anomalies microvasculaires intrachoroïdiennes.

ALTÉRATIONS HÉMODYNAMIQUES OCULAIRES

C. J. Pournaras

Au cours de l'évolution de la microangiopathie diabétique, les altérations biochimiques, hémorhéologiques et anatomiques du réseau vasculaire rétinien modifient le flux sanguin oculaire, en fonction de la progression de la maladie métabolique. Au moyen de diverses techniques, ces variations circulatoires ont été largement évaluées.

MODIFICATIONS DU FLUX SANGUIN

Circulation rétinienne

Les études du flux sanguin chez des patients diabétiques concernent différentes artéoles, veinules et capillaires rétiniens dans diverses régions, la choroïde, l'artère ophtalmique et les artères ciliaires postérieures. Les patients diabétiques inclus dans ces études présentent différents stades de la rétinopathie diabétique. Certains d'entre eux ont reçu un traitement par laser avant les mesures du flux sanguin. Par ailleurs, dans toutes ces études, la classification de la rétinopathie diabétique ne suit pas les mêmes critères.

Le tableau 13-IX résume les mesures du flux sanguin selon les stades de l'évolution de la rétinopathie diabétique, comparées aux mesures des sujets sains. Les études dans lesquelles seule la vitesse des globules rouges ou des leucocytes (ou le temps de passage) a été évaluée y sont mentionnées. Ce point est important, du fait que l'augmentation ou la diminution de la vitesse n'équivaut pas nécessairement à un flux sanguin augmenté ou diminué : le flux est calculé à partir de la vitesse et du diamètre des vaisseaux. Un grand nombre d'études citées ci-dessous combinent les techniques à laser Doppler (pour mesurer la vitesse) et des mesures du diamètre des vaisseaux, à partir d'images du fond d'œil.

Diabète de type 1 débutant sans signe clinique de rétinopathie diabétique

Le diamètre des vaisseaux et le flux rétinien total apparaissent déjà augmentés chez les diabétiques de type 1 sans signe clinique de rétinopathie diabétique, en comparaison avec un groupe de sujets sains de même âge (Grunwald *et al.*, 1996). Une vasodilatation rétinienne peut précéder le développement d'autres signes de

rétinopathie diabétique. Néanmoins, certaines études démontrent une absence d'altération du flux sanguin rétinien (Riva et Feke, 1981 ; Grunwald *et al.*, 1986b ; Patel *et al.*, 1992 ; Findl *et al.*, 2000 ; Guan *et al.*, 2006 ; Gilmore *et al.*, 2007a, 2007b), ou même une diminution du flux sanguin évalué à l'angiographie à la fluorescéine (Bursell, 1994 ; Clermont *et al.*, 1997).

Cette variabilité de résultats se retrouve aux niveaux des capillaires périmaculaires et périfovéolaires. Une diminution de la vitesse érythrocytaire semble être un signe caractéristique des patients diabétiques sans rétinopathie (diabète diagnostiqué depuis moins de cinq ans) (Arend *et al.*, 1991). Cette observation reflète une altération de la rhéologie sanguine dépendante du contrôle de la glycémie (Chung *et al.*, 1993). Néanmoins, suivant la méthode de mesure, une augmentation de la vitesse sanguine (Ludovico *et al.*, 2003) ou une absence de modification de celle-ci (Fallon *et al.*, 1986 ; Cuyper *et al.*, 2000) (tableau 13-IX) ont été démontrées.

Rétinopathie diabétique de fond ou non proliférante

Dans la rétinopathie diabétique non proliférante, la vélocimétrie à laser Doppler (Grunwald *et al.*, 1992 ; Patel *et al.*, 1992) et l'angiographie digitalisée (Clermont *et al.*, 1997) montrent une augmentation du flux rétinien. De plus, chez les enfants et les adolescents diabétiques, le diamètre des vaisseaux augmente après une période de temps moyen de 2,4 ans (Falck et Laatikainen, 1995). Au moyen de la technique de vélocimétrie à laser Doppler associée à la mesure du diamètre des vaisseaux rétiniens, d'autres études ne sont pas parvenues à démontrer, chez le même groupe de patients, des modifications du flux sanguin de la rétine (Riva et Feke, 1981 ; Grunwald *et al.*, 1986b ; Guan *et al.*, 2006 ; Gilmore *et al.*, 2007a, 2007b).

Une augmentation du temps de passage artérioveineux, observée à l'angiographie à la fluorescéine, a été interprétée comme étant une diminution du flux sanguin rétinien (Bertram *et al.*, 1992).

Chez les patients diabétiques de type 1, une augmentation de la vitesse des leucocytes au niveau des capillaires périfovéolaires a été associée à une diminution significative de la densité leucocytaire (Sinclair, 1991), observation faiblement corrélée avec le degré de la rétinopathie diabétique. De même, une augmentation de la vitesse des leucocytes au niveau des capillaires périfovéolaires a été observée au moyen de la technique de simulation du champ bleu (Fallon *et al.*, 1986).

La fluxmétrie à laser Doppler à balayage indique également une augmentation du flux sanguin dans la région papillo-maculaire (Cuypers *et al.*, 2000).

Par ailleurs, des vitesses diminuées (Arend *et al.*, 1991) ou non modifiées (Grunwald *et al.*, 1995) au niveau des capillaires ont également été rapportées.

Une vasodilatation progressive des vaisseaux rétiens survient durant le développement de l'œdème maculaire diabétique (Krisinsson *et al.*, 1997). Des mesures du flux sanguin n'ont pas pu

démontrer de différences des vitesses, du diamètre et du flux calculé des vaisseaux de la rétine, alors que l'augmentation du rapport des vitesses maximale et minimale est significativement corrélée au risque d'apparition d'un œdème maculaire (Guan *et al.*, 2006). En revanche, une diminution du flux dans les capillaires maculaires a été observée avec le *Heidelberg Retinal Fluxmeter* (HRF) (Hudson *et al.*, 2005), et une diminution des vitesses a été évaluée par l'angiographie à la fluorescéine-SLO (Sakata *et al.*, 2006) (tableau 13-IX).

Tableau 13-IX

Comparaison entre le flux sanguin des patients diabétiques sans rétinopathie, avec une rétinopathie de fond, avec un œdème maculaire, et le flux sanguin de sujets sains.

| Stade | Vaisseaux étudiés | Indications de modification du flux sanguin | Remarques |
|---|--------------------------------|--|--|
| Pas de rétinopathie | Vaisseaux rétiens* | Augmentation : Grunwald <i>et al.</i> , 1996 Diminution : Bursell, 1994 ; Clermont <i>et al.</i> , 1997 Pas de différence : Grunwald <i>et al.</i> , 1986b ; Patel <i>et al.</i> , 1992 ; Findl <i>et al.</i> , 2000 ; Guan <i>et al.</i> , 2006 ; Gilmore <i>et al.</i> , 2007a ; Gilmore <i>et al.</i> , 2007b | |
| | Capillaires rétiens | Augmentation : Ludovico <i>et al.</i> , 2003 Diminution : Arend <i>et al.</i> , 1991 Pas de différence : Fallon <i>et al.</i> , 1986 ; Cuypers <i>et al.</i> , 2000 ; Findl <i>et al.</i> , 2000 | Vitesse uniquement : Fallon <i>et al.</i> , 1986 ; Arend <i>et al.</i> , 1991 Cuypers <i>et al.</i> , 2000 : vitesse inchangée dans deux des trois régions rétiennes mesurées ; augmentée dans une région |
| | Choroïde | Augmentation : – Diminution : Geyer <i>et al.</i> , 1999 ; Nagaoka <i>et al.</i> , 2004 Pas de différence : Langham <i>et al.</i> , 1989 ; MacKinnon <i>et al.</i> , 1997 ; Findl <i>et al.</i> , 2000 ; Schmidt <i>et al.</i> , 2000 | |
| | Artère ophtalmique | Augmentation : – Diminution : Irfan <i>et al.</i> , 2004 Pas de différence : – | Vitesse uniquement : Irfan <i>et al.</i> , 2004 |
| | Artères ciliaires postérieures | Pas de données | |
| Rétinopathie de fond Rétinopathie non proliférante | Vaisseaux rétiens* | Augmentation : Grunwald <i>et al.</i> , 1992 ; Patel <i>et al.</i> , 1992 Diminution : Bertram <i>et al.</i> , 1992 Pas de différence : Riva et Feke, 1981 ; Grunwald <i>et al.</i> , 1986b ; Guan <i>et al.</i> , 2006 ; Gilmore <i>et al.</i> , 2007a ; Gilmore <i>et al.</i> , 2007b | Vitesse uniquement : Bertram <i>et al.</i> , 1992 |
| | Capillaires rétiens | Augmentation : Fallon <i>et al.</i> , 1986 Diminution : Arend <i>et al.</i> , 1991 Pas de différence : Grunwald <i>et al.</i> , 1995 ; Cuypers <i>et al.</i> , 2000 | Vitesse uniquement : Fallon <i>et al.</i> , 1986 Cuypers <i>et al.</i> , 2000 : vitesse inchangée dans deux des trois régions rétiennes mesurées ; augmentée dans une région |
| | Choroïde | Augmentation : MacKinnon <i>et al.</i> , 1997 ; Savage <i>et al.</i> , 1997 Diminution : Sebag <i>et al.</i> , 1994 ; Geyer <i>et al.</i> , 1999 ; Nagaoka <i>et al.</i> , 2004 Pas de différence : Schmidt <i>et al.</i> , 2000 | |
| | Artère ophtalmique | Augmentation : – Diminution : Inoue <i>et al.</i> , 2000 Pas de différence : Gracner, 2004 | Vitesse uniquement : Inoue <i>et al.</i> , 2000 ; Gracner, 2004 |
| | Artères ciliaires postérieures | Augmentation : – Diminution : – Pas de différence : Goebel <i>et al.</i> , 1995 ; Gracner, 2004 | Vitesse uniquement : Goebel <i>et al.</i> , 1995 ; Gracner, 2004 |

Tableau 13-IX (suite)

Comparaison entre le flux sanguin des patients diabétiques sans rétinopathie, avec une rétinopathie de fond, avec un œdème maculaire, et le flux sanguin de sujets sains.

| Stade | Vaisseaux étudiés | Indications de modification du flux sanguin | Remarques |
|---|--------------------------------|---|--|
| | Capillaires rétiens | Pas de données | |
| | Choroïde | Pas de données | |
| | Artère ophtalmique | Pas de données | |
| | Artères ciliaires postérieures | Pas de données | |
| Œdème maculaire cliniquement significatif | Vaisseaux rétiens* | Augmentation : Kristinsson <i>et al.</i> , 1997 Diminution : – Pas de différence : Guan <i>et al.</i> , 2006 | |
| | Capillaires rétiens | Augmentation : – Diminution : Hudson <i>et al.</i> , 2005 ; Sakata <i>et al.</i> , 2006 Pas de différence : – | Vitesse uniquement : Sakata <i>et al.</i> , 2006 |
| | Choroïde | Augmentation : – Diminution : Nagaoka <i>et al.</i> , 2004 Pas de différence : – | |
| | Artère ophtalmique | Pas de données | |
| | Artères ciliaires postérieures | Pas de données | |

* Artérioles et/ou veinules, capillaires compris dans certaines études.

Rétinopathie diabétique proliférante

Dans la rétinopathie diabétique proliférante et avant tout traitement au laser, un débit sanguin rétinien augmenté (Patel *et al.*, 1992), diminué (Grunwald *et al.*, 1993) ou non modifié (Grunwald *et al.*, 1986b) a été décrit (tableau 13-X). Cependant, l'hémodynamique de la rétine dépend des caractéristiques pathologiques spécifiques. Par exemple, une diminution du débit sanguin de la rétine et une imprégnation des vaisseaux semblent être associées à une non-perfusion capillaire sévère (Grunwald *et al.*, 1993).

Après un traitement au laser, le débit sanguin de la rétine est diminué en comparaison avec celui des sujets sains, comme l'a démontré la vélocimétrie à laser Doppler (Grunwald *et al.*, 1986a ; Grunwald *et al.*, 1986b ; Patel *et al.*, 1992 ; Fujio *et al.*, 1994). Le diamètre des vaisseaux rétiens est également diminué après photocoagulation laser (Feke *et al.*, 1982 ; Wilson, 1988 ; Gottfredsdottir *et al.*, 1993 ; Remky *et al.*, 1996). Finalement, des études sur l'évaluation des vitesses dans les vaisseaux rétiens ont démontré soit une diminution de la vitesse dans les capillaires maculaires (Fallon *et al.*, 1986), soit une diminution du temps circulatoire dans les vaisseaux de la rétine (Richard et Kreissig, 1985 ; Tsuchida, 1991 ; Bertram *et al.*, 1996) (tableau 13-X).

Après photocoagulation, une diminution du temps circulatoire rétinien n'a été démontrée que chez les patients ayant présenté une régression de la néovascularisation. En revanche, une augmentation du temps circulatoire rétinien a été observée chez les patients dont la néovascularisation a progressé en dépit du traitement au laser (Kim *et al.*, 2005).

Dans leur ensemble, les études démontrent que le flux sanguin est diminué après laser, cette diminution étant due soit à une diminution des besoins en oxygène et en nutriments, soit à une vasoconstriction rétinienne liée à une diffusion de l'oxygène à partir de la choroïde (Yu *et al.*, 2005).

En tenant compte des tableaux 13-IX et 13-X, il apparaît difficile d'établir une conclusion concernant la variation du débit sanguin au cours des différents stades de la rétinopathie diabétique par rapport aux sujets sains — à l'exception d'une diminution du débit sanguin oculaire après laser. Ces tableaux ont été conçus pour atteindre une telle conclusion mais n'incluent pas toutes les références sur le flux sanguin dans la rétinopathie diabétique. Les variations des résultats présentés sont souvent liées à l'interprétation des données des différentes techniques ou à des différences dans les critères d'inclusion et d'exclusion des diverses études rapportées.

Flux sanguin de la choroïde

Une forte réduction du flux sanguin oculaire pulsatile (FSOP) — qui représente dans une grande proportion la composante pulsatile du flux sanguin de la choroïde — a été observée chez les patients atteints d'une rétinopathie proliférante comparés à des sujets sains (Langham *et al.*, 1989). Cette réduction a été attribuée à une augmentation de la résistance vasculaire choroïdienne associée à une diminution de la pression de perfusion. D'autres études n'ont cependant pas observé une telle modification (Schmidt *et al.*, 2000) ou encore, elles ont décrit un FSOP plus élevé chez les patients diabétiques et lié à la sévérité de la rétinopathie (MacKinnon *et al.*, 1997).

Il a été également démontré que le flux sanguin choroïdien sous-fovéolaire mesuré par fluxmétrie à laser Doppler (FLD) était diminué de manière significative chez les patients diabétiques, particulièrement en présence d'un œdème maculaire (Nagaoka *et al.*, 2004 ; Schocket *et al.*, 2004). Une étude incluant des patients diabétiques de type 1 et de type 2, a montré que le flux pulsatile sanguin choroïdien sous-fovéolaire augmente avec la progression de la rétinopathie diabétique (Schmetterer *et al.*, 1997c). Les mêmes observations ont été effectuées chez de jeunes patients, sans maladie vasculaire concomitante (Findl *et al.*, 2000).

Tableau 13-X

Comparaison entre le flux sanguin des patients diabétiques avec une rétinopathie proliférante, avant ou après traitement au laser, et le flux sanguin des sujets sains.

| Rétinopathie proliférante | Vaisseaux étudiés | Indications de modification du flux sanguin | Remarques |
|---------------------------|--------------------------------|--|--|
| Avant traitement au laser | Vaisseaux réiniens* | Augmentation : Patel <i>et al.</i> , 1992 Diminution : Grunwald <i>et al.</i> , 1993 Pas de différence : Grunwald <i>et al.</i> , 1986b | |
| | Capillaires réiniens | Pas de données | |
| | Choroïde | Augmentation : MacKinnon <i>et al.</i> , 1997 ; Geyer <i>et al.</i> , 1999 Diminution : Schocket <i>et al.</i> , 2004 Pas de différence : Schmidt <i>et al.</i> , 2000 | |
| | Artère ophtalmique | Augmentation : – Diminution : Mendivil, 1997 Pas de différence : Goebel <i>et al.</i> , 1995 | Vitesse uniquement : Goebel <i>et al.</i> , 1995 ; Mendivil, 1997 |
| | Artères ciliaires postérieures | Augmentation : – Diminution : Mendivil, 1997 Pas de différence : Goebel <i>et al.</i> , 1995 | Vitesse uniquement : Goebel <i>et al.</i> , 1995 ; Mendivil, 1997 |
| Après traitement au laser | Vaisseaux réiniens* | Augmentation : – Diminution : Grunwald <i>et al.</i> , 1986a ; Grunwald <i>et al.</i> , 1986b ; Patel <i>et al.</i> , 1992 Pas de différence : – | |
| | Capillaires réiniens | Augmentation : – Diminution : Fallon <i>et al.</i> , 1986 Pas de différence : – | Vitesse uniquement : Fallon <i>et al.</i> , 1986 |
| | Choroïde | Augmentation : – Diminution : Savage <i>et al.</i> , 1997 Pas de différence : – | |
| | Artère ophtalmique | Augmentation : – Diminution : Mendivil, 1997 ; Inoue <i>et al.</i> , 2000 ; Sullu <i>et al.</i> , 2005 Pas de différence : – | Vitesse uniquement : Mendivil, 1997 ; Inoue <i>et al.</i> , 2000 ; Sullu <i>et al.</i> , 2005 |
| | Artères ciliaires postérieures | Augmentation : – Diminution : Mendivil, 1997 Pas de différence : Sullu <i>et al.</i> , 2005 | Vitesse uniquement : Mendivil, 1997 ; Sullu <i>et al.</i> , 2005 |

* Artérioles et/ou veinules, capillaires compris dans certaines études.

Circulation rétrobulbaire

Dans l'artère ophtalmique, une augmentation ou une absence de modification de l'indice de résistance ont été observées chez des patients diabétiques présentant différents degrés de rétinopathie (Tamaki *et al.*, 1993 ; Goebel *et al.*, 1995 ; MacKinnon *et al.*, 2000 ; Dimitrova *et al.*, 2001 ; Paivansalo *et al.*, 2004). D'autre part, dans le diabète, la vitesse du flux dans l'artère centrale de la rétine est réduite (Kawagishi *et al.*, 1995 ; Mendivil *et al.*, 1995 ; Guven *et al.*, 1996 ; MacKinnon *et al.*, 2000 ; Dimitrova *et al.*, 2001 ; Gracner, 2004).

Il reste encore à définir si cette réduction de la vitesse du flux survient avant l'apparition des signes cliniques de la rétinopathie diabétique (Kawagishi *et al.*, 1995) ou seulement aux stades proliférants ou préproliférants de celle-ci (Paivansalo *et al.*, 2004). En l'absence de mesures du diamètre de l'artère centrale de la rétine, il

n'est pas possible de conclure que cette réduction de la vitesse corresponde également à une diminution du flux sanguin de la rétine. Au niveau des artères ciliaires postérieures, on a pu observer aussi bien des vitesses de flux réduites qu'inchangées (Goebel *et al.*, 1995 ; Mendivil *et al.*, 1995 ; Dimitrova *et al.*, 2001 ; Gracner, 2004).

ALTÉRATIONS DE LA RÉGULATION DU FLUX SANGUIN

Dans l'étude du flux sanguin, une autre approche consiste à tester la régulation du débit sanguin de la rétine sous l'influence de différents stimuli physiologiques.

La rétine a besoin d'oxygène et de nutriments en quantité suffisante et il est nécessaire que le flux sanguin puisse se réguler

selon les modifications de la demande, comme par exemple en fonction de la luminosité ou de l'obscurité, ou encore, si la pression de perfusion est modifiée.

De nombreuses études démontrent l'existence d'altérations rhéologiques du sang chez les patients diabétiques (Oughton *et al.*, 1981 ; Satoh *et al.*, 1984 ; Simpson, 1985 ; Sternitzky *et al.*, 1986 ; Volger, 1986 ; Chung *et al.*, 1993 ; Meunier *et al.*, 1995 ; Hiroshiba *et al.*, 1998 ; Moravski *et al.*, 2000 ; Symeonidis *et al.*, 2001 ; Vekasi *et al.*, 2001 ; Abiko *et al.*, 2003). Celles-ci, en association avec un arbre vasculaire endommagé, affectent les capacités de régulation du flux sanguin rétinien.

Hypoxie systémique

La réduction du taux d'oxygène dans l'air inhalé serait l'un des stimuli possibles pour la régulation du flux sanguin.

L'hypoxie systémique induit une augmentation significative de la vitesse du flux sanguin dans la circulation périfovéale chez les patients avec une rétinopathie diabétique non proliférante, alors que le diamètre des vaisseaux rétiens reste inchangé.

Les patients avec une rétinopathie diabétique proliférante, quant à eux, ne modifient pas la vitesse du flux sanguin, ni le diamètre des vaisseaux pendant l'hypoxie. Ainsi, la capacité de régulation en réponse à une hypoxie systémique semble être affectée en présence d'une rétinopathie proliférante. Le traitement par photocoagulation au laser rétablit la régulation du flux rétinien (Fallon *et al.*, 1987).

Hyperoxie systémique

Lors d'une hyperoxie systémique, la régulation du flux sanguin est également altérée chez les patients diabétiques.

En effet, en réponse à l'inhalation de 100 % d'oxygène, la réactivité des artérioles rétiennes est altérée chez les patients avec une rétinopathie proliférante (Lewis *et al.*, 1992).

L'inhalation de 100 % d'oxygène entraîne une diminution du débit rétinien de 61 % chez les patients non diabétiques, de 53 % chez les patients diabétiques sans rétinopathie, de 38 % chez les patients avec une rétinopathie de fond et de 24 % chez les patients diabétiques avec une rétinopathie proliférante (Grunwald *et al.*, 1984). La diminution de la réponse régulatrice des vaisseaux rétiens à l'hyperoxie a été attribuée à la présence d'une hypoxie rétinienne (Grunwald *et al.*, 1984, 1986a). La diminution de cette adaptation pourrait également être le résultat d'une augmentation de l'endothéline 1 dans la circulation, entraînant une vasoconstriction rétinienne et une réponse diminuée des vaisseaux rétiens à l'hyperoxie (Takagi *et al.*, 1996).

Après photocoagulation rétinienne, entraînant une normalisation de l'oxygénation de la rétine interne, la diminution du flux était de 54 %, ce qui indique une réactivité restaurée après ce traitement (Grunwald *et al.*, 1984).

Contrôle glycémique

La glycémie joue un rôle important dans la perfusion de la rétine (Schmetterer et Wolzt, 1999). Le temps de passage artérioveineux est corrélé aux taux d'hémoglobine glyquée (HbA1c) chez les patients avec un diabète de type 1 ou 2 (Bertram *et al.*, 1991, 1992).

L'hyperglycémie aiguë entraîne une importante augmentation du flux sanguin de la rétine (Atherton *et al.*, 1980 ; Sullivan *et al.*, 1990 ; Williamson *et al.*, 1993). Cette réaction peut être liée à une augmentation de la consommation d'oxygène par les tissus rétiens pendant l'hyperglycémie (Tiedeman *et al.*, 1998). Cependant, la vitesse leucocytaire dans les capillaires maculaires des patients diabétiques reste stable pendant la phase d'hyperglycémie, ce qui

indique qu'une réponse de régulation protège la circulation maculaire des effets de l'hyperglycémie (Fallon *et al.*, 1987).

Les effets d'un contrôle glycémique strict représentent un intérêt particulier dans la mesure où, peu après le début d'une insulinothérapie intensive, certains yeux subissent une progression rapide de la rétinopathie diabétique (*The Diabetes Control and Complications Trial Research Group*, 1979 ; Waldhausl *et al.*, 1983 ; Frank, 1995). La progression de la rétinopathie serait corrélée à l'absence de diminution du flux sanguin de la rétine malgré l'instauration du contrôle diabétique strict (Grunwald *et al.*, 1990, 1994).

Réponse du flux sanguin à des modifications de la pression de perfusion oculaire

La capacité de la circulation rétinienne à répondre à des modifications de la pression de perfusion oculaire est altérée chez les diabétiques. Ceci a été évalué lors d'une diminution de la pression de perfusion par l'intermédiaire d'une augmentation de la pression intraoculaire (Sinclair *et al.*, 1982), lors d'une augmentation de la pression de perfusion à la suite d'un traitement par tyramine (Rassam *et al.*, 1995) ou à la suite d'une stimulation du système sympathique induite par des exercices isométriques (Dumskyj et Kohner, 1999).

Cette altération de la capacité d'autorégulation est plus prononcée pendant l'hyperglycémie (Rassam *et al.*, 1995) et se constate plus fréquemment chez les patients présentant un dysfonctionnement du système nerveux autonome (Lanigan *et al.*, 1989).

Il est probable que la vasodilatation provoquée par l'hyperglycémie empêche une réponse autorégulatrice normale pendant l'augmentation de la pression sanguine.

Une altération de la régulation du flux sanguin choroïdien sous-fovéolaire, en réponse à une augmentation de la pression de perfusion oculaire induite par un exercice isométrique, a été démontrée chez les patients diabétiques de type 1 présentant une rétinopathie, mais pas chez les patients sans rétinopathie diabétique. Cette absence de régulation du flux sanguin peut être le résultat d'un dysfonctionnement du système autonome, comme l'indique l'altération des résultats de la pupillométrie de ces patients (Movaffaghy *et al.*, 2002).

Réponse du flux sanguin à la stimulation flicker

Chez les sujets sains, la dilatation des vaisseaux rétiens est de l'ordre de 2 % à 3 % au cours d'une stimulation flicker ; elle est moins prononcée chez les patients diabétiques insulinodépendants (Garhofer *et al.*, 2004).

Les facteurs susceptibles de contribuer à cette altération de la réponse chez les diabétiques seraient liés à la perte des péricytes ou à des modifications de l'activité neuronale. La perte des péricytes peut altérer la capacité de réponse vasculaire aux médiateurs de la vasodilatation produits localement lors d'une stimulation flicker (Garhofer *et al.*, 2004). Une réponse neuronale altérée peut être le résultat d'anomalies fonctionnelles sélectives au niveau des cellules gliales de Müller dans la rétine diabétique (Mizutani *et al.*, 1998). Lors d'une stimulation lumineuse, les cellules de Müller interfèrent avec l'augmentation de l'activité neuronale et affectent le flux sanguin (Paemeleire, 2002 ; Riva *et al.*, 2005).

Effets de la photocoagulation panrétinienne sur la régulation du flux sanguin

Les yeux atteints de rétinopathie diabétique proliférante présentent une réponse régulatrice à l'hyperoxie diminuée, probablement en

raison de l'utilisation, dans les zones ischémiques ou hypoxiques de la rétine, d'une partie de l'excès de l'oxygène pour satisfaire les besoins métaboliques.

La photocoagulation augmente la pression partielle de l'oxygène au niveau de la rétine interne (Pourmaras *et al.*, 1990), conséquence d'une diminution de la consommation en oxygène par la rétine externe (Yu *et al.*, 2005) (cf. au chapitre 3, III – Couplage neurovasculaire).

Ainsi, par une meilleure oxygénation de la rétine suite au traitement par photocoagulation panrétinienne, la réactivité des vaisseaux rétiens à l'hyperoxie est restaurée (Grunwald *et al.*, 1984, 1986a, 1989). Cependant, la photocoagulation maculaire focale n'améliore pas la régulation du flux sanguin rétinien lors d'une augmentation de la pression de perfusion (Jeppesen et Bek, 2006). En outre, les yeux qui ont montré une régression de la néovascularisation présentaient une augmentation significative de la réponse régulatrice vasculaire de la rétine à l'hyperoxie (Grunwald *et al.*, 1989).

Il est probable que la réponse régulatrice à l'hyperoxie constitue un indice de l'état hypoxique ou ischémique. L'absence d'amélioration dans la réponse régulatrice après photocoagulation peut refléter la persistance d'une hypoxie/ischémie rétinienne, de sorte que la néovascularisation rétinienne continue à progresser.

Ces études cliniques indiquent que la photocoagulation doit être appliquée sur tout le territoire hypoxique/ischémique, de manière à éliminer complètement l'hypoxie de la rétine interne.

Inhibition de la synthèse de l'oxyde nitrique

Une réponse altérée du flux sanguin choroïdien pulsatile sous-fovéolaire à une inhibition systémique de la synthèse de l'oxyde nitrique (NO) a été initialement démontrée chez les patients avec un diabète de longue durée (Schmetterer *et al.*, 1997c). Récemment, il a été observé que dans le cadre d'un diabète de type 1 récent, cette réponse était normale (Dorner *et al.*, 2003).

Régulation du flux sanguin et œdème maculaire

L'œdème extracellulaire rétinien est une accumulation anormale de fluide dans un tissu ; le développement ou la régression de l'œdème dépend des mouvements de l'eau entre le compartiment vasculaire et le compartiment tissulaire (Stefansson *et al.*, 1987).

La pression hydrostatique dans les vaisseaux conduit l'eau à l'intérieur des tissus, ce mouvement étant contrecarré par des

différences de pression oncotique (osmotique) entre le sang et le tissu. Selon la loi de Starling, pour qu'un équilibre puisse être établi dans les échanges de liquide entre les vaisseaux et le tissu, les gradients des pressions oncotique et hydrostatique doivent être égaux et opposés : $\Delta P - \Delta Q = 0$, où ΔP représente le gradient de pression hydrostatique et ΔQ le gradient de pression osmotique entre les compartiments vasculaire et tissulaire.

Dans les conditions normales, ces forces sont en équilibre, et il n'existe pas de mouvement net de l'eau entre les compartiments tissulaire et vasculaire. Si la pression hydrostatique dans les capillaires et les veinules est augmentée, un mouvement d'eau se produit dans le compartiment tissulaire, entraînant la formation de l'œdème. En corollaire, une diminution de la pression sanguine hydrostatique entraînera la diminution de l'œdème, pour autant que les pressions oncotiques soient constantes.

Les artéioles rétinienne peuvent être considérées comme des vaisseaux de résistance, qui contrôlent la pression hydrostatique en aval. Les artéioles dilatées ont moins de résistance et, par conséquent, le flux sanguin et la pression hydrostatique sont augmentés en aval dans les capillaires et les veinules, là où, selon la loi de Laplace, une pression hydrostatique élevée dilate ces petits vaisseaux aux parois minces. Au niveau de la rétine, le diamètre des artéioles et des veinules est un donc indicateur de la pression hydrostatique dans la microcirculation rétinienne.

Avant le développement de l'œdème maculaire diabétique, les artéioles et les veinules rétinienne se dilatent de manière progressive (Kristinsson *et al.*, 1997 ; Bek, 1999). À la suite d'un traitement laser maculaire, les artéioles et les veinules subissent une constriction (Gottfredsdottir *et al.*, 1993) pendant que l'œdème rétinien régresse.

Le traitement laser entraîne une constriction des artéioles (autorégulation), la résistance de ces dernières augmente proportionnellement à la quatrième puissance du rayon, puis la pression hydrostatique, en aval dans les capillaires et les veinules, est diminuée. La loi de Starling implique que ce phénomène va réduire le flux de l'eau du compartiment vasculaire vers le compartiment tissulaire, et la pression oncotique pourra alors permettre le retour de l'eau à l'intérieur des vaisseaux et diminuer l'œdème. La diminution de la pression hydrostatique va également réduire la dilatation des veinules.

Par conséquent, les modifications hémodynamiques maculaires induites par divers traitements entraînant une vasoconstriction — photocoagulation au laser, hyperoxie, carbogène, traitements anti-inflammatoires, anti-VEGF — peuvent affecter le décours de l'œdème maculaire.

À RETENIR

- ✓ Au cours de l'évolution de la microangiopathie diabétique, les altérations biochimiques, hémorhéologiques et anatomiques du réseau vasculaire rétinien altèrent le flux sanguin oculaire, en fonction de la progression de la maladie métabolique.
- ✓ Des différences dans l'évaluation du flux aux stades initiaux de la microangiopathie sont liées à l'interprétation des résultats des techniques ou à des différences dans les critères d'inclusion et d'exclusion des diverses études rapportées.
- ✓ Les modifications hémodynamiques de la circulation rétinienne dépendent des caractéristiques pathologiques spécifiques ; une diminution du flux sanguin de la rétine semble être associée à une non-perfusion capillaire sévère.
- ✓ Une diminution du flux sanguin oculaire après photocoagulation au laser a été observée au cours des différents stades de la rétinopathie diabétique par rapport aux sujets sains.
- ✓ La régulation du flux sanguin de la rétine et de la choroïde sous-fovéolaire chez les diabétiques, lors des divers stimuli physiologiques, est altérée.
- ✓ Les modifications hémodynamiques dans la circulation maculaire induites par divers traitements entraînant une vasoconstriction (photocoagulation au laser, hyperoxie, carbogène, traitements anti-inflammatoires, anti-VEGF) peuvent affecter le décours de l'œdème maculaire.

BIBLIOGRAPHIE

- Abiko T., Abiko A., Clermont A.C. *et al.* (2003). Characterization of retinal leukostasis and hemodynamics in insulin resistance and diabetes : role of oxidants and protein kinase-C activation. *Diabetes*, 52 : 829-837.
- Abu-El-Asrar A.M., Dralands L., Missotten L. *et al.* (2004). Expression of apoptosis markers in the retinas of human subjects with diabetes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 45 : 2760-2766.
- Aiello L.P., Avery R.L., Arrigg P.G. *et al.* (1994). Vascular endothelial growth factor in ocular fluid of patients with diabetic retinopathy and other retinal disorders. *N Engl J Med*, 331 : 1480-1487.
- Aiello L.P., Pierce E.A., Foley E.D. *et al.* (1995). Suppression of retinal neovascularization in vivo by inhibition of vascular endothelial growth factor (VEGF) using soluble VEGF-receptor chimeric proteins. *Proc Natl Acad Sci USA*, 92 : 10457-10461.
- Akimoto Y., Hart G.W., Hirano H. *et al.* (2005). O-GlcNAc modification of nucleocytoplasmic proteins and diabetes. *Med Mol Morphol*, 38 : 84-91.
- Alon T., Hemo I., Itin A. *et al.* (1995). Vascular endothelial growth factor acts as a survival factor for newly formed retinal vessels and has implications for retinopathy of prematurity. *Nat Med*, 1 : 1024-1028.
- Arend O., Wolf S., Jung F. *et al.* (1991). Retinal microcirculation in patients with diabetes mellitus : dynamic and morphological analysis of perifoveal capillary network. *Br J Ophthalmol*, 75 : 514-518.
- Atherton A., Hill D.W., Young S. *et al.* (1980). The effect of acute hyperglycaemia on the retinal circulation of the normal cat. *Diabetologia*, 18 : 233-237.
- Avery R.L., Pearlman J., Pieramici D.J. *et al.* (2006). Intravitreal bevacizumab (Avastin) in the treatment of proliferative diabetic retinopathy. *Ophthalmology*, 113 : 1695 e1691-1615.
- Barber A.J., Lieth E., Khin S.A. *et al.* (1998). Neural apoptosis in the retina during experimental and human diabetes. Early onset and effect of insulin. *J Clin Invest*, 102 : 783-791.
- Barber A.J., Antonetti D.A. et Gardner T.W. (2000). Altered expression of retinal occludin and glial fibrillary acidic protein in experimental diabetes. The Penn State Retina Research Group. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 41 : 3561-3568.
- Barber A.J., Nakamura M., Wolpert E.B. *et al.* (2001). Insulin rescues retinal neurons from apoptosis by a phosphatidylinositol 3-kinase/Akt-mediated mechanism that reduces the activation of caspase-3. *J Biol Chem*, 276 : 32814-32821.
- Bek T. (1999). Diabetic maculopathy caused by disturbances in retinal vasomotion. A new hypothesis. *Acta Ophthalmol Scand*, 77 : 376-380.
- Bertram B., Wolf S., Fiehofer S. *et al.* (1991). Retinal circulation times in diabetes mellitus type 1. *Br J Ophthalmol*, 75 : 462-465.
- Bertram B., Wolf S., Arend O. *et al.* (1992). [Retinal circulation and current blood glucose value in diabetic retinopathy]. *Klin Monatsbl Augenheilkd*, 200 : 654-657.
- Bertram B., Arend O., Moritz A. *et al.* (1996). Retinal hemodynamics in diabetic retinopathy before and after laser coagulation. *Klin Monatsbl Augenheilkd*, 208 : 152-156.
- Bhutto I.A., Lu Z.Y., Takami Y. *et al.* (2002). Retinal and choroidal vasculature in rats with spontaneous diabetes type 2 treated with the angiotensin-converting enzyme inhibitor cilazapril : corrosion cast and electron-microscopic study. *Ophthalmic Res*, 34 : 220-231.
- Bhutto I.A. et Luty G.A. (2006). The vasculature of choroid. In : *Microvasculature Research : Biology and Pathology*. Elsevier, San Diego : 369-374.
- Bhutto I.A., McLeod D.S., Hasegawa T. *et al.* (2006). Pigment epithelium-derived factor (PEDF) and vascular endothelial growth factor (VEGF) in aged human choroid and eyes with age-related macular degeneration. *Exp Eye Res*, 82 : 99-110.
- Bierhaus A., Chevion S., Chevion M. *et al.* (1997). Advanced glycation end product-induced activation of NF-kappaB is suppressed by alpha-lipoic acid in cultured endothelial cells. *Diabetes*, 46 : 1481-1490.
- Bringmann A., Pannicke T., Grosche J. *et al.* (2006). Muller cells in the healthy and diseased retina. *Prog Retin Eye Res*, 25 : 397-424.
- Brownlee M. (1995). Advanced protein glycosylation in diabetes and aging. *Annu Rev Med*, 46 : 223-234.
- Brownlee M. (2001). Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature*, 414 : 813-820.
- Brownlee M. (2005). The pathobiology of diabetic complications : a unifying mechanism. *Diabetes*, 54 : 1615-1625.
- Bursell S. (1994). Correlation between decreased retinal blood flow and increased diacylglycerol in patients with early diabetes. *Invest Ophthalmol*, 35 : 2088.
- Buscher C., Weis A., Wöhrle M. *et al.* (1989). Islet transplantation in experimental diabetes of the rat. XII. Effect on diabetic retinopathy. Morphological findings and morphometrical evaluation. *Horm Metab Res*, 21 : 227-231.
- Cao J., McLeod S., Merges C.A. *et al.* (1998). Choriocapillaris degeneration and related pathologic changes in human diabetic eyes. *Arch Ophthalmol*, 116 : 589-597.
- Carmeliet P. (2000). Mechanisms of angiogenesis and arteriogenesis. *Nat Med*, 6 : 389-395.
- Carmeliet P. (2003). Angiogenesis in health and disease. *Nat Med*, 9 : 653-660.
- Cavallo M.G., Pozzilli P., Bird C. *et al.* (1991). Cytokines in sera from insulin-dependent diabetic patients at diagnosis. *Clin Exp Immunol*, 86 : 256-259.
- Chakravarthy U., Hayes R.G., Stitt A.W. *et al.* (1998). Constitutive nitric oxide synthase expression in retinal vascular endothelial cells is suppressed by high glucose and advanced glycation end products. *Diabetes*, 47 : 945-952.
- Chandel N.S., Maltepe E., Goldwasser E. *et al.* (1998). Mitochondrial reactive oxygen species trigger hypoxia-induced transcription. *Proc Natl Acad Sci USA*, 95 : 11715-11720.
- Cheung A.K., Fung M.K., Lo A.C. *et al.* (2005). Aldose reductase deficiency prevents diabetes-induced blood-retinal barrier breakdown, apoptosis, and glial reactivation in the retina of db/db mice. *Diabetes*, 54 : 3119-3125.
- Cho H., Kozasa T., Bondjers C. *et al.* (2003). Pericyte-specific expression of Rgs5 : implications for PDGF and EDG receptor signaling during vascular maturation. *Faseb J*, 17 : 440-442.
- Chung T.W., Liu A.G. et Yu J.H. (1993). Increased red cell rigidity might affect retinal capillary blood flow velocity and oxygen transport efficiency in type II diabetes. *Diabetes Res*, 23 : 75-82.
- Clermont A.C., Aiello L.P., Mori F. *et al.* (1997). Vascular endothelial growth factor and severity of nonproliferative diabetic retinopathy mediate retinal hemodynamics in vivo : a potential role for vascular endothelial growth factor in the progression of nonproliferative diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol*, 124 : 433-446.
- Cuypers M.H., Kasanardjo J.S. et Polak B.C. (2000). Retinal blood flow changes in diabetic retinopathy measured with the Heidelberg scanning laser Doppler flowmeter. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 238 : 935-941.
- Danis R.P., Bingaman D.P., Jirousek M. *et al.* (1998). Inhibition of intraocular neovascularization caused by retinal ischemia in pigs by PKCbeta inhibition with LY333531. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 39 : 171-179.
- Davis S., Aldrich T.H., Jones P.F. *et al.* (1996). Isolation of angiopoietin-1, a ligand for the TIE2 receptor, by secretion-trap expression cloning. *Cell*, 87 : 1161-1169.
- Degenhardt T.P., Thorpe S.R. et Baynes J.W. (1998). Chemical modification of proteins by methylglyoxal. *Cell Mol Biol (Noisy-le-Grand)*, 44 : 1139-1145.
- Dimitrova G., Kato S., Tamaki Y. *et al.* (2001). Choroidal circulation in diabetic patients. *Eye*, 15 : 602-607.
- Dorner G.T., Garhofer G., Selenko N. *et al.* (2003). The ocular hemodynamic response to nitric oxide synthase inhibition is unaltered in patients with early type I diabetes. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 241 : 619-624.
- Dosso A.A., Bonvin E.R., Morel Y. *et al.* (1996). Risk factors associated with contrast sensitivity loss in diabetic patients. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 234 : 300-305.
- Dosso A.A., Leuenberger P.M. et Rungger-Brandle E. (1999). Remodeling of retinal capillaries in the diabetic hypertensive rat. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 40 : 2405-2410.
- Du X., Matsumura T., Edelstein D. *et al.* (2003). Inhibition of GAPDH activity by poly(ADP-ribose) polymerase activates three major pathways of hyperglycemic damage in endothelial cells. *J Clin Invest*, 112 : 1049-1057.
- Dumskyj M.J. et Kohner E.M. (1999). Retinal blood flow regulation in diabetes mellitus : impaired autoregulation and no detectable effect of autonomic neuropathy using laser Doppler velocimetry, computer assisted image analysis, and isometric exercise. *Microvasc Res*, 57 : 353-356.
- Eichler W., Kuhr H., Hoffmann S. *et al.* (2000). VEGF release by retinal glia depends on both oxygen and glucose supply. *Neuroreport*, 11 : 3533-3537.
- Ellis E.A., Guberski D.L., Somogyi-Mann M. *et al.* (2000). Increased H₂O₂, vascular endothelial growth factor and receptors in the retina of the BBZ/Wor diabetic rat. *Free Radic Biol Med*, 28 : 91-101.
- Engerman R.L. (1989). Pathogenesis of diabetic retinopathy. *Diabetes*, 38 : 1203-1206.
- Engerman R.L. et Kern T.S. (1993). Aldose reductase inhibition fails to prevent retinopathy in diabetic and galactosemic dogs. *Diabetes*, 42 : 820-825.
- Esser S., Wolburg K., Wolburg H. *et al.* (1998). Vascular endothelial growth factor induces endothelial fenestrations in vitro. *J Cell Biol*, 140 : 947-959.
- Falck A. et Laatikainen L. (1995). Retinal vasodilation and hyperglycaemia in diabetic children and adolescents. *Acta Ophthalmol Scand*, 73 : 119-124.
- Fallon T.J., Chowienyckz P. et Kohner E.M. (1986). Measurement of retinal blood flow in diabetes by the blue-light entoptic phenomenon. *Br J Ophthalmol*, 70 : 43-46.
- Fallon T.J., Sleightholm M.A., Merrick C. *et al.* (1987). The effect of acute hyperglycemia on flow velocity in the macular capillaries. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 28 : 1027-1030.
- Feke G.T., Green G.J., Goger D.G. *et al.* (1982). Laser Doppler measurements of the effect of panretinal photocoagulation on retinal blood flow. *Ophthalmology*, 89 : 757-762.
- Feng Y., Vom Hagen F., Lin J. *et al.* (2007). Incipient diabetic retinopathy - Insights from an experimental model. *Ophthalmologica*, 221 : 269-274.
- Findl O., Dallinger S., Rami B. *et al.* (2000). Ocular haemodynamics and colour contrast sensitivity in patients with type 1 diabetes. *Br J Ophthalmol*, 84 : 493-498.
- Frank R.N. (1995). Diabetic retinopathy. *Prog in Retin Eye Res*, 14 : 361-392.
- Frank R.N. (2004). Diabetic retinopathy. *N Engl J Med*, 350 : 48-58.
- Fryczkowski A.W., Sato S.E. et Hodes B.L. (1988). Changes in the diabetic choroidal vasculature : scanning electron microscopy findings. *Ann Ophthalmol*, 20 : 299-305.
- Fryczkowski A.W., Hodes B.L. et Walker J. (1989). Diabetic choroidal and iris vasculature scanning electron microscopy findings. *Int Ophthalmol*, 13 : 269-279.
- Fu M.X., Requena J.R., Jenkins A.J. *et al.* (1996). The advanced glycation end product, Nepsilon-(carboxymethyl)lysine, is a product of both lipid peroxidation and glycoxidation reactions. *J Biol Chem*, 271 : 9982-9986.

- Fuchs C., Forster V., Balse E. *et al.* (2005). Retinal-cell-conditioned medium prevents TNF-alpha-induced apoptosis of purified ganglion cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 46 : 2983-2991.
- Fujio N., Feke G.T., Goger D.G. *et al.* (1994). Regional retinal blood flow reduction following half fundus photocoagulation treatment. *Br J Ophthalmol*, 78 : 335-338.
- Fukushima I., McLeod D.S. et Luty G.A. (1997a). Intrachoroidal microvascular abnormality : a previously unrecognized form of choroidal neovascularization. *Am J Ophthalmol*, 124 : 473-487.
- Fukushima I., McLeod D.S., Merges C. *et al.* (1997b). Relationship of neutrophils to capillary dropout and adhesion molecules in diabetic retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci* : S769.
- Garcia Soriano F., Virag L., Jagtap P. *et al.* (2001). Diabetic endothelial dysfunction : the role of poly(ADP-ribose) polymerase activation. *Nat Med*, 7 : 108-113.
- Gardner T.W., Lieth E., Khin S.A. *et al.* (1997). Astrocytes increase barrier properties and ZO-1 expression in retinal vascular endothelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 38 : 2423-2427.
- Garhofer G., Zawinka C., Resch H. *et al.* (2004). Reduced response of retinal vessel diameters to flicker stimulation in patients with diabetes. *Br J Ophthalmol*, 88 : 887-891.
- Gerhardt H. et Betscholtz C. (2003). Endothelial-pericyte interactions in angiogenesis. *Cell Tissue Res*, 314 : 15-23.
- Geyer O., Neudorfer M., Snir T. *et al.* (1999). Pulsatile ocular blood flow in diabetic retinopathy. *Acta Ophthalmol Scand*, 77 : 522-525.
- Giardino I., Fard A.K., Hatchell D.L. *et al.* (1998). Aminoguanidine inhibits reactive oxygen species formation, lipid peroxidation, and oxidant-induced apoptosis. *Diabetes*, 47 : 1114-1120.
- Gilbert R.E., Vranes D., Berka J.L. *et al.* (1998). Vascular endothelial growth factor and its receptors in control and diabetic rat eyes. *Lab Invest*, 78 : 1017-1027.
- Gilmore E.D., Hudson C., Nrusimhadevara R.K. *et al.* (2007a). Retinal arteriolar diameter, blood velocity, and blood flow response to an isocapnic hyperoxic provocation in early sight-threatening diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 48 : 1744-1750.
- Gilmore E.D., Hudson C., Nrusimhadevara R.K. *et al.* (2007b). Retinal arteriolar hemodynamic response to an acute hyperglycemic provocation in early and sight-threatening diabetic retinopathy. *Microvasc Res*, 73 : 191-197.
- Goebel W., Lieb W.E., Ho A. *et al.* (1995). Color Doppler imaging : a new technique to assess orbital blood flow in patients with diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 36 : 864-870.
- Gottfredsdottir M.S., Stefansson E., Jonasson F. *et al.* (1993). Retinal vasoconstriction after laser treatment for diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol*, 115 : 64-67.
- Gracner T. (2004). Ocular blood flow velocity determined by color Doppler imaging in diabetic retinopathy. *Ophthalmologica*, 218 : 237-242.
- Grunwald J.E., Riva C.E., Brucker A.J. *et al.* (1984). Altered retinal vascular response to 100 % oxygen breathing in diabetes mellitus. *Ophthalmology*, 91 : 1447-1452.
- Grunwald J.E., Riva C.E., Brucker A.J. *et al.* (1986a). Effect of panretinal photocoagulation on retinal blood flow in proliferative diabetic retinopathy. *Ophthalmology*, 93 : 590-595.
- Grunwald J.E., Riva C.E., Sinclair S.H. *et al.* (1986b). Laser Doppler velocimetry study of retinal circulation in diabetes mellitus. *Arch Ophthalmol*, 104 : 991-996.
- Grunwald J.E., Brucker A.J., Petrig B.L. *et al.* (1989). Retinal blood flow regulation and the clinical response to panretinal photocoagulation in proliferative diabetic retinopathy. *Ophthalmology*, 96 : 1518-1522.
- Grunwald J.E., Brucker A.J., Schwartz S.S. *et al.* (1990). Diabetic glycemic control and retinal blood flow. *Diabetes*, 39 : 602-607.
- Grunwald J.E., Riva C.E., Baine J. *et al.* (1992). Total retinal volumetric blood flow rate in diabetic patients with poor glycemic control. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 33 : 356-363.
- Grunwald J.E., Brucker A.J., Grunwald S.E. *et al.* (1993). Retinal hemodynamics in proliferative diabetic retinopathy. A laser Doppler velocimetry study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 34 : 66-71.
- Grunwald J.E., Brucker A.J., Braunstein S.N. *et al.* (1994). Strict metabolic control and retinal blood flow in diabetes mellitus. *Br J Ophthalmol*, 78 : 598-604.
- Grunwald J.E., Riva C.E., Petrig B.L. *et al.* (1995). Strict control of glycaemia : effects on blood flow in the large retinal vessels and in the macular microcirculation. *Br J Ophthalmol*, 79 : 735-741.
- Grunwald J.E., DuPont J. et Riva C.E. (1996). Retinal haemodynamics in patients with early diabetes mellitus. *Br J Ophthalmol*, 80 : 327-331.
- Guan K., Hudson C., Wong T. *et al.* (2006). Retinal hemodynamics in early diabetic macular edema. *Diabetes*, 55 : 813-818.
- Guvan D., Ozdemir H. et Hasanreisoglu B. (1996). Hemodynamic alterations in diabetic retinopathy. *Ophthalmology*, 103 : 1245-1249.
- Hammes H.P., Martin S., Federlin K. *et al.* (1991). Aminoguanidine treatment inhibits the development of experimental diabetic retinopathy. *Proc Natl Acad Sci USA*, 88 : 11555-11558.
- Hammes H.P., Federoff H.J. et Brownlee M. (1995). Nerve growth factor prevents both neuroretinal programmed cell death and capillary pathology in experimental diabetes. *Mol Med*, 1 : 527-534.
- Hammes H.P., Bartmann A., Engel L. *et al.* (1997). Antioxidant treatment of experimental diabetic retinopathy in rats with nicanartine. *Diabetologia*, 40 : 629-634.
- Hammes H.P., Alt A., Niwa T. *et al.* (1999). Differential accumulation of advanced glycation end products in the course of diabetic retinopathy. *Diabetologia*, 42 : 728-736.
- Hammes H.P., Du X., Edelstein D. *et al.* (2003). Benfotiamine blocks three major pathways of hyperglycemic damage and prevents experimental diabetic retinopathy. *Nat Med*, 9 : 294-299.
- Hammes H.P., Lin J., Wagner P. *et al.* (2004). Angiotensin-2 causes pericyte dropout in the normal retina : evidence for involvement in diabetic retinopathy. *Diabetes*, 53 : 1104-1110.
- Hanahan D. (1997). Signaling vascular morphogenesis and maintenance. *Science*, 277 : 48-50.
- Handa J.T., Verzijl N., Matsunaga H. *et al.* (1999). Increase in the advanced glycation end product pentosidine in Bruch's membrane with age. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 40 : 775-779.
- Hardy K.J., Lipton J., Scase M.O. *et al.* (1992). Detection of colour vision abnormalities in uncomplicated type 1 diabetic patients with angiographically normal retinas. *Br J Ophthalmol*, 76 : 461-464.
- Hidayat A.A. et Fine B.S. (1985). Diabetic choroidopathy. Light and electron microscopic observations of seven cases. *Ophthalmology*, 92 : 512-522.
- Hiroshiba N., Ogura Y., Nishiwaki H. *et al.* (1998). Alterations of retinal microcirculation in response to scatter photocoagulation. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 39 : 769-776.
- Hohman T.C., Nishimura C. et Robison W.G., Jr. (1989). Aldose reductase and polyol in cultured pericytes of human retinal capillaries. *Exp Eye Res*, 48 : 55-60.
- Holash J., Wiegand S.J. et Yancopoulos G.D. (1999). New model of tumor angiogenesis : dynamic balance between vessel regression and growth mediated by angiopoietins and VEGF. *Oncogene*, 18 : 5356-5362.
- Hollander H., Makarov F., Dreher Z. *et al.* (1991). Structure of the macroglia of the retina : sharing and division of labour between astrocytes and Muller cells. *J Comp Neurol*, 313 : 587-603.
- Holopigian K., Greenstein V.C., Seiple W. *et al.* (1997). Evidence for photoreceptor changes in patients with diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 38 : 2355-2365.
- Hudson C., Flanagan J.G., Turner G.S. *et al.* (2005). Exaggerated relative nasal-temporal asymmetry of macular capillary blood flow in patients with clinically significant diabetic macular oedema. *Br J Ophthalmol*, 89 : 142-146.
- Inoue M., Azumi A. et Yamamoto M. (2000). Ophthalmic artery blood flow velocity changes in diabetic patients as a manifestation of macroangiopathy. *Acta Ophthalmol Scand*, 78 : 173-176.
- Irfan S., Arain T.M., Shaikat A. *et al.* (2004). Effect of pregnancy on diabetic nephropathy and retinopathy. *J Coll Physicians Surg Pak*, 14 : 75-78.
- Ishii H., Jirousek M.R., Koya D. *et al.* (1996). Amelioration of vascular dysfunctions in diabetic rats by an oral PKC beta inhibitor. *Science*, 272 : 728-731.
- Jain R.K. (2003). Molecular regulation of vessel maturation. *Nat Med*, 9 : 685-693.
- Jeppesen P. et Bek T. (2006). Impaired retinal autoregulation in small retinal arterioles before and after focal laser treatment for diabetic maculopathy. *Br J Ophthalmol*, 90 : 198-201.
- Kantar A., Giorgi P.L., Curatola G. *et al.* (1991). Alterations in membrane fluidity of diabetic polymorphonuclear leukocytes. *Biochem Med Metab Biol*, 46 : 422-426.
- Kawagishi T., Nishizawa Y., Emoto M. *et al.* (1995). Impaired retinal artery blood flow in IDDM patients before clinical manifestations of diabetic retinopathy. *Diabetes Care*, 18 : 1544-1549.
- Kelley C., D'Amore P., Hechtman H.B. *et al.* (1988). Vasoactive hormones and cAMP affect pericyte contraction and stress fibres in vitro. *J Muscle Res Cell Motil*, 9 : 184-194.
- Kem T.S. et Engerman R.L. (2001). Pharmacological inhibition of diabetic retinopathy : aminoguanidine and aspirin. *Diabetes*, 50 : 1636-1642.
- Kim Y.W., Kim S.J. et Yang Y.S. (2005). The clinical significance of venous filling time through panretinal photocoagulation in proliferative diabetic retinopathy. *Korean J Ophthalmol*, 19 : 179-182.
- Kislinger T., Fu C., Huber B. *et al.* (1999). N(epsilon)-(carboxymethyl)lysine adducts of proteins are ligands for receptor for advanced glycation end products that activate cell signaling pathways and modulate gene expression. *J Biol Chem*, 274 : 31740-31749.
- Kitaya N., Nagaoka T., Hikichi T. *et al.* (2003). Features of abnormal choroidal circulation in central serous chorioretinopathy. *Br J Ophthalmol*, 87 : 709-712.
- Kolm-Litty V., Sauer U., Nerlich A. *et al.* (1998). High glucose-induced transforming growth factor beta1 production is mediated by the hexosamine pathway in porcine glomerular mesangial cells. *J Clin Invest*, 101 : 160-169.
- Kowluru R.A. et Odenbach S. (2004). Effect of long-term administration of alpha-lipoic acid on retinal capillary cell death and the development of retinopathy in diabetic rats. *Diabetes*, 53 : 3233-3238.
- Kowluru R.A. (2005). Diabetic retinopathy : mitochondrial dysfunction and retinal capillary cell death. *Antioxid Redox Signal*, 7 : 1581-1587.
- Kowluru R.A., Kowluru V., Xiong Y. *et al.* (2006). Overexpression of mitochondrial superoxide dismutase in mice protects the retina from diabetes-induced oxidative stress. *Free Radic Biol Med*, 41 : 1191-1196.
- Koya D. et King G.L. (1998). Protein kinase C activation and the development of diabetic complications. *Diabetes*, 47 : 859-866.
- Kristinsson J.K., Gottfredsdottir M.S. et Stefansson E. (1997). Retinal vessel dilatation and elongation precedes diabetic macular oedema. *Br J Ophthalmol*, 81 : 274-278.

- Kuroki M., Voest E.E., Amano S. *et al.* (1996). Reactive oxygen intermediates increase vascular endothelial growth factor expression in vitro and in vivo. *J Clin Invest*, 98 : 1667-1675.
- Lampeter E.R., Kishimoto T.K., Rothlein R. *et al.* (1992). Elevated levels of circulating adhesion molecules in IDDM patients and in subjects at risk for IDDM. *Diabetes*, 41 : 1668-1671.
- Langham M.E., Farrell R.A., O'Brien V. *et al.* (1989). Blood flow in the human eye. *Acta Ophthalmol Suppl*, 191 : 9-13.
- Langham M.E., Grebe R., Hopkins S. *et al.* (1991). Choroidal blood flow in diabetic retinopathy. *Exp Eye Res*, 52 : 167-173.
- Lanigan L.P., Clark C.V., Allawi J.J. *et al.* (1989). Responses of the retinal circulation to systemic autonomic stimulation in diabetes mellitus. *Eye*, 3 (Pt 1) : 39-47.
- Lasky L.A. (1992). Selectins : interpreters of cell-specific carbohydrate information during inflammation. *Science*, 258 : 964-969.
- Lee A.Y., Chung S.K. et Chung S.S. (1995). Demonstration that polyol accumulation is responsible for diabetic cataract by the use of transgenic mice expressing the aldose reductase gene in the lens. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 92 : 2780-2784.
- Lewis H., Abrams G.W., Blumenkranz M.S. *et al.* (1992). Vitrectomy for diabetic macular traction and edema associated with posterior hyaloidal traction. *Ophthalmology*, 99 : 753-759.
- Li Q., Zemel E., Miller B. *et al.* (2002). Early retinal damage in experimental diabetes : electroretinographical and morphological observations. *Exp Eye Res*, 74 : 615-625.
- Lieth E., Barber A.J., Xu B. *et al.* (1998). Glial reactivity and impaired glutamate metabolism in short-term experimental diabetic retinopathy. Penn State Retina Research Group. *Diabetes*, 47 : 815-820.
- Lieth E., LaNoue K.F., Antonetti D.A. *et al.* (2000). Diabetes reduces glutamate oxidation and glutamine synthesis in the retina. The Penn State Retina Research Group. *Exp Eye Res*, 70 : 723-730.
- Lorenzi M. et Gerhardinger C. (2001). Early cellular and molecular changes induced by diabetes in the retina. *Diabetologia*, 44 : 791-804.
- Lovaski J.V. et Kergoat H. (1993). Electroretinographic results and ocular vascular perfusion in type 1 diabetes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 34 : 1731-1743.
- Lu M., Kuroki M., Amano S. *et al.* (1998). Advanced glycation end products increase retinal vascular endothelial growth factor expression. *J Clin Invest*, 101 : 1219-1224.
- Ludovico J., Bernardes R., Pires I. *et al.* (2003). Alterations of retinal capillary blood flow in preclinical retinopathy in subjects with type 2 diabetes. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 241 : 181-186.
- Lutty G.A., Cao J. J. et McLeod D.S. (1997). Relationship of polymorphonuclear leukocytes to capillary dropout in the human diabetic choroid. *Am J Pathol*, 151 : 707-714.
- Lyons T.J., Li W., Wojciechowski B. *et al.* (2000). Aminoguanidine and the effects of modified LDL on cultured retinal capillary cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 41 : 1176-1180.
- MacKinnon J.R., O'Brien C., Swa K. *et al.* (1997). Pulsatile ocular blood flow in untreated diabetic retinopathy. *Acta Ophthalmol Scand*, 75 : 661-664.
- MacKinnon J.R., McKillop G., O'Brien C. *et al.* (2000). Colour Doppler imaging of the ocular circulation in diabetic retinopathy. *Acta Ophthalmol Scand*, 78 : 386-389.
- Maiese K., Chong Z.Z. et Shang Y.C. (2007). Mechanistic insights into diabetes mellitus and oxidative stress. *Curr Med Chem*, 14 : 1729-1738.
- Maisonpierre P.C., Suri C., Jones P.F. *et al.* (1997). Angiopoietin-2, a natural antagonist for Tie2 that disrupts in vivo angiogenesis. *Science*, 277 : 55-60.
- Mamputu J.C. et Renier G. (2004). Advanced glycation end-products increase monocyte adhesion to retinal endothelial cells through vascular endothelial growth factor-induced ICAM-1 expression : inhibitory effect of antioxidants. *J Leukoc Biol*, 75 : 1062-1069.
- Mason J.O. 3rd, Nixon P.A. et White M.F. (2006). Intravitreal injection of bevacizumab (Avastin) as adjunctive treatment of proliferative diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol*, 142 : 685-688.
- Masson E., Wiernsperger N., Lagarde M. *et al.* (2005). Involvement of gangliosides in glucosamine-induced proliferation decrease of retinal pericytes. *Glycobiology*, 15 : 585-591.
- McLeod D.S. et Lutty G.A. (1994). High-resolution histologic analysis of the human choroidal vasculature. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 35 : 3799-3811.
- McLeod D.S., Lefer D.J., Merges C. *et al.* (1995). Enhanced expression of intracellular adhesion molecule-1 and P-selectin in the diabetic human retina and choroid. *Am J Pathol*, 147 : 642-653.
- Mendivil A., Cuartero V. et Mendivil M.P. (1995). Ocular blood flow velocities in patients with proliferative diabetic retinopathy and healthy volunteers : a prospective study. *Br J Ophthalmol*, 79 : 413-416.
- Mendivil A. (1997). Ocular blood flow velocities in patients with proliferative diabetic retinopathy after panretinal photocoagulation. *Surv Ophthalmol*, 42 Suppl 1 : S89-95.
- Meunier I., Soubrane G. et Coscas G. (1995). Effect of rheological factors on diabetic microangiopathies : is there an effective medical treatment for diabetic retinopathy? *Bull Soc Belge Ophthalmol*, 256 : 67-70.
- Michaelson I. (1948). The mode of development of the vascular system of the retina, with some observations on its significance for certain retinal diseases. *Trans Ophthalmol Soc UK* : 137-190.
- Miller J.W., Adamis A.P., Shima D.T. *et al.* (1994). Vascular endothelial growth factor/vascular permeability factor is temporally and spatially correlated with ocular angiogenesis in a primate model. *Am J Pathol*, 145 : 574-584.
- Mizutani M., Gerhardinger C. et Lorenzi M. (1998). Muller cell changes in human diabetic retinopathy. *Diabetes*, 47 : 445-449.
- Moravski C.J., Kelly D.J., Cooper M.E. *et al.* (2000). Retinal neovascularization is prevented by blockade of the renin-angiotensin system. *Hypertension*, 36 : 1099-1104.
- Morikawa S., Baluk P., Kaidoh T. *et al.* (2002). Abnormalities in pericytes on blood vessels and endothelial sprouts in tumors. *Am J Pathol*, 160 : 985-1000.
- Movaffaghy A., Chamot S.R., Dosso A. *et al.* (2002). Effect of isometric exercise on choroidal blood flow in type 1 diabetic patients. *Klin Monatsbl Augenheilkd*, 219 : 299-301.
- Murata T., Ishibashi T., Khalil A. *et al.* (1995). Vascular endothelial growth factor plays a role in hyperpermeability of diabetic retinal vessels. *Ophthalmic Res*, 27 : 48-52.
- Murata T., Nakagawa K., Khalil A. *et al.* (1996). The relation between expression of vascular endothelial growth factor and breakdown of the blood-retinal barrier in diabetic rat retinas. *Lab Invest*, 74 : 819-825.
- Nagaoka T., Kitaya N., Sugawara R. *et al.* (2004). Alteration of choroidal circulation in the foveal region in patients with type 2 diabetes. *Br J Ophthalmol*, 88 : 1060-1063.
- Nakamura M., Barber A.J., Antonetti D.A. *et al.* (2001). Excessive hexosamines block the neuroprotective effect of insulin and induce apoptosis in retinal neurons. *J Biol Chem*, 276 : 43748-43755.
- Nishikawa T., Edelstein D., Du X.L. *et al.* (2000). Normalizing mitochondrial superoxide production blocks three pathways of hyperglycaemic damage. *Nature*, 404 : 787-790.
- Nomura M., Yamagishi S., Harada S. *et al.* (1995). Possible participation of autocrine and paracrine vascular endothelial growth factors in hypoxia-induced proliferation of endothelial cells and pericytes. *J Biol Chem*, 270 : 28316-28324.
- Okamoto T., Tanaka S., Stan A.C. *et al.* (2002). Advanced glycation end products induce angiogenesis in vivo. *Microvasc Res*, 63 : 186-195.
- Orlidge A. et D'Amore P.A. (1987). Inhibition of capillary endothelial cell growth by pericytes and smooth muscle cells. *J Cell Biol*, 105 : 1455-1462.
- Oughton J., Barnes A.J. et Kohner E.M. (1981). Diabetes mellitus : its effect on the flow properties of blood. *Horm Metab Res Suppl*, 11 : 112-120.
- Paemeleire K. (2002). The cellular basis of neurovascular metabolic coupling. *Acta Neurol Belg*, 102 : 153-157.
- Paivansalo M., Pelkonen O., Rajala U. *et al.* (2004). Diabetic retinopathy : sonographically measured hemodynamic alterations in ocular, carotid, and vertebral arteries. *Acta Radiol*, 45 : 404-410.
- Pannicke T., Iandiev I., Wurm A. *et al.* (2006). Diabetes alters osmotic swelling characteristics and membrane conductance of glial cells in rat retina. *Diabetes*, 55 : 633-639.
- Parisi V., Uccioli L., Parisi L. *et al.* (1998). Neural conduction in visual pathways in newly-diagnosed IDDM patients. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 108 : 490-496.
- Patel V., Rassam S., Newsom R. *et al.* (1992). Retinal blood flow in diabetic retinopathy. *BMJ*, 305 : 678-683.
- Piconi L., Quagliari L., Da Ros R. *et al.* (2004). Intermittent high glucose enhances ICAM-1, VCAM-1, E-selectin and interleukin-6 expression in human umbilical endothelial cells in culture : the role of poly(ADP-ribose) polymerase. *J Thromb Haemost*, 2 : 1453-1459.
- Pieper G.M. (1998). Review of alterations in endothelial nitric oxide production in diabetes : protective role of arginine on endothelial dysfunction. *Hypertension*, 31 : 1047-1060.
- Pierce E.A., Avery R.L., Foley E.D. *et al.* (1995). Vascular endothelial growth factor/vascular permeability factor expression in a mouse model of retinal neovascularization. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 92 : 905-909.
- PKC-DRS Study Group (2005). The effect of ruboxistaurin on visual loss in patients with moderately severe to very severe nonproliferative diabetic retinopathy : initial results of the Protein Kinase C beta Inhibitor Diabetic Retinopathy Study (PKC-DRS) multicenter randomized clinical trial. *Diabetes*, 54 : 2188-2197.
- PKC-DRS2 Study Group, Aiello L.P., Davis M.D. *et al.* (2006). Effect of ruboxistaurin on visual loss in patients with diabetic retinopathy. *Ophthalmology*, 113 : 2221-2230.
- Poumaras C.J., Tscopoulos M., Strommer K. *et al.* (1990). Scatter photocoagulation restores tissue hypoxia in experimental vasoproliferative microangiopathy in miniature pigs. *Ophthalmology*, 97 : 1329-1333.
- Raivich G., Bohatschek M., Kloss C.U. *et al.* (1999). Neuroglial activation repertoire in the injured brain : graded response, molecular mechanisms and cues to physiological function. *Brain Res Brain Res Rev*, 30 : 77-105.
- Rassam S.M., Patel V. et Kohner E.M. (1995). The effect of experimental hypertension on retinal vascular autoregulation in humans : a mechanism for the progression of diabetic retinopathy. *Exp Physiol*, 80 : 53-68.
- Reichenbach A., Wurm A., Pannicke T. *et al.* (2007). Muller cells as players in retinal degeneration and edema. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 245 : 627-636.
- Remky A., Arend O., Beausencourt E. *et al.* (1996). Retinal vessels before and after photocoagulation in diabetic retinopathy. Determining the diameter using digitized color fundus slides. *Klin Monatsbl Augenheilkd*, 209 : 79-83.
- Richard G. et Kreissig I. (1985). Effect of laser therapy in diabetic retinopathy on the hemodynamics of retinal vessels. *Klin Monatsbl Augenheilkd*, 186 : 107-109.
- Riva C.E. et Feke G. (1981). Laser Doppler velocimetry in the measurement of retinal blood flow. In : Goldman L. (éd.). *The biomedical laser technology and clinical applications*. Springer Verlag, New York : 135-161.

- Riva C.E., Logean E. et Falsini B. (2005). Visually evoked hemodynamical response and assessment of neurovascular coupling in the optic nerve and retina. *Prog Retin Eye Res*, 24 : 183-215.
- Robbins S.G., Conaway J.R., Ford B.L. et al. (1997). Detection of vascular endothelial growth factor (VEGF) protein in vascular and non-vascular cells of the normal and oxygen-injured rat retina. *Growth Factors*, 14 : 229-241.
- Robinson G.S., Pierce E.A., Rook S.L. et al. (1996). Oligodeoxynucleotides inhibit retinal neovascularization in a murine model of proliferative retinopathy. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 93 : 4851-4856.
- Robison W.G. Jr., Laver N.M., Jacot J.L. et al. (1995). Sorbinil prevention of diabetic-like retinopathy in the galactose-fed rat model. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 36 : 2368-2380.
- Romeo G., Liu W.H., Asnagli V. et al. (2002). Activation of nuclear factor-kappaB induced by diabetes and high glucose regulates a proapoptotic program in retinal pericytes. *Diabetes*, 51 : 2241-2248.
- Rungger-Brandle E., Dosso A.A. et Leuenberger P.M. (2000). Glial reactivity, an early feature of diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 41 : 1971-1980.
- Rungger-Brandle E. et Dosso A.A. (2003). Streptozotocin-induced diabetes – A rat model to study involvement of retinal cell types in the onset of diabetic retinopathy. *Adv Exp Med Biol*, 533 : 197-203.
- Sakai H., Tani Y., Shirasawa E. et al. (1995). Development of electroretinographic alterations in streptozotocin-induced diabetes in rats. *Ophthalmic Res*, 27 : 57-63.
- Sakata K., Funatsu H., Harino S. et al. (2006). Relationship between macular microcirculation and progression of diabetic macular edema. *Ophthalmology*, 113 : 1385-1391.
- Sakurai M., Higashide T., Takeda H. et al. (2002). Characterization and diabetes-induced impairment of nitric oxide synthase in rat choroid. *Curr Eye Res*, 24 : 139-146.
- Saracco J.-B., Gastaud P., Ridings B. et al. (1982). La choroidopathie diabétique. *J Fr Ophthalmol*, 5 : 231-236.
- Sato T.N., Tozawa Y., Deutsch U. et al. (1995). Distinct roles of the receptor tyrosine kinases Tie-1 and Tie-2 in blood vessel formation. *Nature*, 376 : 70-74.
- Satoh M., Imaizumi K., Bessho T. et al. (1984). Increased erythrocyte aggregation in diabetes mellitus and its relationship to glycosylated haemoglobin and retinopathy. *Diabetologia*, 27 : 517-521.
- Savage S., Estacio R.O., Jeffers B. et al. (1997). Increased complications in noninsulin-dependent diabetic patients treated with insulin versus oral hypoglycemic agents : a population study. *Proc Assoc Am Physicians*, 109 : 181-189.
- Schmetterer L., Findl O., Fasching P. et al. (1997a). Nitric oxide and ocular blood flow in patients with IDDM. *Diabetes*, 46 : 653-658.
- Schmetterer L., Muller M., Fasching P. et al. (1997b). Renal and ocular hemodynamic effects of insulin. *Diabetes*, 46 : 1868-1874.
- Schmetterer L., Salomon A., Rheinberger A. et al. (1997c). Fundus pulsation measurements in diabetic retinopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 35 : 283-287.
- Schmetterer L. et Wolzt M. (1999). Ocular blood flow and associated functional deviations in diabetic retinopathy. *Diabetologia*, 42 : 387-405.
- Schmetterer L. et Polak K. (2001). Role of nitric oxide in the control of ocular blood flow. *Prog Retin Eye Res*, 20 : 823-847.
- Schmid-Schonbein G.W. (1990). Granulocyte activation and capillary obstruction. *Monogr Atheroscler*, 15 : 150-159.
- Schmidt K.G., von Ruckmann A., Kemkes-Matthes B. et al. (2000). Ocular pulse amplitude in diabetes mellitus. *Br J Ophthalmol*, 84 : 1282-1284.
- Schocket L.S., Brucker A.J., Niknam R.M. et al. (2004). Foveolar choroidal hemodynamics in proliferative diabetic retinopathy. *Int Ophthalmol*, 25 : 89-94.
- Schroder S., Palinski W. et Schmid-Schonbein G.W. (1991). Activated monocytes and granulocytes, capillary nonperfusion, and neovascularization in diabetic retinopathy. *Am J Pathol*, 139 : 81-100.
- Sebag J., Tang M., Brown S. et al. (1994). Effects of pentoxifylline on choroidal blood flow in nonproliferative diabetic retinopathy. *Angiology*, 45 : 429-433.
- Segawa Y., Shirao Y., Yamagishi S. et al. (1998). Upregulation of retinal vascular endothelial growth factor mRNAs in spontaneously diabetic rats without ophthalmoscopic retinopathy. A possible participation of advanced glycation end products in the development of the early phase of diabetic retinopathy. *Ophthalmic Res*, 30 : 333-339.
- Seigel G.M., Lupien S.B., Campbell L.M. et al. (2006). Systemic IGF-I treatment inhibits cell death in diabetic rat retina. *J Diabetes Complications*, 20 : 196-204.
- Setiadi H., Wautier J.L., Courillon-Mallet A. et al. (1987). Increased adhesion to fibronectin and Mo-1 expression by diabetic monocytes. *J Immunol*, 138 : 3230-3234.
- Shiragami C., Shiraga F., Matsuo T. et al. (2002). Risk factors for diabetic choroidopathy in patients with diabetic retinopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 240 : 436-442.
- Simpson L.O. (1985). Intrinsic stiffening of red blood cells as the fundamental cause of diabetic nephropathy and microangiopathy : a new hypothesis. *Nephron*, 39 : 344-351.
- Sinclair S.H., Grunwald J.E., Riva C.E. et al. (1982). Retinal vascular autoregulation in diabetes mellitus. *Ophthalmology*, 89 : 748-750.
- Sinclair S.H. (1991). Macular retinal capillary hemodynamics in diabetic patients. *Ophthalmology*, 98 : 1580-1586.
- Sone H., Kawakami Y., Okuda Y. et al. (1997). Ocular vascular endothelial growth factor levels in diabetic rats are elevated before observable retinal proliferative changes. *Diabetologia*, 40 : 726-730.
- Sorbinil Retinopathy Trial Research Group (1990). A randomized trial of sorbinil, an aldose reductase inhibitor, in diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol*, 108 : 1234-1244.
- Soulis T., Thallas V., Youssef S. et al. (1997). Advanced glycation end products and their receptors co-localise in rat organs susceptible to diabetic microvascular injury. *Diabetologia*, 40 : 619-628.
- Stefansson E., Wilson C.A., Lightman S.L. et al. (1987). Quantitative measurements of retinal edema by specific gravity determinations. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 28 : 1281-1289.
- Sternitzky R., Hansgen K., Podhaisky H. et al. (1986). Hemorrhagic studies for evaluating microcirculation in patients with peripheral arterial circulatory disorders and diabetes mellitus. *Z Gesamte Inn Med*, 41 : 539-542.
- Stitt A.W., Li Y.M., Gardiner T.A. et al. (1997). Advanced glycation end products (AGEs) co-localize with AGE receptors in the retinal vasculature of diabetic and of AGE-infused rats. *Am J Pathol*, 150 : 523-531.
- Sullivan P.M., Davies G.E., Caldwell G. et al. (1990). Retinal blood flow during hyperglycemia. A laser Doppler velocimetry study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 31 : 2041-2045.
- Sullu Y., Hamidova R., Beden U. et al. (2005). Effects of pars plana vitrectomy on retrolubar haemodynamics in diabetic retinopathy. *Clin Experiment Ophthalmol*, 33 : 246-251.
- Suri C., Jones P.F., Patan S. et al. (1996). Requisite role of angiopoietin-1, a ligand for the TIE2 receptor, during embryonic angiogenesis. *Cell*, 87 : 1171-1180.
- Suzuma K., Takahara N., Suzuma I. et al. (2002). Characterization of protein kinase C beta isoform's action on retinoblastoma protein phosphorylation, vascular endothelial growth factor-induced endothelial cell proliferation, and retinal neovascularization. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 99 : 721-726.
- Symeonidis A., Athanassiou G., Psiroyannis A. et al. (2001). Impairment of erythrocyte viscoelasticity is correlated with levels of glycosylated haemoglobin in diabetic patients. *Clin Lab Haematol*, 23 : 103-109.
- Takagi C., Bursell S.E., Lin Y.W. et al. (1996). Regulation of retinal hemodynamics in diabetic rats by increased expression and action of endothelin-1. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 37 : 2504-2518.
- Tamaki Y., Nagahara M., Yamashita H. et al. (1993). Blood velocity in the ophthalmic artery determined by color Doppler imaging in normal subjects and diabetics. *Jpn J Ophthalmol*, 37 : 385-392.
- The Diabetes Control and Complications Trial Research Group (1979). Four risk factors for severe visual loss in diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol*, 97 : 654.
- Thornalley P.J. (1990). The glyoxalase system : new developments towards functional characterization of a metabolic pathway fundamental to biological life. *Biochem J*, 269 : 1-11.
- Tidhar A., Reichenstein M., Cohen D. et al. (2001). A novel transgenic marker for migrating limb muscle precursors and for vascular smooth muscle cells. *Dev Dyn*, 220 : 60-73.
- Tiedeman J.S., Kirk S.E., Srinivas S. et al. (1998). Retinal oxygen consumption during hyperglycemia in patients with diabetes without retinopathy. *Ophthalmology*, 105 : 31-36.
- Tolentino M.J., Miller J.W., Gragoudas E.S. et al. (1996). Intravitreal injections of vascular endothelial growth factor produce retinal ischemia and microangiopathy in an adult primate. *Ophthalmology*, 103 : 1820-1828.
- Tout S., Chan-Ling T., Hollander H. et al. (1993). The role of Muller cells in the formation of the blood-retinal barrier. *Neuroscience*, 55 : 291-301.
- Treins C., Giorgetti-Peraldi S., Murdaca J. et al. (2001). Regulation of vascular endothelial growth factor expression by advanced glycation end products. *J Biol Chem*, 276 : 43836-43841.
- Tschoepe D., Roesen P., Esser J. et al. (1991). Large platelets circulate in an activated state in diabetes mellitus. *Semin Thromb Hemost*, 17 : 433-438.
- Tschoepe D., Roesen P., Schwippert B. et al. (1993). Platelets in diabetes : the role in the hemostatic regulation in atherosclerosis. *Semin Thromb Hemost*, 19 : 122-128.
- Tschoepe D., Driesch E., Schwippert B. et al. (1995). Exposure of adhesion molecules on activated platelets in patients with newly diagnosed IDDM is not normalized by near-normoglycemia. *Diabetes*, 44 : 890-894.
- Tsilibary E.C. (2003). Microvascular basement membranes in diabetes mellitus. *J Pathol*, 200 : 537-546.
- Tsuchida Y. (1991). Effect of photocoagulation on retinal mean circulation time in proliferative diabetic retinopathy by use of fluorescein video angiography and image analysis system. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi*, 95 : 595-600.
- Uhlmann S., Rezzoug K., Friedrichs U. et al. (2002). Advanced glycation end products quench nitric oxide in vitro. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 240 : 860-866.
- Vekasi J., Marton Z.S., Kesmarky G. et al. (2001). Hemorrhological alterations in patients with diabetic retinopathy. *Clin Hemorheol Microcirc*, 24 : 59-64.
- Volger E. (1986). [Hemorheologic findings in diabetes and their clinical relevance]. *Wien Med Wochenschr*, 136 Spec No : 5-10.
- Vosseller K., Wells L., Lane M.D. et al. (2002). Elevated nucleocytoplasmic glycosylation by O-GlcNAc results in insulin resistance associated with defects in Akt activation in 3T3-L1 adipocytes. *Proc Natl Acad Sci USA*, 99 : 5131-5138.
- Waldhausl W., Freyler H., Bratusch-Marrain P. et al. (1983). Continuous subcutaneous insulin infusion : long-term treatment in an unselected group of insulin-dependent diabetics. *Dtsch Med Wochenschr*, 108 : 570-577.

- Weinberger D., Kramer M., Priel E. *et al.* (1998). Indocyanine green angiographic findings in nonproliferative diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol*, 126 : 238-247.
- Wells-Knecht K.J., Zyzak D.V., Litchfield J.E. *et al.* (1995). Mechanism of autoxidative glycosylation : identification of glyoxal and arabinose as intermediates in the autoxidative modification of proteins by glucose. *Biochemistry*, 34 : 3702-3709.
- Wierusz-Wysocka B., Wysocki H., Siekierka H. *et al.* (1987). Evidence of polymorphonuclear neutrophils (PMN) activation in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *J Leukoc Biol*, 42 : 519-523.
- Williamson J.R., Chang K., Frangos M. *et al.* (1993). Perspectives in diabetes. Hyperglycemic pseudohypoxia and diabetic complications. *Diabetes*, 42 : 801-813.
- Wilson D. (1988). Macular grid photocoagulation : an experimental study on the primate retina. *Arch Ophthalmol*, 106 : 100.
- Wolter J.R. (1961). Diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol*, 51 : 1123-1141.
- Yamagishi S., Fujimori H., Yonekura H. *et al.* (1999). Advanced glycation end-products accelerate calcification in microvascular pericytes. *Biochem Biophys Res Commun*, 258 : 353-357.
- Yamagishi S., Amano S., Inagaki Y. *et al.* (2002). Advanced glycation end products-induced apoptosis and overexpression of vascular endothelial growth factor in bovine retinal pericytes. *Biochem Biophys Res Commun*, 290 : 973-978.
- Yang W. et de Bono D.P. (1997). A new role for vascular endothelial growth factor and fibroblast growth factors : increasing endothelial resistance to oxidative stress. *FEBS Lett*, 403 : 139-142.
- Yi X., Mai L.C., Uyama M. *et al.* (1998). Time-course expression of vascular endothelial growth factor as related to the development of the retinohoroidal vasculature in rats. *Exp Brain Res*, 118 : 155-160.
- Yu D.Y., Cringle S.J., Su E. *et al.* (2005). Laser-induced changes in intraretinal oxygen distribution in pigmented rabbits. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 46 : 988-999.
- Zeng X.X., Ng Y.K. et Ling E.A. (2000). Neuronal and microglial response in the retina of streptozotocin-induced diabetic rats. *Vis Neurosci*, 17 : 463-471.
- Zheng L., Szabo C. et Kern T.S. (2004). Poly(ADP-ribose) polymerase is involved in the development of diabetic retinopathy via regulation of nuclear factor-kappaB. *Diabetes*, 53 : 2960-2967.

III – RÉTINOPATHIE DIABÉTIQUE

ASPECTS CLINIQUES ET DIAGNOSTIQUES

ÉPIDÉMIOLOGIE

P. Massin, A. Erginay

Prévalence et incidence de la cécité et de la malvoyance liées au diabète

Dans la majorité des pays européens, on manque d'informations fiables sur la prévalence et l'incidence de la cécité du fait notamment de la fréquente absence de registre de cécité ; néanmoins, la plupart des études épidémiologiques citent la rétinopathie diabétique parmi les cinq premières causes de cécité avec la dégénérescence maculaire liée à l'âge, le glaucome, la cataracte et la myopie dégénérative. La rétinopathie diabétique apparaît comme la première cause de cécité avant l'âge de cinquante ans (Klein *et al.*, 1984a). Aux États-Unis, elle est responsable d'environ 12 % des nouveaux cas de cécité annuels. En Europe, dans une étude danoise, la rétinopathie diabétique était la cause de cécité chez près de 13 % des aveugles nouvellement enregistrés (Sjolie *et al.*, 1997). Globalement, on peut estimer qu'après quinze années de diabète, 2 % des diabétiques sont aveugles et 10 % souffrent de malvoyance.

Les meilleures estimations de la prévalence de la cécité et de la rétinopathie diabétique proviennent d'études à base communautaire réalisées en Europe ou aux États-Unis, notamment de la *Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy* (WEDRS), enquête en population générale dans le Wisconsin aux États-Unis. Cette dernière a retrouvé une prévalence de cécité liée à la rétinopathie diabétique de 3,6 % chez les diabétiques de type 1 et de 1,6 % chez les diabétiques de type 2 (Klein *et al.*, 1984a).

En Europe, l'*Eurodiab Study*, enquête épidémiologique multicentrique menée sur trois mille deux cent cinquante diabétiques de type 1 issus de trente et un centres hospitaliers de diabétologie européens, a retrouvé une prévalence de cécité de 2,3 % (Sjolie *et al.*, 1997).

En France, il n'y a pas de données épidémiologiques nationales sur la rétinopathie diabétique. Dans une étude menée sur quatre cent vingt-trois diabétiques de type 2 recrutés dans huit centres,

Delcourt a retrouvé une prévalence de cécité de 1,2 % et de malvoyance de 7 %, la cataracte étant la principale cause de cécité (Delcourt *et al.*, 1995).

L'incidence de la cécité et de la malvoyance chez les diabétiques a été étudiée dans la WEDRS (Moss *et al.*, 1988, 1994, 1998) (tableau 13-XI). L'incidence annuelle de cécité liée au diabète était de 3,3 pour 100 000 habitants. Dans une étude anglaise plus récente, 4,8 % des diabétiques de type 2 âgés de plus de soixante ans ont développé une cécité légale après un suivi médian de six ans (Cohen *et al.*, 1991).

Des chiffres très différents de prévalence et d'incidence de la cécité liée au diabète sont retrouvés dans les pays qui ont un programme de dépistage ; ainsi, le dépistage systématique de la rétinopathie diabétique permet de réduire à quasiment zéro l'incidence annuelle de la cécité (Agardh *et al.*, 1993 ; Henricsson *et al.*, 1996).

Il n'existe aucune étude française sur l'incidence annuelle de la cécité liée au diabète. Cependant, des études récentes réalisées par nos voisins européens, chez lesquels, comme chez nous, il n'existe pas de programme de dépistage systématique de la rétinopathie diabétique, montrent des taux d'incidence annuelle de la cécité liée à la rétinopathie diabétique encore élevés : 1,55 pour 100 000 habitants dans la région de Turin en Italie (Porta *et al.*, 1995), 1,6 pour 100 000 dans la région de Wurttemberg-Hohenzollern en Allemagne (Trautner *et al.*, 1997). On peut donc estimer qu'en France, environ mille personnes deviennent aveugles chaque année du fait d'une rétinopathie diabétique.

Prévalence et incidence de la rétinopathie diabétique

La prévalence de la rétinopathie diabétique chez les sujets diabétiques de type 1 ou dont le diabète a été diagnostiqué avant trente ans varie de 47 % à 75 % selon les études, et celle de la rétinopathie diabétique proliférante de 10 % à 23 % (Klein *et al.*, 1984b, 1984c, 1992 ; Stolk *et al.*, 1995 ; Sjolie *et al.*, 1997 ; Kohner *et al.*, 1998 ; Mitchell *et al.*, 1998 ; *Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group*, 2002 ; Younis *et al.*, 2002).

Chez les diabétiques de type 2 traités par hypoglycémifiants oraux, la prévalence de la rétinopathie diabétique varie de 17 % à

Tableau 13-XI
Incidence de la cécité et de la baisse visuelle chez les diabétiques.

| Étude | Incidence cumulée | Type 1 | | Type 2 | | | |
|------------------|-------------------|--------|--------|------------------|--------|----------------------|--------|
| | | Cécité | BAV | Insulino-traités | | Non insulino-traités | |
| | | | | Cécité | BAV | Cécité | BAV |
| Moss, 1988 | 4 ans | 1,5 % | 5,9 % | 3,2 % | 12,1 % | 2,7 % | 7,3 % |
| Moss, 1994 | 10 ans | 1,8 % | 9,4 % | 4 % | 37,2 % | 4,8 % | 23,9 % |
| Moss, 1998 | 14 ans | 2,4 % | 14,2 % | – | – | – | – |
| Agardh, 1992 | 5 ans | 0,5 % | 1,7 % | – | – | – | – |
| Henricsson, 1996 | 5 ans | 0 % | 1,7 % | – | – | – | – |

BAV, baisse d'acuité visuelle (doublement de l'angle visuel).

65 %, et celle de la rétinopathie diabétique proliférante de 1,4 % à 8,8 %. Chez les diabétiques de type 2 traités par insuline, la prévalence de la rétinopathie diabétique et celle de la rétinopathie diabétique proliférante sont plus élevées et avoisinent les taux de prévalence observés chez les diabétiques de type 1.

Les différences de prévalence entre les études sont dues à la méthode employée pour diagnostiquer la rétinopathie diabétique — l'ophtalmoscopie étant moins sensible que la méthode de référence qui est la photographie des sept champs du fond d'œil. En outre, certaines différences peuvent être dues à la date du diagnostic du diabète, notamment chez les diabétiques de type 2. Ainsi, les prévalences les plus faibles sont observées dans les études de dépistage systématique du diabète chez des sujets asymptomatiques (Klein et al., 1992 ; Stolk et al., 1995 ; Mitchell et al., 1998 ; Younis et al., 2002).

Dans une compilation des études récentes réalisées en population générale, la prévalence de la rétinopathie diabétique aux États-Unis a été estimée à 40,3 %, et celle des formes graves de rétinopathie diabétique menaçant la vision à 8,2 % (Kempen et al., 2004).

En 2006, Wong et al. ont retrouvé une prévalence de la rétinopathie diabétique de 33,2 % et une prévalence de l'œdème maculaire de 9 % ; ces prévalences étaient plus élevées chez les Noirs et les Hispaniques que chez les Caucasiens ou les Chinois (Wong et al., 2006).

L'incidence de la rétinopathie diabétique à quatre et dix ans avait été donnée dans la *Wisconsin Study* (Klein et al., 1989a, 1989b, 1994) ; dans cette étude, l'incidence cumulée à quatre ans de la rétinopathie diabétique était de l'ordre de 60 % pour les diabétiques de type 1, et de l'ordre de 40 % chez les diabétiques de type 2 ; celle de la rétinopathie diabétique proliférante était de 10,5 % et 5 % pour ces deux groupes de patients, respectivement. Dans les études les plus récentes, portant sur des diabétiques dont le diabète a été diagnostiqué à la fin des années quatre-vingts, les taux d'incidence de la rétinopathie diabétique sont plus faibles. Ainsi, dans la *Blue Mountain Eye Study*, en Australie, chez des diabétiques âgés de plus de quarante-neuf ans, l'incidence de la rétinopathie diabétique à cinq ans est de 22 %, et 4 % pour la rétinopathie proliférante (Cikamatana et al., 2007). Dans la *Liverpool Eye Study*, l'incidence cumulée de formes sévères de rétinopathie diabétique menaçant la vision chez des patients sans rétinopathie initiale est de 3,9 %, tant chez les diabétiques de type 1 que de

type 2 (Younis et al., 2003a, 2003b). Cela traduit l'effet de la meilleure prise en charge des diabétiques et d'un traitement plus intensif du diabète, suite notamment aux résultats du DCCT (*Diabetes Control and Complications Trial*) (Porta et al., 2001 ; *Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group*, 2002 ; Henricsson et al., 2003). Ainsi, dans l'étude suédoise *Diabetes Incidence Study in Sweden*, l'incidence de la rétinopathie diabétique chez les diabétiques de type 1 à dix ans est de 39 %, et celle de la rétinopathie diabétique proliférante est de 1,8 % (Henricsson et al., 2003). Hovind a comparé l'incidence de la rétinopathie diabétique dans quatre groupes de diabétiques (majoritairement de type 1), suivis dans le même centre, classés selon la date de début du diabète (Hovind et al., 2003). Il apparaît clairement une réduction significative de l'incidence à vingt ans de la rétinopathie diabétique proliférante et de l'œdème maculaire dans le groupe de patients dont le diabète a débuté en 1979-1980 par rapport aux autres groupes ; ceci s'accompagne d'un contrôle glycémique significativement meilleur, mais aussi d'un meilleur contrôle de la tension artérielle et d'un traitement hypotenseur débuté plus précocement.

De nombreux facteurs de risque interviennent dans l'apparition et la progression de la rétinopathie diabétique. Les plus importants d'entre eux sont l'ancienneté du diabète et le mauvais équilibre glycémique (Klein et al., 1984b, 1984c, 1989a, 1989b ; Stolk et al., 1995 ; Porta et al., 2001 ; Cikamatana et al., 2007). Les études d'intervention du DCCT et de l'UKPDS ont maintenant clairement démontré le rôle bénéfique d'un bon équilibre de la glycémie sur l'incidence et la progression de la rétinopathie diabétique (*The Diabetes Control and Complications Trial Research Group*, 1993 ; *Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group*, 2002). Les données épidémiologiques démontrent un lien entre l'équilibre tensionnel et la rétinopathie diabétique (Klein et al., 1984c, 1989a). L'étude de l'UKPDS a montré qu'une équilibration stricte de la tension artérielle chez les diabétiques de type 2 était hautement bénéfique (*UK Prospective Diabetes Study Group*, 1998a), puisqu'elle permettait de réduire :

- l'incidence des complications microvasculaires de 37 % ;
- la progression de la rétinopathie diabétique de 34 % ;
- la baisse visuelle à neuf ans de 47 %.

De plus, l'étude d'Hovind et al. semble montrer que la réduction de l'incidence de rétinopathie à dix ans était largement due à un meilleur contrôle tensionnel et à la prescription précoce d'un traitement antihypertenseur, notamment par des inhibiteurs de

l'enzyme de conversion de l'angiotensine II (IEC) (Hovind et al., 2003).

De nombreuses études suggèrent une association entre la prévalence de la néphropathie et la rétinopathie diabétique. La présence d'une protéinurie ou d'une microalbuminurie serait un indice de risque de progression vers la rétinopathie diabétique proliférante chez les diabétiques à début précoce (Cruickshanks et al., 1993).

Plusieurs études ont rapporté un lien entre les taux sériques de lipides et la présence et la progression de la rétinopathie diabétique (Klein et al., 1991 ; Chew et al., 1996 ; Chaturvedi et al., 2001 ; Porta et al., 2001). Dans l'ETDRS (*Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*), des taux élevés de triglycérides sont associés à un risque accru de progression de la rétinopathie (Davis et al., 1998).

Un lien entre un indice de masse corporelle élevé et la progression de la rétinopathie diabétique a été souligné récemment dans plusieurs études, notamment chez les diabétiques de type 1 (Zhang et al., 2001 ; Henricsson et al., 2003). Enfin, l'augmentation du tour de taille, marqueur de l'obésité, et celle de l'insulinorésistance ont été retrouvées comme facteurs de risque de progression de la rétinopathie (Chaturvedi et al., 2001 ; Porta et al., 2001 ; Wong et al., 2006).

La période post-pubertaire est une période à risque de progression de la rétinopathie diabétique. Il existe cependant une controverse sur le rôle des années prépubertaires sur la progression. La WESDR et une étude danoise ont suggéré que les années prépubertaires ne « comptaient pas » (Klein et al., 1989a), alors que Porta suggère que le début du diabète avant l'âge de douze ans serait un facteur indépendant de progression de la rétinopathie (Porta et al., 2001).

Prévalence et incidence de l'œdème maculaire

La maculopathie diabétique, en particulier l'œdème maculaire, est la principale cause de mauvaise vision chez les patients diabétiques. Elle atteint environ 10 % de la population diabétique (Klein et al., 1984d ; Romero et al., 2007). Une étude plus récente, réalisée au Royaume-Uni, retrouve cependant une prévalence de l'œdème maculaire plus faible, inférieure à 7 % chez sept cent soixante-quinze patients diabétiques de type 2 (Broadbent et al., 1999). La

prévalence de l'œdème maculaire augmente avec la durée du diabète et la sévérité de la rétinopathie (Klein et al., 1984d).

L'incidence de l'œdème maculaire a également été étudiée dans la WEDRS (Klein et al., 1989c, 1995). Les résultats de cette étude ont montré une incidence à quatre ans et à dix ans plus élevée chez les diabétiques à début précoce (8,2 %, et 20 % respectivement) et chez les diabétiques à début tardif traités par insuline (8,4 % et 26 %) que chez les patients traités par hypoglycémifiants oraux (2,9 % et 14 %).

L'hyperglycémie chronique semble jouer un rôle important dans la survenue de l'œdème maculaire (Klein et al., 1984d, 1989c, 1995). La WEDRS a montré qu'un taux élevé d'HbA1c en début d'étude était un facteur prédictif fort et indépendant de l'incidence de l'œdème maculaire sur dix ans (Klein et al., 1994). Klein et al. ont calculé qu'une diminution du taux d'HbA1c de 1 % sur quatre ans pourrait réduire de 25 % l'incidence à dix ans de l'œdème maculaire chez les diabétiques à début précoce. Le DCCT semble confirmer ces résultats chez les diabétiques de type 1 : l'incidence de l'œdème maculaire a été réduite de 23 % chez les patients traités par un traitement intensif par rapport aux patients traités conventionnellement (groupe d'intervention secondaire) (*The Diabetes Control and Complications Trial Research Group*, 1993).

Le lien entre hypertension artérielle, insuffisance rénale et œdème maculaire n'est pas clair. Dans le rapport XV de la WEDRS, l'hypertension artérielle diastolique a été identifiée comme un facteur de risque de survenue d'un œdème maculaire à dix ans chez les diabétiques à début tardif mais pas chez les diabétiques à début précoce (Klein et al., 1994). Mais l'étude UKPDS a montré qu'une équilibration stricte de la tension artérielle permet de réduire le taux de baisse visuelle à neuf ans de 47 %, essentiellement en diminuant l'incidence de l'œdème maculaire (*UK Prospective Diabetes Study Group*, 1998a).

Un lien entre hypercholestérolémie totale et sévérité des exsudats lipidiques maculaires a été souligné dans deux études (Klein B.E. et al., 1991 ; Chew et al., 1996 ; Romero et al., 2007). Dans l'étude WESDR, un taux élevé de cholestérol total est associé à une plus forte prévalence d'exsudats rétinien chez les diabétiques de type 1 et de type 2 ; dans l'ETDRS, des taux élevés de lipides sériques (triglycérides, LDL et VLDL) sont associés à un risque plus élevé de développer des exsudats maculaires.

À RETENIR

- ✓ La rétinopathie diabétique apparaît comme la première cause de cécité avant l'âge de cinquante ans. La prévalence de cécité liée à la rétinopathie diabétique est de 3,6 % chez les diabétiques de type 1, et de 1,6 % chez les diabétiques de type 2.
- ✓ La prévalence de la rétinopathie diabétique chez les sujets diabétiques de type 1 ou dont le diabète a été diagnostiqué avant trente ans varie de 47 % à 75 % selon les études, et celle de la rétinopathie diabétique proliférante de 10 % à 23 %.
- ✓ Chez les diabétiques de type 2 traités par hypoglycémifiants oraux, la prévalence de la rétinopathie diabétique varie de 17 % à 65 %, et celle de la rétinopathie proliférante de 1,4 % à 8,8 %. Chez les diabétiques de type 2 traités par insuline, la prévalence de la rétinopathie et celle de la rétinopathie proliférante avoisinent les taux de prévalence observés chez les diabétiques de type 1.
- ✓ Un traitement adéquat de la glycémie et de la tension artérielle diminue l'incidence et la progression de la rétinopathie diabétique. La néphropathie diabétique, l'hyperlipidémie, l'indice de masse corporelle élevé et la période post-pubertaire favorisent la progression de la rétinopathie.
- ✓ La maculopathie diabétique est la principale cause de mauvaise vision chez les patients diabétiques. Elle atteint environ 10 % de la population diabétique. La prévalence de l'œdème maculaire augmente avec la durée du diabète et la sévérité de la rétinopathie.
- ✓ Des taux élevés de lipides sériques sont associés à un risque plus élevé de développer des exsudats maculaires.

P. Massin, A. Erginay

Diagnostic de la rétinopathie diabétique

Examen clinique

Le diagnostic de la rétinopathie diabétique repose sur l'examen biomicroscopique du fond d'œil après dilatation pupillaire, à la lampe à fente, à l'aide d'une lentille d'examen avec ou sans contact cornéen. Cet examen permet d'identifier les différents signes de la rétinopathie diabétique.

Les *microanévrismes rétiniens* et les *hémorragies rétiniennes punctiformes* sont les premiers signes ophtalmoscopiques (fig. 13-14). Ils apparaissent sous forme de lésions punctiformes rouges de petite taille. Ils prédominent au pôle postérieur. Ce sont des signes indirects d'occlusion capillaire. Les microanévrismes peuvent se thromboser et disparaître spontanément. Mais l'augmentation du nombre des microanévrismes est un bon indice de progression de la rétinopathie.



Fig. 13-14 – *Microanévrismes et hémorragies rétiniennes punctiformes.*

Les *nodules cotonneux* sont des lésions blanches, superficielles et de petite taille, d'axe perpendiculaire à l'axe des fibres optiques (fig. 13-15). Ils traduisent une occlusion des artérioles précapillaires rétiniennes. Lorsqu'ils sont nombreux en moyenne périphérie rétinienne, ils traduisent une poussée évolutive. Leur localisation péri-papillaire doit faire suspecter une poussée d'hypertension artérielle.

D'autres signes sont évocateurs d'ischémie rétinienne sévère :

- les *hémorragies intrarétiniennes en taches*, de plus grande taille que les hémorragies punctiformes (fig. 13-16 et 13-17) ; elles traduisent une souffrance ischémique du tissu rétinien ;
- les *anomalies veineuses* de type de *dilatation veineuse irrégulière* en « chapelet » ou de *boucles veineuses* (veines en « oméga ») (fig. 13-16 et 13-17) ;
- les *anomalies microvasculaires intrarétiniennes* (ou AMIR) sont des dilatations et télangiectasies vasculaires développées en périphérie des territoires d'occlusion capillaire ; ce seraient des néovaisseaux intrarétiniens (fig. 13-16).

Les *néovaisseaux pré-rétiniens* et *pré-papillaires* témoignent d'une rétinopathie diabétique proliférante. Ils apparaissent sous forme



Fig. 13-15 – *Nodules cotonneux péri-papillaires et exsudats circinés.*

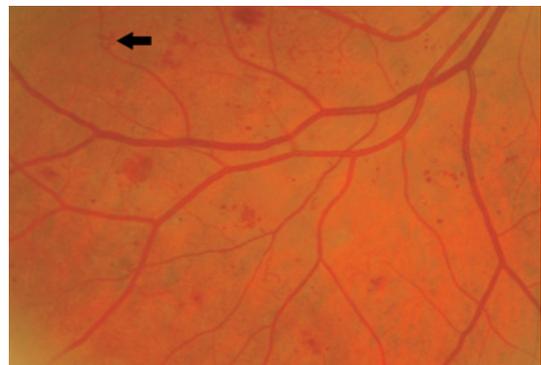


Fig. 13-16 – *Hémorragies rétiniennes en taches, AMIR (flèche), anomalies veineuses.*



Fig. 13-17 – *Hémorragies rétiniennes en taches, anomalies veineuses, et formations d'AMIR.*

d'un lacis vasculaire à la surface de la rétine ou de la papille. Les néovaisseaux pré-rétiniens se développent à la limite postérieure des territoires ischémiques (fig. 13-18 et 13-19). Une *hémorragie pré-rétinienne* ou *intravitréenne* témoigne d'un saignement à partir des néovaisseaux ; la contraction du tissu fibreux de soutien des néovaisseaux peut entraîner un *décollement de la rétine* par traction.

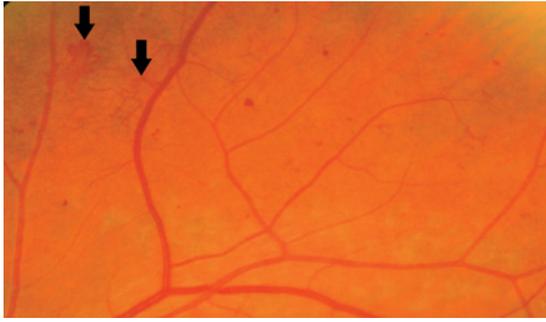


Fig. 13-18 – Néovaisseaux pré-rétiniens (flèches).

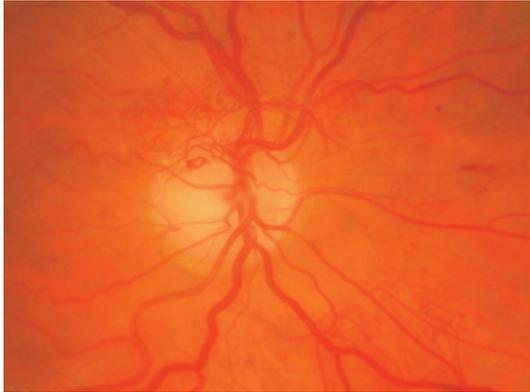


Fig. 13-19 – Néovaisseaux prépapillaires.

Au niveau de la macula, l'examen clinique recherche un épaississement rétinien, témoin d'un œdème maculaire. Lorsque celui-ci est important, il prend un aspect d'œdème maculaire cystoïde (OMC) qui se traduit biomicroscopiquement par un épaississement de la rétine maculaire auquel s'ajoute un aspect de microkystes intrarétiniens (fig. 13-20). Les exsudats sont des accumulations de lipoprotéines dans l'épaisseur de la rétine ; ils apparaissent sous forme de dépôts jaunes et sont habituellement disposés en couronne autour des anomalies microvasculaires dont ils sont issus (exsudats circinés) (cf. fig. 13-28 et 13-29). Lorsqu'ils sont très nombreux, les exsudats ont

tendance à s'accumuler dans la macula et à réaliser un placard exsudatif centromaculaire de mauvais pronostic visuel.

Examens complémentaires

Photographie du fond d'œil

La photographie du fond d'œil est à la base des classifications modernes de la rétinopathie diabétique (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study research group, 1991d ; Massin et al., 1996 ; Wilkinson et al., 2003). Elle permet de visualiser les différents signes de la rétinopathie et de quantifier l'ischémie rétinienne périphérique. En effet, la gravité de celle-ci est estimée par le nombre et la sévérité d'un certain nombre de signes cliniques aisément reconnaissables sur les photographies du fond d'œil, tels que les hémorragies intrarétiniennes en taches, les anomalies veineuses à type de dilatation veineuse irrégulière en « chapelet » ou de boucles veineuses, les anomalies microvasculaires intrarétiniennes (ou AMIR). Ainsi, l'ETDRS a permis de définir précisément des critères de préprolifération (cf. infra), permettant de quantifier l'ischémie rétinienne sur des photographies couleur du fond d'œil (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study research group, 1991d, 1991e). Ceci permet de résoudre les difficultés rencontrées avec l'angiographie. En effet, bien que l'angiographie soit utilisée très largement pour l'évaluation de la rétinopathie diabétique, nous n'avons aucune classification angiographique, notamment aucune définition angiographique précise de la rétinopathie préproliférante.

Une étude récente a démontré une très bonne corrélation entre l'évaluation de la localisation de l'ischémie rétinienne à l'examen du fond d'œil selon les critères de l'ETDRS et sur l'angiographie à la fluorescéine (Kimble et al., 2005). De plus, la photographie du fond d'œil est un examen peu invasif, nécessitant tout au plus une dilatation pupillaire. Elle permet d'éviter les inconvénients, notamment allergiques, de l'angiographie à la fluorescéine, et l'inconfort généré par cet examen (nausées, vomissements, coloration jaune des téguments).

La photographie du fond d'œil est également utilisée pour le dépistage de la rétinopathie diabétique (Hutchinson et al., 2000 ; Massin et Marre, 2002) (cf. infra).

Angiographie à la fluorescéine

Aux stades initiaux de rétinopathie diabétique, l'angiographie à la fluorescéine n'est pas indiquée.

Aux stades plus avancés, l'angiographie peut objectiver les zones d'occlusion capillaire, qui apparaissent sous forme de larges plages

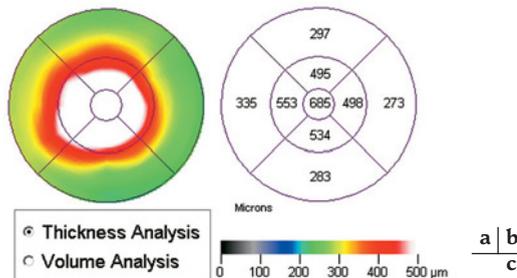
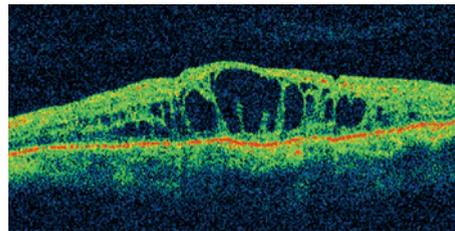
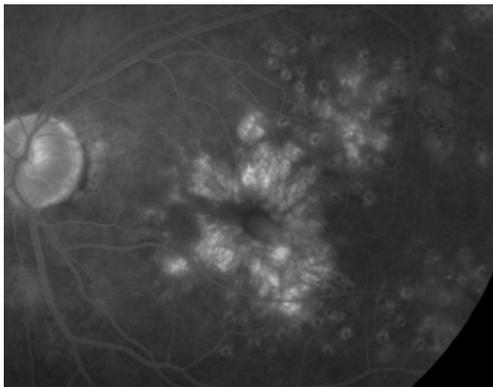


Fig. 13-20 – Œdème maculaire cystoïde diffus. a. Angiographie. b. OCT. Épaississement rétinien maculaire avec kystes hyporéfléctifs intrarétiniens. c. Cartographie maculaire.

grises hypofluorescentes, bordées par des capillaires occlus, et/ou des proliférations d'AMIR. Les néovaisseaux prérétiniens et prépapillaires se traduisent par une hyperfluorescence précoce et une diffusion très intense de la fluorescéine. Au niveau de la macula, l'angiographie permet de visualiser la rupture de la barrière hémato-rétinienne, par une diffusion de la fluorescéine à partir des capillaires maculaires dans le tissu rétinien. Une simple diffusion de fluorescéine n'est pas synonyme d'œdème. En revanche, l'angiographie peut permettre de visualiser un œdème maculaire cystoïde (OMC) qui se traduit par une diffusion de la fluorescéine à partir des capillaires maculaires puis, sur les clichés tardifs, par une accumulation du colorant dans les logettes microkystiques intrarétiniennes (fig. 13-20a).

En pratique, le suivi du patient diabétique repose avant tout sur la réalisation d'examens non invasifs : photographies du fond d'œil au moins annuelles, voire plus fréquentes en cas de rétinopathie évoluée, éventuellement associées à un examen par tomographie en cohérence optique (OCT) (cf. *infra*). L'angiographie à la fluorescéine n'est qu'un complément de l'examen du fond d'œil et des photographies du fond d'œil. Elle ne doit pas être réalisée à titre systématique. Elle n'est pas recommandée en cas d'antécédents allergiques.

Les indications de l'angiographie à la fluorescéine sont donc en régression ; elle reste cependant incontournable dans certaines indications, notamment dans l'évaluation de l'œdème maculaire et du degré d'occlusion capillaire maculaire.

Tomographie en cohérence optique

L'examen biomicroscopique permet de détecter la présence d'un œdème maculaire par la présence d'un épaissement rétinien maculaire. Cette appréciation est cependant subjective. Des techniques ont été développées permettant une mesure quantitative de l'épaississement rétinien, telles que la tomographie en cohérence optique (OCT) (Hee *et al.*, 1998 ; Massin *et al.*, 2006). Plusieurs générations d'OCT se sont maintenant succédé.

L'œdème maculaire diabétique en OCT se traduit par un épaissement de la rétine maculaire, avec diminution ou perte de la dépression fovéolaire normale, et augmentation de l'hyporéflexivité des couches externes de la rétine traduisant l'accumulation de liquide dans ces couches. Les logettes cystoïdes apparaissent sous forme de cavités kystiques optiquement vides (fig. 13-20b) ; elles sont mieux vues avec l'OCT3 qu'avec les appareils plus anciens, et peuvent être visibles même dans des cas d'œdème maculaire débutant (fig. 13-21). Leur nombre et leur taille augmentent avec la sévérité de l'œdème maculaire ; elles sont plus volontiers localisées dans les couches externes de la rétine, mais peuvent être également présentes dans les couches internes, voire occuper toute l'épaisseur de la rétine centrale en cas d'œdème important. Les exsudats lipidiques apparaissent comme des dépôts intrarétiniens hyper-réflexifs, principalement localisés dans la couche plexiforme externe de la rétine, masquant la réflectivité sous-jacente. Parfois, en cas de

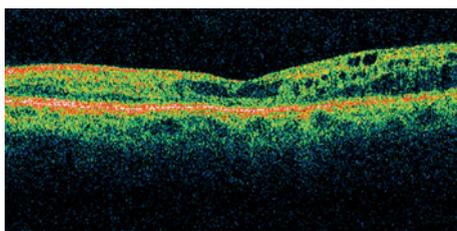


Fig. 13-21 – Œdème maculaire débutant. Épaississement rétinien maculaire, avec hyporéflexivité des couches externes et kystes intrarétiniens.

placard exsudatif sous-rétinien, ils réalisent une plaque d'hyper-réflexivité sous-fovéolaire.

Dans environ 15 % des cas d'œdème maculaire diabétique, un décollement séreux rétinien, non visible en biomicroscopie, est présent en OCT (fig. 13-22). Il apparaît sous la forme d'un soulèvement de la rétine, avec un espace optiquement vide entre l'épithélium pigmentaire et la rétine. Sa taille est variable, il peut être associé à un œdème maculaire focal ou diffus. La pathogénie et la valeur pronostique de ce décollement ne sont pas claires, mais il ne semble pas avoir de valeur pronostique péjorative. En effet, dans une série de soixante-dix-huit yeux d'œdème maculaire diabétique examinés en OCT, nous n'avons pas retrouvé de corrélation entre la présence d'un décollement séreux rétinien et l'importance de l'épaisseur rétinienne sus-jacente, ni avec une mauvaise acuité visuelle (Catier *et al.*, 2005). Enfin, le décollement séreux rétinien peut précéder l'épaississement de la rétine sus-jacente et apparaître même quand l'épaisseur de la rétine sus-jacente est encore normale, puis disparaître malgré l'aggravation de l'œdème maculaire (fig. 13-23). La pathogénie des décollements séreux rétiniens associés aux œdèmes maculaires diabétiques n'est pas claire ; ils pourraient traduire un dysfonctionnement de la barrière hémato-rétinienne externe (Gaucher *et al.*, 2008).

L'OCT est très utile pour visualiser la jonction vitréomaculaire (fig. 13-23 et 13-24). Un décollement périfovéolaire de la hyaloïde postérieure, témoignant d'un décollement postérieur du vitré débu-

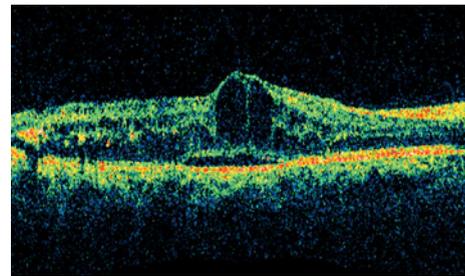


Fig. 13-22 – Œdème maculaire cystoïde avec décollement séreux rétinien.

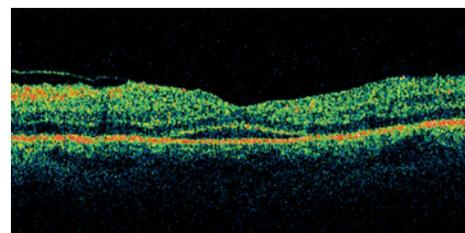


Fig. 13-23 – Œdème maculaire débutant avec décollement séreux rétinien ; décollement débutant de la hyaloïde postérieure.

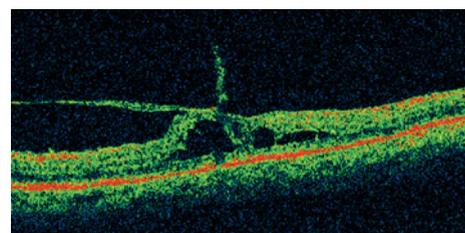


Fig. 13-24 – Œdème maculaire tractionnel.

tant, est fréquemment visible. Dans ce cas, la hyaloïde postérieure est fine, peu réfléchive, et ne témoigne pas de l'existence d'une traction vitréomaculaire (fig. 13-23). Nous l'avons retrouvé dans 51,4 % des cas d'une série d'œdèmes maculaires diabétiques diffus (Gaucher et al., 2005). Dans certains cas, qui restent rares, l'OCT permet d'objectiver un véritable syndrome de traction vitréomaculaire : la hyaloïde postérieure apparaît épaissie, très réfléchive ; elle est partiellement détachée du pôle postérieur mais reste adhérente à la papille et au sommet de la fovéa sur laquelle elle exerce une traction (fig. 13-24). Ces derniers cas relèvent de la vitrectomie (Kaiser et al., 2001 ; Massin et al., 2003a).

Enfin, l'OCT permet de mesurer avec une grande précision l'épaisseur rétinienne maculaire, grâce à un logiciel de cartographie maculaire qui permet de calculer automatiquement la valeur moyenne de l'épaisseur maculaire dans différents secteurs du pôle postérieur (cf. fig. 13-20). Cette méthode de mesure est sensible et extrêmement reproductible (Massin et al., 2001b ; Polito et al., 2005 ; Krzystalik et al., 2007). Au vu des résultats de ces études, on peut considérer qu'une modification de l'épaisseur rétinienne dans la région centromaculaire de 10 % est réelle et non liée à la reproductibilité de la mesure par l'OCT (Krzystalik et al., 2007).

Les valeurs normales de l'épaisseur maculaire mesurées avec l'OCT *Stratus* sont maintenant publiées. Elles sont sensiblement supérieures aux valeurs mesurées avec l'OCT2 (Chan et al., 2006). À partir de ces valeurs, l'OCT permet de détecter des œdèmes maculaires débutants, avant qu'ils ne soient visibles au biomicroscope : ainsi, dans une zone, toute épaisseur rétinienne supérieure à l'épaisseur rétinienne normale ± 2 écarts types dans la même zone peut être considérée comme anormale.

L'OCT est devenu un outil indispensable pour le diagnostic et la gestion de l'œdème maculaire diabétique. Elle doit être réalisée, avec l'angiographie, lors du bilan initial de l'œdème maculaire. L'OCT peut dans ce cas permettre un diagnostic d'œdème maculaire débutant. Elle permet surtout, en cas d'œdème maculaire avéré, de localiser et de quantifier précisément l'épaississement initial.

Par ailleurs, la cartographie maculaire est un bon guide pour la réalisation du laser, puisqu'elle objective la zone épaissie à traiter.

L'OCT permet de suivre de façon très précise l'évolution spontanée de l'œdème maculaire, ou son évolution après différentes thérapeutiques. Seule l'OCT, et non plus l'angiographie, est nécessaire pour suivre l'œdème maculaire. Réalisée tous les quatre mois, elle permettra d'objectiver les variations de l'œdème maculaire et de guider la conduite thérapeutique.

Échographie

D'autres examens complémentaires peuvent être nécessaires dans des circonstances particulières : l'échographie du segment postérieur est utile lorsque le fond d'œil n'est pas analysable (hémorragie intravitréenne, cataracte obturante) et permet de diagnostiquer l'existence d'un décollement de la rétine.

Classifications

De nombreuses classifications de la rétinopathie diabétique ont été proposées et se sont succédées. Les premières classifications, fondées sur l'histoire naturelle, étaient qualitatives, suffisantes pour la pratique courante. Mais les progrès thérapeutiques, en particulier l'apparition du laser, ont rendu nécessaire la réalisation d'études thérapeutiques pour tester l'efficacité des nouveaux traitements. C'est pourquoi des systèmes d'évaluation objectifs semi-quantitatifs de la rétinopathie diabétique ont été développés depuis vingt ans, le plus récent étant celui de l'*Early Treatment Diabetic Retinopathy*

Study (ETDRS) (*Early Treatment Diabetic Retinopathy Study research group*, 1991d, 1991e).

Classifications de la rétinopathie diabétique

Ces systèmes d'évaluation semi-quantitatifs ont été développés aux États-Unis à partir de 1966. Ils avaient pour but de subdiviser la rétinopathie diabétique en sous-groupes de pronostic et de définir des groupes « à haut risque » pour lesquels se discuteraient des indications thérapeutiques. Pour la plupart, ils ont reposé sur l'analyse de photographies couleur du fond d'œil. Un très grand nombre des signes de la rétinopathie est étudié et une cotation est établie pour chaque fond d'œil analysé par comparaison avec un jeu de photographies standards. Pour être reproductible, la méthode d'évaluation est réservée à des spécialistes entraînés.

L'ETDRS est, à ce jour, la classification qui fait référence (*Early Treatment Diabetic Retinopathy Study research group*, 1991d, 1991e). Elle est fondée sur l'analyse de paires stéréoscopiques de photographies couleur réalisées au niveau de sept champs du fond d'œil. Environ vingt-cinq signes de rétinopathie sont quantifiés, chacun étant gradué au niveau de chaque champ par comparaison avec des photographies standards. L'ensemble des paramètres est analysé par un logiciel qui désigne le degré de sévérité de la rétinopathie diabétique. La méthode d'évaluation de l'ETDRS est une méthode sensible, spécifique, reproductible, utile et nécessaire pour une étude prospective thérapeutique mais beaucoup trop complexe pour la pratique clinique.

Une classification de l'ETDRS simplifiée a été proposée, dans laquelle la rétinopathie est subdivisée en treize niveaux (*Early Treatment Diabetic Retinopathy Study research group*, 1991d, 1991e) :

– La rétinopathie diabétique non proliférante (RDNP) est subdivisée schématiquement en quatre sous-groupes, « débutante », « modérée », « modérément sévère » et « sévère », selon la sévérité et l'étendue de quatre signes : hémorragies rétinienne et microanévrismes, AMIR, nodules cotonneux, anomalies veineuses.

– La rétinopathie diabétique proliférante (RDP) est subdivisée en quatre groupes, « débutante », « modérée », « à haut risque » et « évoluée » (hémorragies du vitré, décollement de rétine).

Pour la pratique clinique, une classification simplifiée de la rétinopathie diabétique, dérivée de la classification de l'ETDRS, a été proposée par l'ALFEDIAM¹ (tableau 13-XII). Elle est définie à partir des lésions observées au fond d'œil et sur les photographies du fond d'œil. Cette classification définit les différents stades de la rétinopathie et donne une indication aisément compréhensible de gravité et de pronostic (Massin et al., 1996). La rétinopathie est subdivisée en sept stades ; à chacun d'entre eux peut être associé un certain degré de maculopathie diabétique, qui fait l'objet d'une classification séparée.

L'ischémie rétinienne est évaluée par la présence et le nombre des lésions suivantes : nodules cotonneux, hémorragies rétinienne en taches, veines en « chapelet », AMIR.

La sévérité de l'ischémie rétinienne est appréciée par comparaison à des photographies standards de l'ETDRS, au niveau des quatre quadrants de la périphérie rétinienne. Par rapport aux photographies standards, les comparaisons sont en termes de densité de lésions.

Récemment, une classification simplifiée internationale en cinq stades a été proposée par l'*American Academy of Ophthalmology* (tableau 13-XIII). Elle est fondée sur l'analyse du fond d'œil et de photographies couleur du fond d'œil et est assez proche de celle de l'ALFEDIAM (Wilkinson et al., 2003).

1. Association de langue française pour l'étude du diabète et des maladies métaboliques.

Tableau 13-XII
Classification de l'ALFEDIAM.

| | | | |
|------|-------------|---|----------------|
| RDNP | Minime | Microanévrismes, hémorragies rétiniennes ponctuéées superficielles peu nombreuses | |
| | Modérée | Nombreux microanévrismes, hémorragies rétiniennes ponctuéées superficielles Signes d'ischémie rétinienne (nodules cotonneux, hémorragies en taches, AMIR et anomalies veineuses) n'ayant pas atteint les critères de préprolifération | Cf. fig. 13-25 |
| | Sévère | Sa définition est stricte et correspond à l'un des trois critères suivants (règle « 4-2-1 »): – Hémorragies/microanévrismes \geq photographie standard 2A dans 4 quadrants de la périphérie rétinienne – Et/ou : Anomalies veineuses en « chapelet » \geq photographie standard 6A dans 2 quadrants – Et/ou : AMIR \geq photographie standard 8A dans 1 quadrant | Cf. fig. 13-26 |
| RDP | Débutante | Néovaisseaux pré-rétiniens de petite taille ($< 1/2$ surface papillaire) dans 1 ou plusieurs quadrants de la périphérie rétinienne | |
| | Modérée | Néovaisseaux pré-rétiniens de plus grande taille ($\geq 1/2$ surface papillaire) dans 1 ou plusieurs quadrants Et/ou : Néovaisseaux prépapillaires de petite taille ($< 1/4-1/3$ surface papillaire) | Cf. fig. 13-27 |
| | Sévère | Néovaisseaux prépapillaires de grande taille ($\geq 1/4-1/3$ surface papillaire) | Cf. fig. 13-19 |
| | Complicquée | Hémorragie intravitréenne, pré-rétinienne Et/ou : Décollement de rétine par traction et/ou rhexmatogène Et/ou : Rubéose, glaucome néovasculaire | |

RDNP, rétinopathie diabétique non proliférante ; RDP, rétinopathie diabétique proliférante.



Fig. 13-25 – Rétinopathie diabétique non proliférante modérée.



Fig. 13-26 – *Rétinopathie diabétique non proliférante sévère. Hémorragies rétiniennes dans quatre quadrants de la périphérie rétinienne, veine temporale inférieure en « chapelet » et exsudats cotonneux.*

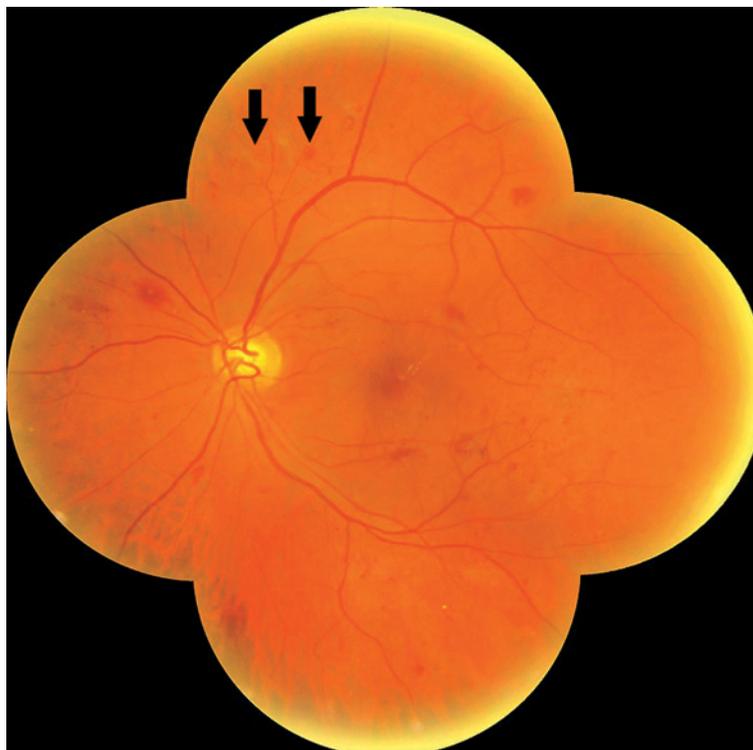


Fig. 13-27 – *Rétinopathie diabétique proliférante modérée. Néovaisseaux pré-rétiniens (flèches).*

Tableau 13-XIII

Classification internationale de la rétinopathie diabétique (*American Academy of Ophthalmology*).

| | | |
|------|---------|---|
| RDNP | Minime | Microanévrismes seulement |
| | Modérée | Plus sévère que la RDNP minime et moins sévère que la RDNP sévère |
| | Sévère | Plus de 20 hémorragies rétinienne par quadrant Et/ou : Veines en « chapelet » dans 2 quadrants Et/ou : AMIR sévères dans 1 quadrant |
| RDP | | Néovascularisation Hémorragie prérétinienne |

RDNP, rétinopathie diabétique non proliférante ; RDP, rétinopathie diabétique proliférante.

Classifications de la maculopathie diabétique

La maculopathie diabétique n'est qu'un des aspects de la rétinopathie diabétique et s'observe aussi bien dans les formes proliférantes que non proliférantes. Elle nécessite une classification à part.

En 1983, Bresnick a proposé une classification de la maculopathie diabétique, distinguant l'œdème maculaire focal, le plus souvent entouré d'exsudats, et l'œdème maculaire diffus de la région centrale, ces deux aspects pouvant coexister dans un même fond d'œil (Bresnick, 1986). La maculopathie ischémique est secondaire à une occlusion étendue des capillaires maculaires.

Cette classification a été reprise par l'ALFEDIAM (Massin et al., 1996 ; tableau 13-XIV) :

- L'œdème maculaire focal, ou localisé, est un épaississement rétinien localisé, secondaire à une diffusion focale à partir d'un ou plusieurs microanévrismes, ou d'AMIR. Il est le plus souvent associé à des exsudats organisés en couronne autour des microanévrismes dont ils sont issus (exsudats circlés) (fig. 13-15, 13-28 et 13-29). Les exsudats ont tendance à s'accumuler près de la fovéola.

- L'œdème maculaire diffus de la région centrale est secondaire à une hyperperméabilité étendue à tout le lit capillaire maculaire. Il peut avoir un aspect non cystoïde ou être organisé en logettes cystoïdes (cf. fig. 13-20). C'est cet œdème qui prédomine dans toutes les circonstances de grand déséquilibre glycémique, tensionnel, au cours de la grossesse ou lors des décompensations rénales.

Biomicroscopiquement, l'œdème maculaire se traduit par un épaississement rétinien maculaire étendu, avec, en cas d'œdème maculaire cystoïde, un aspect de microkystes intrarétiniens bien visibles en fente lumineuse. En angiographie, il existe une diffusion de la fluorescéine à partir des capillaires maculaires dans le tissu rétinien et, dans les œdèmes maculaires cystoïdes, une accumulation du colorant à contours bien définis dans les logettes sur les clichés tardifs de l'angiographie.



Fig. 13-28 – Œdème maculaire minime.



Fig. 13-29 – Œdème maculaire sévère.

Tableau 13-XIV

Classification de la maculopathie diabétique par l'ALFEDIAM.

| | |
|-------------------------|---|
| Maculopathie œdémateuse | Œdème maculaire (épaississement rétinien maculaire) focal ± exsudats Œdème maculaire (épaississement rétinien maculaire) diffus de la région centrale Œdème mixte focal et diffus |
| Maculopathie ischémique | Occlusion étendue des capillaires maculaires |

L'approche de l'ETDRS est différente. Elle définit l'œdème maculaire comme tout épaississement rétinien maculaire détectable à l'examen biomicroscopique ou sur des clichés stéréoscopiques du fond d'œil, associé ou non à des exsudats (*Early Treatment Diabetic Retinopathy Study research group*, 1985). L'ETDRS propose une classification de l'œdème maculaire selon sa localisation par rapport au centre de la macula ; elle définit l'« œdème maculaire cliniquement

significatif » comme un stade de gravité pour lequel il faut envisager une photocoagulation ; il correspond à un œdème maculaire menaçant ou atteignant le centre de la macula.

Récemment, l'*American Academy of Ophthalmology* a proposé une classification simplifiée de l'œdème maculaire (Wilkinson et al., 2003 ; tableau 13-XV) en :

- œdème maculaire minime : épaissement rétinien localisé à distance du centre de la macula ;
- œdème maculaire modéré : épaissement rétinien localisé à proximité du centre de la macula mais ne l'atteignant pas ;
- œdème maculaire sévère : épaissement rétinien atteignant le centre de la macula.

Ces deux approches de l'œdème maculaire sont complémentaires et, en pratique clinique, l'œdème maculaire devra être classifié à la fois selon la classification de l'ALFEDIAM et celle de l'ETDRS ou de l'*American Academy of Ophthalmology*.

Classification de la rétinopathie diabétique pour le dépistage par photographies du fond d'œil

La classification simplifiée proposée par le groupe d'experts pour les Recommandations françaises de dépistage de la rétinopathie diabétique par photographies du fond d'œil est présentée *infra* (cf. tableau 13-XVI).

À RETENIR

- ✓ Les signes cliniques de la rétinopathie diabétique sont les suivants : microanévrismes rétiniens, hémorragies rétiniennes punctiformes, hémorragies intrarétiniennes en taches, dilatation veineuse irrégulière en « chapelet » ou en boucles veineuses, AMIR, nodules cotonneux et néovaisseaux pré-rétiniens et pré-papillaires.
- ✓ Au niveau de la macula, l'examen clinique doit rechercher un épaissement rétinien et des exsudats lipidiques.
- ✓ Le suivi du patient diabétique repose sur la réalisation d'exams tels que les photographies du fond d'œil, l'OCT et l'angiographie à la fluorescéine si nécessaire. L'OCT est devenu un outil indispensable pour le diagnostic et la prise en charge de l'œdème maculaire diabétique.
- ✓ La rétinopathie diabétique peut être non proliférante ou proliférante en fonction de l'association des divers signes cliniques. Une classification simplifiée internationale en cinq stades a été proposée par l'*American Academy of Ophthalmology* en fonction de la sévérité. Elle est assez proche de celle de l'ALFEDIAM.
- ✓ La maculopathie diabétique peut être divisée en maculopathie ischémique et œdémateuse ; dans cette dernière forme, l'œdème maculaire peut être focal ou diffus. Selon la proximité de l'œdème par rapport au centre de la macula, on distingue l'œdème maculaire minime, modéré et sévère. L'œdème maculaire cliniquement significatif est un stade de gravité pour lequel il faut envisager une photocoagulation ; il correspond à un œdème maculaire menaçant ou atteignant le centre de la macula.

Tableau 13-XV
Classification internationale de l'œdème maculaire (*American Academy of Ophthalmology*).

| | | |
|------------------------|---|----------------|
| Œdème maculaire | Tout épaissement ou exsudat du pôle postérieur | |
| Œdème maculaire minime | Exsudats ou épaissement rétinien loin du centre de la macula | Cf. fig. 13-28 |
| Œdème maculaire modéré | Exsudats ou épaissement rétinien à proximité du centre de la macula, mais ne l'atteignant pas | Cf. fig. 13-15 |
| Œdème maculaire sévère | Exsudats ou épaissement rétinien atteignant le centre de la macula | Cf. fig. 13-29 |

DÉPISTAGE ET SURVEILLANCE DE LA RÉTINOPATHIE DIABÉTIQUE

P. Massin, A. Erginay

Pourquoi un dépistage de la rétinopathie diabétique ?

Malgré l'efficacité du traitement par laser pour prévenir les complications de la rétinopathie diabétique, celle-ci reste une cause majeure de malvoyance et de cécité en France. Cela est dû à sa prise en charge souvent trop tardive. En effet, la rétinopathie diabétique est une affection silencieuse pendant de nombreuses années ; elle ne devient symptomatique qu'au stade de complications. Seul un examen effectué régulièrement peut permettre de la diagnostiquer précocement et de la traiter. Les Recommandations de bonne pratique clinique, notamment, en France, les recommandations de l'ALFEDIAM en 1996 et les recommandations de

l'ANAES (Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé) pour le suivi du patient diabétique de type 2 en 1999, préconisent une surveillance annuelle du fond d'œil de tous les patients diabétiques (Massin et al., 1996 ; Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé, 1999). L'efficacité d'un tel dépistage systématique de la rétinopathie diabétique a été démontrée dans plusieurs pays (Agardh et al., 1993 ; Henricsson et al., 1996).

En France, l'objectif d'un dépistage annuel de tout patient diabétique est loin d'être atteint. Une enquête de la CNAMTS réalisée en 1999, sur un échantillon de 611 080 patients diabétiques de type 2 traités par hypoglycémifiants oraux, a montré que seuls 39,3 % d'entre eux avaient consulté un ophtalmologiste durant l'année précédente (Weill et al., 2000). Plusieurs causes sont à l'origine de cette insuffisance de dépistage : une connaissance et une application insuffisantes des Recommandations de bonne pratique clinique par les médecins traitants et l'insuffisance d'éducation des patients, entre autres.

Tableau 13-XVI

Recommandations françaises de dépistage de la rétinopathie diabétique : classification.

| | | |
|-------------------------------------|----------------------------------|---|
| Classification de la rétinopathie | Stade 1 : RDNP minime | Microanévrismes |
| | Stade 2 : RDNP modérée | Stade plus sévère que le stade 1 Stade moins sévère que le stade 3 |
| | Stade 3 : RDNP sévère | Hémorragies rétinienne et/ou microanévrismes de gravité supérieure ou égale à la photographie standard 2A de l'ETDRS dans au moins un champ périphérique Et/ou : AMIR \geq photographie standard 8A Et/ou : Veines moniliformes |
| | Stade 4 : RDP | \geq 1 néovaisseau pré-rétinien ou pré-papillaire \pm fibrose Et/ou : Complications de la RDP : hémorragie intravitréenne, pré-rétinienne, décollement de rétine |
| Classification de l'œdème maculaire | Stade 1 : Maculopathie débutante | Présence d'exsudats secs de petite taille et peu nombreux situés à plus d'un diamètre papillaire du centre de la macula |
| | Stade 2 : Œdème maculaire | Exsudats circinés de taille supérieure à 1 surface papillaire situés à plus d'un diamètre papillaire du centre de la macula Présence d'exsudats secs situés à moins d'un diamètre papillaire du centre de la macula |

RDNP, rétinopathie diabétique non proliférante ; RDP, rétinopathie diabétique proliférante.

L'évolution actuelle de la démographie médicale risque de constituer également un frein sérieux à l'amélioration du dépistage de la rétinopathie diabétique.

Une alternative à l'examen du fond d'œil par ophtalmoscopie pour dépister la rétinopathie diabétique est la photographie du fond d'œil. Cette méthode est largement utilisée dans les pays du Nord de l'Europe depuis une quinzaine d'années. Des photographies du fond d'œil sont prises par des techniciens non médecins à l'aide de rétinographes non mydriatiques et sont lues de façon différée par un lecteur entraîné ; ce système permet de sélectionner les patients diabétiques avec une rétinopathie ayant atteint un certain stade de gravité pour les adresser à l'ophtalmologiste. Cette méthode a une sensibilité de dépistage au moins égale voire supérieure à celle de l'examen ophtalmoscopique (Hutchinson *et al.*, 2000 ; Massin *et al.*, 2003b) et a été désignée récemment par la conférence européenne de Liverpool sur le dépistage de la rétinopathie diabétique¹, comme méthode de référence pour le dépistage.

La méthode proposée par un groupe d'experts dans les Recommandations françaises de dépistage de la rétinopathie diabétique par photographie du fond d'œil — validée par la Haute autorité de santé dans un avis de juillet 2007² — est la réalisation d'au minimum deux photographies de 45° de chaque œil, l'une centrée sur la macula, l'autre sur la papille. Un troisième champ, en temporal de la macula, est facultatif.

La classification proposée par ce groupe pour le dépistage est présentée dans le tableau 13-XVI (Lecleire-Collet *et al.*, 2007).

Les photographies du fond d'œil sont réalisées grâce à des rétinographes non mydriatiques, ce qui permet la prise de photographies du fond d'œil sans dilatation pupillaire, et spécialement développés à cet effet. De plus, la numérisation des images permet, outre leur archivage facile, une télétransmission vers un centre de lecture ophtalmologique. Une telle organisation a été mise en place sur l'Île-de-France, au sein du réseau OPHDIAT (Massin et Marre, 2002).

1. <http://www.drscreening2005.org.uk>.

2. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/rapport_retinographie.pdf.

Modalités du dépistage de la rétinopathie diabétique

Il existe un consensus large pour recommander une surveillance annuelle du fond d'œil de tout patient diabétique, soit par ophtalmoscopie, soit par photographie du fond d'œil. L'angiographie à la fluorescéine, invasive et coûteuse, ne doit en aucun cas être utilisée comme moyen de dépistage.

Chez un diabétique de type 1

Le début du diabète est connu avec précision. La rétinopathie ne survient en général pas avant sept ans d'évolution du diabète. Un examen du fond d'œil sera cependant réalisé à la découverte du diabète, puis tous les ans, éventuellement seulement à partir de la cinquième année de diabète. Chez les enfants, le dépistage systématique est débuté à partir de l'âge de dix ans.

Chez un diabétique de type 2

Un dépistage de la rétinopathie est impératif dès la découverte du diabète. En effet, il n'est pas rare qu'une rétinopathie soit présente à la découverte du diabète. Dans l'UKPDS, chez 2 964 patients diabétiques de type 2 dont le diabète venait d'être découvert, la prévalence de la rétinopathie diabétique était de 39 % chez les hommes et de 35 % chez les femmes au moment du diagnostic du diabète (Kohner *et al.*, 1998). La surveillance du fond d'œil sera ensuite annuelle.

Rythme de surveillance de la rétinopathie diabétique

Le rythme de surveillance ophtalmologique des diabétiques dépend de la sévérité de la rétinopathie. En dehors de certaines circonstances particulières — grossesse, équilibration glycémique rapide, chirurgie de la cataracte —, les règles de surveillance sont les suivantes : cf. tableau 13-XVII.

Tableau 13-XVII
Modalités du dépistage et de la surveillance de la rétinopathie diabétique.

| | |
|----------------------------------|--|
| En l'absence de RD | Surveillance annuelle du fond d'œil + photographies du fond d'œil |
| RDNP minimale | Fond d'œil + photographies du fond d'œil annuels |
| RDNP modérée | Fond d'œil + photographies du fond d'œil ± OCT tous les 6 mois à un an en fonction de la maculopathie associée |
| | Angiographie à la discrétion de l'ophtalmologiste |
| RDNP sévère (ou préproliférante) | Fond d'œil + photographies du fond d'œil tous les 4 à 6 mois ± OCT (sauf conditions particulières) |
| | Angiographie à la discrétion de l'ophtalmologiste |
| | Photocoagulation panrétinienne à envisager en cas de : |
| | – grossesse |
| | – équilibration rapide de la glycémie |
| | – chirurgie de la cataracte |
| | – RDP ou RD préproliférante controlatérale |
| | – chez un sujet au suivi aléatoire |
| RDP | Photocoagulation panrétinienne |
| | Contrôle 2 à 4 mois après la fin du traitement |

RD, rétinopathie diabétique ; RDNP, rétinopathie diabétique non proliférante ; RDP, rétinopathie diabétique proliférante.

À RETENIR

✓ Une surveillance annuelle du fond d'œil de tout patient diabétique, soit par ophtalmoscopie, soit par photographie du fond d'œil est recommandée. Le rythme de surveillance ophtalmologique dépend de la sévérité de la rétinopathie.

FACTEURS DE RISQUE D'AGGRAVATION

A. Dosso

La rétinopathie diabétique représente la première cause de cécité légale dans les pays industrialisés pour une population âgée de vingt à soixante-quatre ans. Elle est aussi la cause de cécité qui peut être la mieux prévenue. Effectivement, la malvoyance n'est pas observée chez tous les patients diabétiques, car elle dépend essentiellement de la présence ou de l'absence de facteurs de risque et, bien entendu, de leur prise en charge.

Les facteurs de risque les plus importants et les mieux étudiés sont la durée de diabète (Klein et Klein, 1984) et le contrôle de la glycémie (UK Prospective Diabetes Study Group, 1998a) ; cependant, il en existe d'autres qui jouent un rôle important dans le développement et la progression de la rétinopathie diabétique.

Rétinopathie diabétique et hypertension

Le diabète de type 2 et l'hypertension sont fréquemment associés, souvent dans le contexte du syndrome métabolique, où l'obésité et la dyslipidémie sont présentes. La prédominance de l'hypertension dans le diabète de type 2 est plus élevée que dans la population générale. À l'âge de quarante ans, approximativement 32 % des patients présentant un diabète de type 2 sont hypertendus, cette proportion augmente jusqu'à 47 % à l'âge de soixante ans (*Hypertension in Diabetes Study*, 1993). L'hypertension artérielle augmente le risque de néphropathie (Krolewski et al., 1988 ; Parving, 1991), de morbidité et de décès par maladie cardiovasculaire. Elle est aussi l'un des facteurs de risque les plus importants de la rétinopathie

diabétique, influençant son développement et sa progression et, par conséquent, jouant un rôle majeur dans la perte de la vision chez le patient diabétique (Klein et Klein, 1984 ; Parving, 1991 ; Sjolie et Chaturvedi, 2002 ; Matthews et al., 2004 ; Leske et al., 2005) (fig. 13-30).

Parmi les divers mécanismes impliqués dans l'exacerbation de la rétinopathie par l'hypertension artérielle, ceux qui possèdent un effet direct sur l'arbre vasculaire sont le dysfonctionnement de l'autorégulation et une hyperperfusion rétinienne entraînant une augmentation des forces de cisaillement sur la paroi vasculaire (Rassam et al., 1995) et une stimulation de la production du VEGF et de l'expression de son récepteur dans les cellules endothéliales rétinienne, indépendante de l'hyperglycémie (Suzuma et al., 2001 ; Srivastava et Rema, 2005).

Traitement antihypertensif et rétinopathie diabétique

Il est maintenant clairement admis qu'un contrôle strict de la pression artérielle permet de diminuer significativement la progression de la rétinopathie diabétique. Les résultats de l'étude UKPDS (*UK Prospective Diabetes Study*) ont montré une diminution de 35 % de la nécessité de photocoagulation rétinienne, une diminution de 34 % de la progression de la rétinopathie et une diminution de 47 % de la détérioration de l'acuité visuelle, lorsque la pression artérielle était contrôlée à des valeurs inférieures à 150/85 mm Hg (*UK Prospective Diabetes Study Group*, 1998a). Une étude plus récente a montré une diminution de l'incidence de microanévrismes (34 %), d'exsudats mous (47 %) et d'exsudats durs (47 %) ainsi qu'une réduction de 42 % de traitement laser pour un œdème

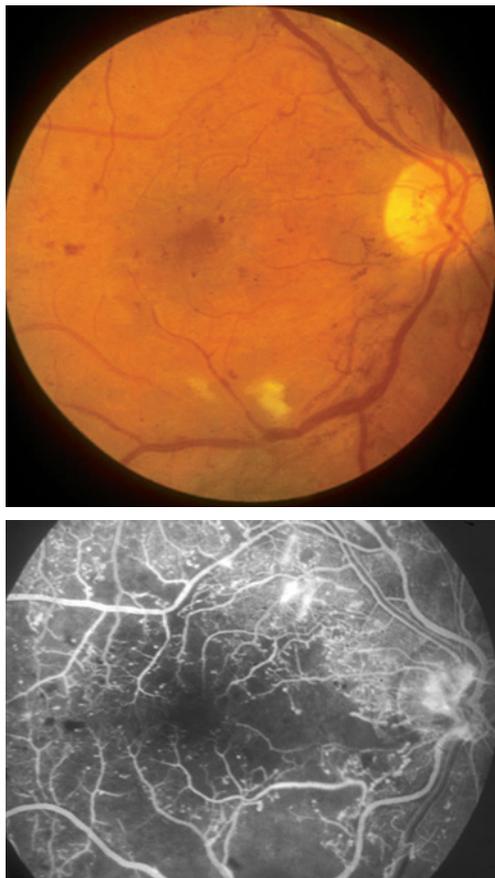


Fig. 13-30 – Patiente diabétique de type 1 et hypertendue âgée de 24 ans. a. Aspect caractéristique d'irrégularités du calibre et du rétrécissement prononcé des artérioles de la veine temporale inférieure en « chapelet » et de multiples AMIR. b. L'angiographie à la fluoresceïne dénote les anomalies du calibre des grands vaisseaux, l'entendue des territoires ischémiques et l'hyperfluorescence papillaire liée à une néovascularisation débutante.

maculaire. Par ailleurs, la perte de vision de trois lignes était réduite de 47 % après neuf ans de suivi (Matthews et al., 2004).

Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine sont les médicaments les plus largement utilisés dans le traitement de l'hypertension. Bien que des études laissent à supposer qu'ils auraient un effet bénéfique sur la progression de la rétinopathie diabétique indépendamment de la baisse de la pression artérielle (Chaturvedi et al., 1995 ; Larsen et al., 2005), d'autres études ont montré que d'autres antihypertenseurs semblent également être efficaces (UK Prospective Diabetes Study Group, 1998b).

Les mécanismes par lesquels le traitement antihypertenseur protège la rétine ne sont pas encore totalement élucidés. L'hypertension augmente les forces de cisaillement sur la paroi vasculaire, entraînant dans un stade initial une hyperplasie de l'endothélium et une hypertrophie de son cytosquelette (Satcher et al., 1997) et, plus tard, un processus dégénératif avec, au stade terminal, la formation de capillaires acellulaires (Hansen-Smith et al., 1990 ; Satcher et al., 1997). La baisse de la pression artérielle pourrait diminuer les forces de cisaillement qui s'exercent sur la paroi vasculaire.

Un dysfonctionnement du système rénine-angiotensine est impliqué dans le développement des complications microvasculaires diabétiques (Ottlecz et Bensaoula, 1996 ; Ottlecz et al., 1996). Ce dysfonctionnement entraîne, entre autres, une vasoconstriction, une inflammation, un stress oxydatif, une hypertrophie et une proliféra-

tion cellulaire, une angiogenèse et une fibrose (Wilkinson-Berka, 2006). Tous les éléments du système rénine-angiotensine, dont les récepteurs de l'angiotensine type I et l'angiotensine type II, ont été localisés dans la rétine de l'homme et du rongeur (Ferrari-Dileo et al., 1987). Il est donc probable que l'inhibition du système rénine-angiotensine participe à l'effet bénéfique observé sur la progression de la rétinopathie diabétique. Par ailleurs, il a été récemment démontré que les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine sont capables de diminuer l'expression du VEGF, de manière indépendante de la baisse de la pression artérielle (Zheng et al., 2007), ce qui participerait également à l'effet protecteur sur la rétinopathie.

Le contrôle de l'hypertension artérielle a donc une place essentielle dans la prise en charge de la rétinopathie diabétique. L'American Diabetes Association recommande comme valeurs cibles une pression inférieure à 130/80 mm Hg (Arauz-Pacheco et al., 2004). Tous les antihypertenseurs semblent efficaces, mais les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine ont la préférence en raison de leurs effets bénéfiques indépendants de la baisse de la pression artérielle.

Rétinopathie diabétique et équilibration glycémique rapide

Le traitement du patient diabétique repose sur trois principes fondamentaux : l'activité physique, l'hygiène alimentaire et la prise éventuelle de médicaments. Les médicaments du diabète sont de deux types : les antidiabétiques oraux et l'insuline.

Il n'existe plus aucun doute sur les effets bénéfiques du contrôle strict de la glycémie sur les complications diabétiques, plus particulièrement sur la rétinopathie diabétique (The Diabetes Control and Complications Trial Research Group, 1993, 1994, 1995 ; Microalbuminuria Collaborative Study Group, 1995). Cependant, plusieurs études cliniques ont montré que le contrôle strict de la glycémie par une thérapie intensive d'insuline mène, dans un premier temps, à l'exacerbation de la rétinopathie et ceci dans les deux types de diabète (The Diabetes Control and Complications Trial Research Group, 1993, 1998 ; Henricsson et al., 1997).

L'étude du groupe de recherche DCCT (Diabetes Control and Complications Trial) a montré que les patients avec un diabète de type 1 présentaient une détérioration de la rétinopathie, trois à douze mois après avoir initié une thérapie intensive d'insuline. L'effet bénéfique d'un contrôle strict de la glycémie n'était observé que plusieurs années après (The Diabetes Control and Complications Trial Research Group, 1993).

Une autre étude, portant cette fois-ci sur les patients avec un diabète de type 2, a montré que l'introduction d'un traitement insulinaire était associée à un grand risque de détérioration de la rétinopathie et à une augmentation de trois fois du risque de cécité ou de diminution de la vision (Henricsson et al., 1997). Cet effet semblerait être dépendant de la dose d'insuline administrée (Ry-sarkar et al., 1993). Mais, comme dans le diabète de type 1, une thérapie intensive à long terme — plus que six ans — permet une diminution du risque de développement de la rétinopathie et de sa progression (UK Prospective Diabetes Study Group, 1998c). Cependant, il est important de préciser que l'aggravation de la rétinopathie diabétique est rare chez les patients qui ne présentent pas de rétinopathie avant le début de l'insulinothérapie (2,6 %) ; en revanche, elle se produit dans 32 % des cas chez les patients avec rétinopathie (Arun et al., 2004).

Plusieurs mécanismes expliquent la progression rapide de la rétinopathie observée après une thérapie intensive d'insuline.

L'introduction d'une thérapie insulinaire intensive entraîne une rupture de la barrière hémato-rétinienne via l'activation du VEGF et de l'*Hypoxia-Inducible Factor-1 α* (HIF-1 α) (Poulaki et al., 2002). L'insuline serait athérogénique, mitogénique et thrombogénique (Savage et al., 1997). Une baisse rapide du niveau de glucose dans le sang et, par conséquent, dans la rétine peut déclencher des processus apoptotiques au niveau des cellules vasculaires et neuronales. Un tel mécanisme a été suggéré par une étude *in vitro* (Li et al., 1996).

Un mécanisme également évoqué est celui lié aux épisodes d'hypoglycémie. En effet, les patients diabétiques sous traitement strict d'insuline ont souvent des épisodes d'hypoglycémie, surtout si on prend en considération les épisodes modérés ou asymptomatiques. La fréquence de ces épisodes est estimée à environ 0,1 à 0,3 épisode par patient par jour (Fanelli et al., 2002). Lorsqu'ils apparaissent à répétition, ils peuvent entraîner des séquelles neurologiques et même aggraver les complications vasculaires (Fanelli et al., 2004).

Pour terminer, il faut également citer l'augmentation de la vitesse dans le réseau capillaire maculaire observée après l'instauration d'un traitement intensif d'insuline (Grunwald et al., 1995), qui serait inversement corrélée avec le taux plasmatique d'endothéline 1 (Fuchsjaeger-Mayrl et al., 2002).

Lors de l'introduction d'un traitement intensif d'insuline, le contrôle ophtalmologique devrait être plus rapproché en raison des risques importants d'aggravation de la rétinopathie. Ceci est surtout vrai chez les patients qui présentent déjà au début du traitement une rétinopathie.

Rétinopathie diabétique et hyperlipidémie

Les patients diabétiques présentent souvent des anomalies sévères des lipides, à savoir une hypercholestérolémie et une augmentation sérique des triglycérides.

De nombreuses études ont montré une association entre hyperlipidémie et rétinopathie diabétique : une augmentation des lipides sériques pourrait avoir un effet causal dans le développement des exsudats durs maculaires.

Dornan et al. ont été les premiers à mettre en évidence l'association entre rétinopathie diabétique et augmentation du LDL-cholestérol (Dornan et al., 1982). Par la suite, la WESDR (*Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy*) et l'ETDRS (*Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*) confirmaient l'association entre augmentation des lipides sériques et la sévérité d'exsudats durs maculaires (Klein et Klein, 1984 ; Chew et al., 1996). Des études plus récentes démontrent également une association significative des triglycérides sériques avec la rétinopathie diabétique et des LDL-cholestérol avec la maculopathie diabétique (Chew et al., 1996 ; Van Leiden et al., 2002 ; Miljanovic et al., 2004).

Les mécanismes par lesquels l'hyperlipidémie joue un rôle dans le développement et la progression de la rétinopathie ne sont pas clairement élucidés. Il a été évoqué que l'hyperlipidémie entraîne une augmentation de la viscosité sanguine et une modification du système fibrinolytique (Freyberger et al., 1994). Par ailleurs, l'incorporation de triglycérides dans la membrane cellulaire pourrait amener à des changements dans la fluidité membranaire et dans la diffusion de constituants plasmatiques dans la rétine (Ebeling et Koivisto, 1997). Des taux élevés de lipides sériques entraînent une dysfonction endothéliale via une réponse inflammatoire locale, avec relâchement de cytokines et de facteurs de croissance (Langeler et al., 1989 ; Rangaswamy et al., 1997).

Traitement hypolipémiant et maculopathie

L'une des composantes de l'œdème maculaire diabétique est l'accumulation intrarétinienne d'exsudats durs. La substance principale de ces exsudats semble être le cholestérol bien que d'autres lipides, tels que les phospholipides, puissent également jouer un rôle dans leur formation (Gupta et al., 2004). Les exsudats se forment en raison de microanévrismes ou de capillaires qui fuient. L'importance de la fuite et de l'accumulation d'exsudats dépend du degré de perméabilité vasculaire ainsi que du niveau sérique des lipides. C'est pour ces raisons que l'on peut imaginer qu'une diminution des lipides sériques puisse réduire la quantité d'exsudats durs et améliorer leur élimination.

Il existe effectivement quelques études qui ont montré une diminution des exsudats durs avec un traitement hypolipémiant (Gordon et al., 1991 ; Freyberger et al., 1994 ; Chowdhury et al., 2002 ; Sen et al., 2002 ; Gupta et al., 2004 ; Misra et al., 2004). Cependant, l'amélioration de l'acuité visuelle n'a pas pu être observée. Les raisons évoquées sont une acuité visuelle très basse au début de l'étude et un petit nombre de sujets inclus dans les études.

Il existe maintenant assez d'arguments dans la littérature pour inclure l'hyperlipidémie dans la liste des facteurs de risque de la rétinopathie diabétique. Sont désormais à disposition des traitements efficaces pour intervenir sur la dyslipidémie, comme par exemple les statines ou les nouveaux fibrates. Cependant, si quelques études suggèrent un rôle bénéfique des traitements hypolipémiants sur l'œdème maculaire, une étude contrôlée, randomisée portant sur un nombre conséquent de patients reste nécessaire pour déterminer si un tel traitement devrait être introduit chez tous les patients avec maculopathie.

Rétinopathie diabétique et grossesse

Alors qu'autrefois la grossesse chez la femme diabétique était redoutée en raison du risque élevé de mortalité et de morbidité foeto-maternelle, de nos jours, l'amélioration de la prise en charge du diabète et la surveillance pluridisciplinaire de la grossesse permettent à ces femmes de mener à terme leur grossesse de façon satisfaisante. Malgré tout, la rétinopathie diabétique peut s'aggraver pendant la grossesse et la perte visuelle à ce stade a des implications sérieuses pour la patiente et sa famille (fig. 13-31).

La grossesse a une influence délétère sur l'histoire naturelle de la rétinopathie (Horvat et al., 1980 ; *The Diabetes Control and Complications Trial Research Group*, 2000 ; Sheth, 2002 ; Irfan et al., 2004). Le risque d'aggravation de la rétinopathie est le plus important au deuxième trimestre, avec une amélioration en *post-partum* (Dibble et al., 1982 ; Soubrane et al., 1985 ; Axer-Siegel et al., 1996 ; Hellstedt et al., 1997). Cette amélioration est le plus souvent partielle, parfois totale, survenant entre le troisième et le douzième mois du *post-partum* (Soubrane et al., 1985 ; Axer-Siegel et al., 1996 ; Hellstedt et al., 1997). En cas de rétinopathie diabétique proliférative survenue au cours de la grossesse, la régression totale est possible en *post-partum* mais reste cependant exceptionnelle.

Le mécanisme par lequel la progression se produit n'est pas encore entièrement élucidé.

Facteurs de risque de la progression de la rétinopathie diabétique pendant la grossesse

Plusieurs facteurs de risque de progression de la rétinopathie diabétique ont été mis en évidence dont l'équilibre glycémique, la durée de diabète, la sévérité de la rétinopathie au début de la grossesse et l'hypertension. Le diabète gestationnel et le nombre de grossesses ne sont pas des facteurs de risque.

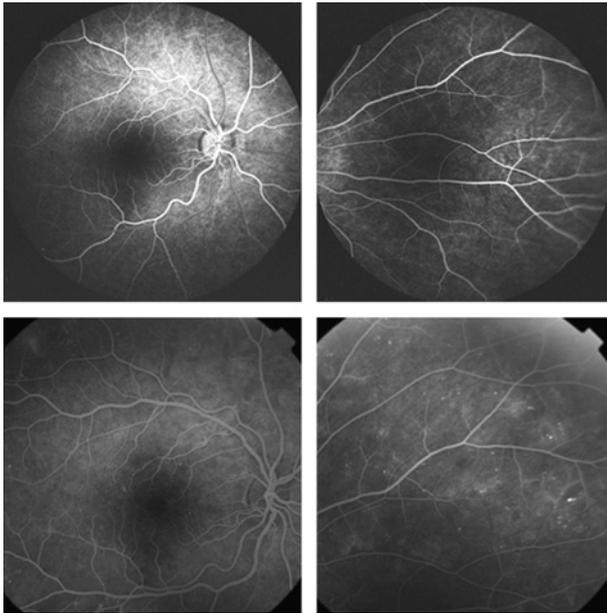


Fig. 13-31 – Angiographie à la fluorescéine d'une patiente de 34 ans qui présente un diabète de type 1 depuis vingt ans. **a.** Photographie du pôle postérieur. Rares microanévrismes. **b.** Partie nasale de la rétine. Rares microanévrismes. **c.** Photographies effectuées au quatrième mois de grossesse. Augmentation des microanévrismes au pôle postérieur. **d.** Au quatrième mois de grossesse, aggravation de la rétinopathie avec présence de territoires de non-perfusion capillaire en nasal.

Contrôle métabolique. — Phelps et al. ont observé une corrélation étroite entre la progression de la sévérité de la rétinopathie pendant la grossesse et le contrôle glycémique (Phelps et al., 1986). Ces résultats ont été confirmés par la DIEP (*Diabetes in Early Pregnancy study*) qui a étudié une cohorte sur cent quarante femmes diabétiques enceintes en utilisant la photographie rétinienne (Chew et al., 1995). Il a été clairement montré que, pendant leur grossesse, les femmes avec la plus grande réduction en hémoglobine glyquée (HbA1c) avaient un risque majeur de voir leur rétinopathie progresser (Chew et al., 1995). Ces résultats indiquent qu'une normalisation rapide et importante de la glycémie pendant la grossesse pourrait accélérer la progression de la rétinopathie, et ceci est d'autant plus vrai si le diabète est mal contrôlé avant la grossesse. Il convient donc idéalement de programmer la grossesse afin d'équilibrer au mieux le diabète avant la grossesse.

Durée du diabète. — La durée du diabète avant la grossesse est également un facteur de risque qui influence de manière néfaste la progression de la rétinopathie (Dibble et al., 1982). Dans une étude comportant cinquante-cinq femmes diabétiques enceintes, Dibble et al. ont observé une corrélation positive entre la durée du diabète et la progression de la rétinopathie (Dibble et al., 1982). Les résultats de l'étude la plus récente et la plus importante (DIEP) ont montré qu'une durée de diabète de quinze ans ou plus était un facteur de risque significatif dans le risque d'apparition d'une rétinopathie diabétique proliférative au cours de la grossesse.

Sévérité de la rétinopathie au début de la grossesse. — Le risque de perte visuelle est faible chez les femmes diabétiques enceintes sans rétinopathie préexistante. Approximativement 12 % de femmes sans rétinopathie au début de la grossesse développeront une rétinopathie minime avec une régression des microanévrismes après l'accouchement (Sunness, 1988). Chez les femmes avec une rétinopathie de fond initiale minime, le nombre de microané-

vrysmes a tendance à augmenter pendant la grossesse mais régresse après l'accouchement, ne retournant cependant pas tout à fait au niveau d'avant la conception (Soubrane et al., 1985). En présence d'une rétinopathie diabétique plus sévère, le risque d'apparition d'une microangiopathie proliférative est grand. Dans l'étude de la DIEP, 29 % des patientes avec une rétinopathie diabétique modérée au moment de la conception ont développé une rétinopathie proliférative pendant la grossesse (Chew et al., 1995). Ces résultats indiquent que la sévérité de la rétinopathie initiale influence fortement le risque de progression de la microangiopathie.

Hypertension. — L'hypertension artérielle est un facteur de risque connu pour la progression de la rétinopathie diabétique et elle est par ailleurs dangereuse pendant la grossesse pour le fœtus et la mère. Rosenn et al. ont suivi cent cinquante-quatre femmes diabétiques insulinodépendantes pendant leur grossesse, parmi lesquelles approximativement un tiers avait une hypertension chronique ou une hypertension induite par la grossesse. La rétinopathie a progressé chez 55 % des femmes avec hypertension, alors qu'elle ne s'est aggravée que dans 25 % des cas chez les femmes sans hypertension (Rosenn et al., 1992).

Mécanismes d'aggravation

La pathogénie de l'aggravation de la rétinopathie diabétique au cours de la grossesse est un phénomène complexe impliquant les systèmes cardiovasculaire, hormonal, métabolique, hématologique et immunologique. Dans de récentes études, la péjoration de la rétinopathie était corrélée à une augmentation de marqueurs pro-inflammatoires, de médiateurs vasoactifs et de facteurs angiopoïétiques. (Loukovaara et al., 2004, 2005a, 2005b). Des taux plus élevés de protéine C-réactive ont été observés chez les femmes diabétiques enceintes dont la rétinopathie s'aggravait (Loukovaara et al., 2005a).

Conséquence à long terme de la grossesse sur la rétinopathie diabétique

Afin de déterminer si la grossesse a un effet défavorable à long terme sur la rétinopathie diabétique, Klein et al. ont étudié la sévérité de la rétinopathie dans deux groupes de femmes diabétiques. Dans l'un, les femmes avaient eu une ou plusieurs grossesses et, dans l'autre, elles n'avaient jamais été enceintes (Klein et Klein, 1984). Aucune différence entre les deux groupes n'a été observée, ce qui suggère une absence d'effets délétères à long terme de la grossesse sur la rétinopathie diabétique. Ces résultats ont été corroborés par d'autres études qui n'ont montré aucun effet néfaste sur d'autres organes, tels que le rein ou le système nerveux périphérique (Chaturvedi et al., 1995 ; Hemachandra et al., 1995). D'autres études indiquent même que la grossesse aurait, à long terme, un effet protecteur sur la vascularisation rétinienne (Chaturvedi et al., 1995 ; Kaaja et al., 1996). Ceci pourrait être lié à un meilleur contrôle de la glycémie instauré pendant la grossesse.

Prise en charge de la rétinopathie diabétique pendant la grossesse

Avant l'arrivée de la photocoagulation au laser, la présence d'une rétinopathie diabétique proliférative était une contre-indication à la grossesse en raison du risque élevé de perte visuelle grave. De nos jours, avec l'utilisation du laser, l'identification des facteurs de risque et la prise en charge interdisciplinaire, la probabilité de la perte visuelle a été considérablement réduite.

Pendant la grossesse, l'équilibre glycémique est essentiel pour le pronostic foeto-maternel. En effet, chez les femmes avec un diabète mal contrôlé, un risque accru d'aggravation des complications

microangiopathiques et un taux élevé d'accouchements prématurés et de retard de croissance intra-utérin sont observés (Reid *et al.*, 1984 ; Chew *et al.*, 1995 ; Hopp *et al.*, 1995). Idéalement, les grossesses devraient être planifiées avec les jeunes femmes diabétiques afin d'équilibrer au mieux la glycémie avant le début de la grossesse.

Un examen ophtalmologique doit être effectué au début de la grossesse, et poursuivi à raison d'une fois par trimestre en l'absence de rétinopathie ou en présence de rétinopathie de fond minime. En cas de rétinopathie de fond plus sévère, un contrôle toutes les quatre à six semaines est fortement conseillé. La présence d'une rétinopathie préproliférative ou proliférative au début ou apparaissant pendant la grossesse doit amener rapidement à une photocoagulation panrétinienne. Le contrôle ophtalmologique doit être poursuivi après l'accouchement au moins pendant six mois en raison d'un risque de progression même en *post-partum* (Conway *et al.*, 1991).

Un œdème maculaire peut parfois se développer pendant la grossesse. Il est souvent associé à l'apparition d'une protéinurie et d'une hypertension modérée. Dans certains cas, l'œdème maculaire régresse après l'accouchement mais il peut parfois persister et causer une perte visuelle à long terme (Sinclair *et al.*, 1984).

Dans la majorité des cas, l'examen clinique permet de suivre l'évolution des lésions rétinienne ; cependant, l'angiographie à la fluorescéine peut être effectuée si nécessaire du fait qu'aucun effet tératogène n'a été rapporté (Halperin *et al.*, 1990).

Au cours de la grossesse, la progression de la rétinopathie diabétique dépend d'une variété de facteurs de risque comprenant la sévérité de la rétinopathie au moment de la conception, l'équilibre glycémique, la durée de diabète, le contrôle métabolique avant la grossesse et la présence d'une hypertension artérielle. Les risques de perte visuelle chez les femmes avec une rétinopathie minime au début de la grossesse sont faibles et, chez ces futures mères, un contrôle fondoscopique tous les trois mois est suffisant. En cas de rétinopathie modérée, un examen toutes les quatre à six semaines est recommandé ; en présence d'une rétinopathie préproliférative ou proliférative, une photocoagulation panrétinienne devrait être immédiatement entreprise.

Rétinopathie diabétique et chirurgie de la cataracte

La cataracte représente l'une des causes majeures de perte de la vision chez les patients diabétiques (Klein et Klein, 1984). Non seulement le risque de développer une cataracte est deux à quatre fois plus élevé chez les patients diabétiques que chez les personnes sans diabète (Ederer *et al.*, 1981), mais elle survient également plus tôt (Klein et Klein, 1984).

La prévalence du diabète dans le monde est en constante augmentation. Estimée à 110 millions en 1994, elle devrait atteindre 221 millions en 2010. Par ailleurs, les améliorations importantes dans la prise en charge des patients diabétiques ont permis une nette augmentation de l'espérance de vie de ces derniers. Ils représentent donc maintenant une proportion non négligeable de la population gériatrique qui nécessite une opération de la cataracte.

Chez les patients diabétiques, la chirurgie de la cataracte est associée à une plus grande incidence de complications postopératoires, comportant, entre autres, un risque plus élevé d'endophtalmie (Phillips et Tasman, 1994), d'uvéïte fibrineuse (Hykin *et al.*, 1993), d'opacification de la capsule postérieure (Ionides *et al.*, 1994), de néovascularisation du segment antérieur (Ulbig *et al.*, 1993), mais surtout d'une aggravation de la rétinopathie (Jaffe *et al.*, 1992 ;

Mittra *et al.*, 2000 ; Chung *et al.*, 2002 ; Somaiya *et al.*, 2002 ; Chatterjee *et al.*, 2004) et d'un œdème maculaire (Pollack *et al.*, 1992 ; Roysarkar *et al.*, 1993 ; Chew *et al.*, 1995 ; Krepler *et al.*, 2002) (fig. 13-32), avec comme conséquence, une acuité visuelle postopératoire parfois mauvaise (Pollack *et al.*, 1992 ; Roysarkar *et al.*, 1993 ; Mittra *et al.*, 2000 ; Dowler et Hykin, 2001 ; Somaiya *et al.*, 2002 ; Chatterjee *et al.*, 2004).

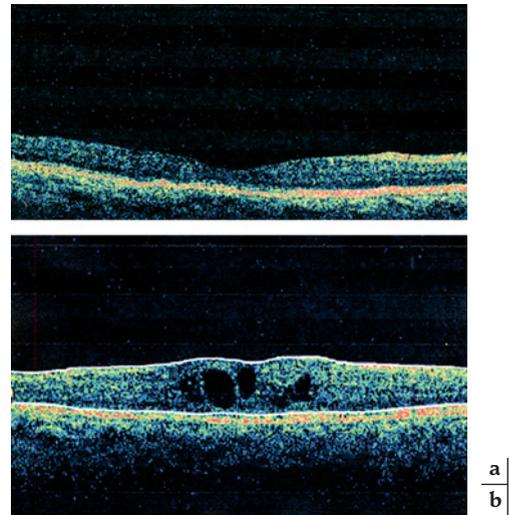


Fig. 13-32 – OCT d'un patient présentant un diabète de type 2 depuis quinze ans. a. Zone maculaire sans œdème. b. Œdème maculaire cystoïde qui s'est développé quatre semaines après opération de la cataracte.

Effet de la chirurgie de la cataracte sur la progression de la rétinopathie diabétique

La littérature ne permet pas de stipuler clairement si la chirurgie de la cataracte aggrave (Jaffe *et al.*, 1992 ; Pollack *et al.*, 1992 ; Roysarkar *et al.*, 1993 ; Chew *et al.*, 1995 ; Mittra *et al.*, 2000 ; Chung *et al.*, 2002 ; Krepler *et al.*, 2002 ; Somaiya *et al.*, 2002 ; Chatterjee *et al.*, 2004) ou n'aggrave pas (Schatz *et al.*, 1994 ; Squirrell *et al.*, 2002) la rétinopathie diabétique. Cependant, l'étude de l'ETDRS sur ce sujet (rapport n° 25) suggère que la chirurgie de la cataracte induit une progression de la rétinopathie diabétique (Chew *et al.*, 1999). Dans cette étude, deux cent soixante-dix yeux de deux cent cinq patients ont été opérés de cataracte. Les facteurs de risque pour cette chirurgie étaient : un âge avancé, le sexe féminin, une protéinurie, une vitrectomie. La majorité des yeux (64 %) qui avaient été traités par photocoagulation montre une amélioration de l'acuité visuelle de deux lignes ou plus après l'opération, alors que ceux qui n'ont pas reçu de traitement laser s'amélioraient dans 59 % des cas. Une aggravation à peine statistiquement significative ($p = 0,03$) de la rétinopathie a été observée entre les yeux opérés et non opérés. Une mauvaise acuité visuelle postopératoire était associée avec une vision basse en préopératoire (2/10), à une rétinopathie proliférative et à un œdème maculaire.

Il est possible que les phénomènes inflammatoires liés à l'intervention chirurgicale participent à l'aggravation de la microangiopathie (Dev *et al.*, 1999). Les modifications peropératoires de l'hémodynamique circulatoire rétinienne — conséquences des changements de la pression de perfusion — pourraient également être pathogènes.

Ces observations soulignent l'importance de la surveillance du patient diabétique en postopératoire, même sur les yeux traités préalablement par photocoagulation.

Effet de la chirurgie de la cataracte sur l'œdème maculaire

De nombreuses études ont montré que l'œdème maculaire est la cause principale d'une mauvaise acuité visuelle après opération de la cataracte (Pollack *et al.*, 1992 ; Menchini *et al.*, 1993 ; Roysarkar *et al.*, 1993 ; Dowler *et al.*, 1995 ; Chew *et al.*, 1999 ; Krepler *et al.*, 2002).

Le mécanisme impliqué dans la pathogénie de l'œdème maculaire serait lié à l'inflammation postopératoire qui entraînerait une augmentation de la perméabilité vasculaire rétinienne et de l'épithélium pigmentaire (Roysarkar *et al.*, 1993). Chez les patients diabétiques, un stimulus inflammatoire minime suffirait pour altérer la barrière hémato-rétinienne déjà compromise par le stress de l'hyperglycémie (Menchini *et al.*, 1993). Par ailleurs, chez le patient diabétique, la chirurgie de la cataracte semble altérer plus sévèrement la barrière hémato-rétinienne que chez le patient non diabétique (Li *et al.*, 1996).

On observe un pourcentage plus élevé d'œdème maculaire cystoïde (OMC) du pseudophaque chez les patients diabétiques avec ou sans rétinopathie que chez les non-diabétiques (Pollack *et al.*, 1992 ; Menchini *et al.*, 1993). En général, dans la population non diabétique, l'œdème maculaire cystoïde apparaît dans les six semaines après l'opération et disparaît dans les trois mois. Chez les patients diabétiques, il dure plus longtemps et est présent dans 25 % des cas après une année.

La présence d'une rétinopathie diabétique avant l'intervention est considérée comme un facteur de risque pour une apparition, une progression ou une persistance d'un œdème maculaire (Jaffe et Burton, 1988 ; Pollack *et al.*, 1992).

Il est souvent difficile de pouvoir différencier chez le patient diabétique entre un syndrome d'Irvine-Gass et un œdème maculaire lié à une microangiopathie diabétique. Il est pourtant important de faire cette distinction car l'attitude thérapeutique est très différente puisque dans le premier cas un traitement anti-inflammatoire est préconisé alors que le deuxième cas, un traitement laser sera

proposé. L'absence d'une microangiopathie en zone maculaire, la présence d'une hyperfluorescence papillaire tardive à l'angiographie (Gass, 1996) orientent plutôt vers le diagnostic d'un syndrome d'Irvine-Gass. L'observation des microanévrismes et d'exsudats durs maculaires laissent fortement suspecter un œdème lié au diabète.

Photocoagulation au laser avant la chirurgie de la cataracte

Même si les études ne le montrent pas clairement, il est préférable de stabiliser la rétinopathie et l'œdème maculaire par un traitement laser au moins douze semaines avant d'entreprendre une chirurgie de la cataracte. Cependant, chez certains patients, la densité de la cataracte ne permet pas l'application du traitement laser et celui-ci doit être effectué dès que la cicatrisation de l'incision le permet.

Chirurgie de la cataracte avec injection intravitréenne de triamcinolone chez les patients diabétiques avec œdème maculaire

Malgré un traitement laser, l'œdème maculaire ne s'améliore pas chez certains patients diabétiques. Lors de la chirurgie de la cataracte, l'injection intravitréenne de triamcinolone a été tentée : elle a montré une diminution de l'œdème maculaire et une meilleure récupération visuelle, mais, malheureusement, de façon transitoire (Habib *et al.*, 2005 ; Lam *et al.*, 2005).

Les patients diabétiques ont un risque important de développer une cataracte. Les patients qui ne présentent pas de rétinopathie au moment de la chirurgie de la cataracte ont un bon pronostic visuel, alors que ceux avec rétinopathie et/ou un œdème maculaire ont un risque de voir leur rétinopathie et/ou leur maculopathie s'aggraver. C'est pour cette raison qu'il est recommandé d'opérer assez tôt, avant le développement d'une rétinopathie sévère ou d'un œdème maculaire. Il est également important de stabiliser la rétinopathie et l'œdème maculaire par un traitement laser avant d'entreprendre la chirurgie de la cataracte. Par ailleurs, le suivi postopératoire doit se poursuivre au moins pendant six mois, afin de pouvoir intervenir si nécessaire devant l'aggravation possible d'une maculopathie ou d'une rétinopathie.

À RETENIR

- ✓ L'hypertension artérielle est l'un des facteurs de risque les plus importants de la rétinopathie diabétique, influençant son développement et sa progression et, par conséquent, jouant un rôle majeur dans la perte de la vision. Le contrôle strict de la pression artérielle permet de diminuer significativement la progression de la rétinopathie.
- ✓ Les effets bénéfiques du contrôle strict de la glycémie sur les complications diabétiques sont bien établis. Cependant, lors de l'introduction d'un traitement intensif d'insuline, le contrôle ophtalmologique devrait être plus rapproché en raison des risques importants d'aggravation de la rétinopathie.
- ✓ L'hyperlipidémie représente également l'un des facteurs de risque de la rétinopathie diabétique. Le rôle bénéfique des traitements hypolipémiants sur l'œdème maculaire doit encore être confirmé par des études randomisées.
- ✓ Au cours d'une grossesse, la progression de la rétinopathie diabétique dépend d'une variété de facteurs de risque, comprenant la sévérité de la rétinopathie au moment de la conception, l'équilibre glycémique, la durée du diabète, le contrôle métabolique avant la grossesse et la présence d'une hypertension artérielle. En cas de rétinopathie modérée, un examen toutes les quatre à six semaines est recommandé, alors qu'en présence d'une rétinopathie préproliférative ou proliférative, une photocoagulation panrétinienne devrait être immédiatement entreprise.
- ✓ Les patients qui présentent une rétinopathie et/ou un œdème maculaire au moment de la chirurgie de la cataracte ont un risque de voir leur rétinopathie et/ou leur maculopathie s'aggraver. Il est important de stabiliser la rétinopathie et l'œdème maculaire par un traitement laser avant d'entreprendre la chirurgie.

TRAITEMENT MÉDICAL

P. Massin, A. Erginay

Équilibre glycémique, tensionnel, lipidique

Le traitement médical de la rétinopathie diabétique est essentiellement celui du diabète. L'effet bénéfique d'un bon contrôle glycémique sur la progression de la rétinopathie, chez les diabétiques de type 1 comme chez les diabétiques de type 2, a été démontré par des études contrôlées. La DCCT (*Diabetic Control and Complications Trial*) a démontré que l'équilibration stricte de la glycémie, par une insulinothérapie intensive chez les diabétiques de type 1 pendant une période de neuf ans, permettait une réduction de 27 % du risque d'apparition d'une rétinopathie diabétique et une réduction de 75 % du risque de sa progression. Dans le groupe de prévention secondaire, le risque de progression a été diminué de 54 %. Le taux médian d'HbA1c pendant les neuf années de l'étude était de 7,2 % dans le groupe « intensif » versus 9,4 % dans le groupe « conventionnel » (*The Diabetes Control and Complications Trial Research Group, 1993*).

Cet effet bénéfique se maintient dans le temps, même si l'équilibre glycémique devient ultérieurement plus médiocre : en effet, l'étude EDIC (*Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications*) a montré que cet effet bénéfique se maintenait au moins quatre ans après la fin du DCCT, malgré un contrôle glycémique moins strict dans le groupe interventionnel (*Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group, 2002*). Chez les diabétiques de type 2, les résultats de l'UKPDS (*United Kingdom Prospective Diabetes Study*) ont également montré l'effet bénéfique d'un bon équilibre glycémique sur la survenue de complications microvasculaires et sur la progression de la rétinopathie, qui est réduite de 20 % pour une diminution moyenne d'HbA1c de 0,9 % entre les deux groupes (*UK Prospective Diabetes Study Group, 1998c*). Les deux études ont montré que la baisse de la glycémie est bénéfique, quelle que soit son intensité, et qu'il n'existe pas de seuil en dessous duquel une réduction des complications microvasculaires ne serait pas observée.

L'UKPDS a également montré l'effet bénéfique d'un bon contrôle de la pression artérielle sur la progression de la rétinopathie chez les diabétiques de type 2 (*UK Prospective Diabetes Study Group, 1998b, 1998a*). En effet, le maintien d'une pression artérielle inférieure à 150/85 mmHg sur une période de huit ans par rapport à un contrôle moins strict de la tension artérielle permet de réduire la progression de la rétinopathie de 34 % après une durée de suivi médiane de 7,5 années, et la baisse visuelle de 47 %, essentiellement par une réduction de l'incidence de l'œdème maculaire. Aucune différence d'effet selon le type d'antihypertenseur utilisé n'a été observée.

L'étude *Appropriate Blood Pressure Control in Diabetes (ABCD trial)* a apporté des arguments supplémentaires sur l'effet bénéfique d'un bon contrôle tensionnel sur la rétinopathie diabétique (*Schrier et al., 2002*). En effet, dans cette étude, une baisse pressionnelle chez des patients diabétiques de type 2 normotendus réduit la progression de la rétinopathie, quel que soit le traitement antihypertenseur utilisé, inhibiteurs d'enzyme de conversion ou inhibiteur calcique. Ces données indiquent l'absence de seuil tensionnel en dessous duquel un effet bénéfique sur les complications microvasculaires ne serait plus observé.

Des données épidémiologiques indiquent que l'hyperlipidémie participe à l'incidence et à la progression de la rétinopathie et de

l'œdème maculaire (*Chew et al., 1996 ; Chaturvedi et al., 2001*). L'effet des statines sur l'évolution de la rétinopathie diabétique est en cours d'évaluation dans l'étude ASPEN (*Atorvastatin Study for the Prevention of coronary heart disease ENdpoint*) aux États-Unis.

Le rôle de ces différents facteurs médicaux dans la prévention primaire et secondaire de la rétinopathie diabétique a été confirmé par l'étude menée au centre Steno de diabétologie à Copenhague (*Gaede et al., 2003*). Dans cette étude randomisée, un groupe de patients diabétiques de type 2 a été traité par une approche multifactorielle intensive, mise en œuvre par une équipe multidisciplinaire, visant à obtenir un équilibre glycémique et tensionnel optimal, un bilan lipidique normal, l'arrêt du tabac et un exercice physique quotidien. Le groupe contrôle était traité de façon conventionnelle, suivi par le médecin généraliste. Cette approche multifactorielle a permis de réduire de façon très significative le taux de complications microvasculaires et a notamment réduit de 58 % la progression de la rétinopathie sur une période de huit ans.

Autres traitements médicaux

Voie de l'aldose réductase, inhibiteurs de la glycation et de la PKC β

L'effet délétère de l'hyperglycémie sur les microvaisseaux semble s'exercer par au moins quatre mécanismes biochimiques : la voie des polyols, la production de produits de la glycation avancée, l'activation de l'isoforme β de la protéine kinase C (PKC β) et l'augmentation du flux des hexosamines (*Brownlee, 2001*). Pour chacun de ces mécanismes, des traitements spécifiques ont été développés.

Deux études ont évalué un inhibiteur de l'aldose réductase, le sorbinil et le tolrestat. Chez l'humain, elles n'ont pas montré d'effet significatif sur l'incidence ni sur la progression de la rétinopathie diabétique, dans ses stades initiaux (*Sorbinil Retinopathy Trial Research Group, 1990*). Une large étude clinique multicentrique a évalué l'effet de l'aminoguanidine — un inhibiteur de la glycation — sur la prévention des complications microvasculaires du diabète, mais ses résultats n'ont pas été publiés.

Deux inhibiteurs de la PKC ont été évalués dans des essais cliniques. Le premier était un inhibiteur non spécifique, évalué dans une étude pilote sur l'œdème maculaire ; ce traitement s'est avéré efficace sur l'œdème maculaire, mais au prix d'effets secondaires importants et d'une toxicité hépatique (*Campocharo, 2004*). La ruboxistaurine (RBX), inhibiteur spécifique de la PKC β administré par voie orale, a maintenant été évaluée dans plusieurs études, et peu d'effets secondaires ont été observés.

Dans l'étude randomisée *PKC-Diabetic Retinopathy Study 2*, six cent quatre-vingt-cinq patients ayant une rétinopathie diabétique non proliférante modérée à modérément sévère ont été traités soit par 32 mg RBX, soit par un placebo (*Aiello et al., 2006*). Le risque de baisse visuelle persistante a été réduit de 40 % chez les patients traités par RBX (9 % versus 5,5 % pour les patients traités par placebo), et le recours au traitement par laser focal a été réduit de 26 %. En revanche, aucun effet de la RBX n'a été observé sur la progression de la rétinopathie. Ces résultats confirment les résultats de l'étude PKC-DRS. La RBX a également été évaluée chez des patients présentant un œdème maculaire cliniquement non significatif. Trois doses (4, 16 et 32 mg) ont été comparées à la prise d'un placebo chez des patients présentant un épaississement rétinien situé à plus de 300 μ m du centre de la macula. Le critère principal d'évaluation était un critère composite associant la progression de l'œdème vers le centre de la macula ou l'application d'un traitement par laser. Aucun effet significatif n'a été observé sur ce critère composite. En revanche, une

moindre progression de l'œdème maculaire a été observée chez les patients diabétiques traités par 32 mg de RBX. De nouvelles études de phase III évaluant l'effet de la RBX sur l'œdème maculaire sont en cours (*PKC-DMES clinical trial*, 2007).

Inflammation et dysfonctionnement endothélial

Une dysfonction endothéliale et un certain degré d'inflammation semblent impliqués dans les stades initiaux de la rétinopathie diabétique (Joussen *et al.*, 2001 ; Van Hecke *et al.*, 2005). Chez l'humain, les études évaluant l'effet de l'aspirine sur la rétinopathie diabétique donnent des résultats discordants. L'étude DAMAD (*Diabetic Microangiopathy Modification with Aspirin versus Dipyridamole*) a montré que l'aspirine (1 g par jour) réduisait la progression du nombre de microanévrismes aux stades initiaux de la rétinopathie diabétique ; cependant, du point de vue clinique, ces résultats n'ont pas été considérés comme suffisamment significatifs pour que l'on recommande l'usage de l'aspirine en prévention secondaire de la rétinopathie diabétique (*The DAMAD Study Group*, 1989). L'étude de l'ETDRS n'a pas montré d'effet bénéfique de l'aspirine à des stades plus tardifs de la rétinopathie diabétique (*Early Treatment Diabetic Retinopathy Study research group*, 1991b) ; cependant, il n'existe pas d'effet délétère de l'aspirine, notamment pas de risque majoré d'hémorragie en cas de rétinopathie proliférante.

Inhibition du système rénine-angiotensine

Il semble de plus en plus évident que le système rénine-angiotensine (SRA) soit impliqué dans la pathogénie de la rétinopathie diabétique (Danser *et al.*, 1994 ; Moravski *et al.*, 2000). L'étude EUCLID (*EURODIAB Controlled trial of Lisinopril in Insulin Dependent diabetes mellitus*) a comparé l'effet d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion, le lisinopril, avec un placebo chez des diabétiques de type 1 sur la progression de la néphropathie, la rétinopathie étant étudiée comme critère d'évaluation secondaire (Chaturvedi *et al.*, 1998). Cette étude a montré une réduction significative de 50 % de la progression de la rétinopathie par le lisinopril, après une durée de deux ans. Mais cet effet pouvait être dû à la baisse de la pression systolique de 3 mm Hg observée dans le groupe traité par rapport aux contrôles, et non à un effet spécifique sur le système SRA. L'étude DIRECT (*Diabetic Retinopathy Candesartan Trial programme*) évalue l'effet du candesartan sur l'incidence et la progression de la rétinopathie chez les diabétiques de type 1 et de type 2 normotendus — ou légèrement hypertendus pour les diabétiques de type 2 — et normoalbuminuriques. Les patients seront suivis pendant trois ans au moins. Cinq mille deux cent trente-huit patients ont été inclus dans cette étude et les résultats devraient être connus en 2008 (Sjolie *et al.*, 2005).

Inhibiteurs de l'angiogenèse rétinienne

De nombreux facteurs de croissance semblent impliqués dans le processus de néovascularisation prérétinienne, parmi lesquels se trouvent l'hormone de croissance et son effecteur, l'IGF-1 (*Insulin-like Growth Factor 1*), et le VEGF.

Hormone de croissance (GH). — Quelques études, incluant un nombre limité de patients, ont rapporté des résultats discordants avec l'octréotide, analogue de la somatostatine, administrée par voie sous-cutanée (Kirkegaard *et al.*, 1990 ; Mallet *et al.*, 1992). Un essai mené sur une durée de trois mois n'a pas montré d'effet bénéfique du pegvisomant, bloqueur des récepteurs de la GH, sur la progression de la rétinopathie non proliférante sévère (*Growth Hormone Antagonist for Proliferative Diabetic Retinopathy Study Group*, 2001). Cependant, une étude récente évaluant l'effet de l'octréotide d'action prolongée a suggéré un effet bénéfique potentiel sur la progression vers la rétinopathie proliférante (Grant *et al.*, 2000). À la suite de ces résultats, deux essais cliniques randomisés évaluant l'effet de l'octréotide à effet prolongé sur la progression de la rétinopathie non proliférante sévère ont été entrepris ; ils ont été interrompus en 2006 et les résultats ne sont pas publiés.

VEGF. — De nombreux facteurs de croissance sont impliqués dans la pathogénie de la néovascularisation au cours de la rétinopathie diabétique, mais le VEGF joue un rôle central (Aiello *et al.*, 1994 ; Van Wijngaarden *et al.*, 2005). C'est pourquoi il paraît logique de tester les médicaments anti-VEGF récemment mis sur le marché pour la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) sur la néovascularisation du diabétique. Ainsi, au cours de l'étude randomisée évaluant l'effet du pegaptanib (*Macugen*) sur l'œdème maculaire diabétique, une régression de la néovascularisation a été observée au cours de l'étude chez six patients, mais elle est réapparue après l'arrêt du traitement (Adams *et al.*, 2006). Plusieurs publications sur de petits nombres de patients ont montré une régression spectaculaire et rapide de la néovascularisation prérétinienne et irienne après une seule injection intravitréenne de 1,25 mg de bevacizumab (*Avastin*) chez des patients diabétiques ayant une rétinopathie proliférante (Grisanti *et al.*, 2006 ; Jorge *et al.*, 2006 ; Mason *et al.*, 2006 ; Oshima *et al.*, 2006 ; Spaide et Fisher, 2006). Avery *et al.* ont montré une efficacité équivalente de deux doses de bevacizumab (12,5 et 6,2 µg) sur la régression de la néovascularisation, avec un passage systémique avec la plus forte dose, comme en a témoigné la régression de la néovascularisation dans l'œil controlatéral (Avery *et al.*, 2006). Néanmoins, l'effet de ces anti-VEGF est suspensif ; ils ne peuvent donc pas remplacer la photocoagulation panrétinienne. En revanche, ils constituent un traitement adjuvant utile dans les cas les plus graves de néovascularisation. Ainsi, l'administration d'*Avastin* une semaine avant la vitrectomie chez des patients présentant des cas graves de néovascularisation compliquée, facilite le geste opératoire en le rendant moins hémorragique (Avery *et al.*, 2006 ; Chen et Park, 2006).

À RETENIR

- ✓ Un bon équilibre glycémique a un effet bénéfique sur la survenue de complications microvasculaires et sur le développement et la progression de la rétinopathie diabétique.
- ✓ Un bon contrôle tensionnel a également un effet bénéfique sur la progression de la rétinopathie diabétique. Comme pour le contrôle glycémique, il n'y a pas de seuil en dessous duquel un effet bénéfique sur les complications microvasculaires ne serait plus observé.
- ✓ Diverses études ont évalué ou sont en cours pour l'évaluation des différents traitements médicamenteux sur l'évolution de la rétinopathie diabétique, tels que les statines, les inhibiteurs de l'aldose réductase, les inhibiteurs de la PKC, l'aspirine, les inhibiteurs du SRA, de l'hormone de croissance et du VEGF ; en ce qui concerne leur utilisation routinière, les résultats obtenus sont soit contradictoires soit non concluants.

PHOTOCOAGULATION PANRÉTINIENNE

E. Mendrinos, C. J. Pournaras

La photocoagulation rétinienne est devenue un traitement de choix pour les diverses formes de la rétinopathie diabétique, à la suite des résultats favorables de ce traitement, démontrés par des études randomisées.

En effet, dès 1954, Meyer-Schwickerath a développé un système de photocoagulation permettant de focaliser au niveau de la rétine, à travers la pupille, un impact de lumière intense (Meyer-Schwickerath, 1954). L'absorption de la lumière par les pigments de l'épithélium pigmentaire et la choroïde produit une énergie thermique suffisante pour provoquer une brûlure chorio-rétinienne. Sa cicatrisation s'accompagnait d'une oblitération des capillaires rétiens normaux (Okun et Collins, 1962) et pathologiques (Meyer-Schwickerath, 1954), éliminant ainsi une source possible de complications hémorragiques du fond de l'œil. L'observation clinique des patients diabétiques ayant des lésions d'atrophie chorio-rétinienne d'origines diverses (Wetzig et Jepson, 1966 ; Jain *et al.*, 1967), montrant une certaine protection contre les formes avancées de rétinopathie diabétique, a renforcé le principe de l'application de photocoagulation pour le traitement de la rétinopathie diabétique.

Ainsi, pour la première fois, Meyer-Schwickerath a appliqué en 1959 ce traitement sur les vaisseaux pathologiques pré-rétiniens de l'œil diabétique (Meyer-Schwickerath, 1960).

En 1969, Aiello a utilisé le laser ruby pour le traitement de la rétinopathie proliférante selon un schéma de photocoagulation panrétinienne (PPR) en épargnant le pôle postérieur, avec des résultats encourageants (Aiello, 1969 ; Beetham *et al.*, 1970). Depuis lors, plusieurs publications ont suivi, rapportant une efficacité de la photocoagulation dans la rétinopathie diabétique. Néanmoins, les résultats étaient contradictoires, en raison du nombre limité de patients inclus dans ces études, du suivi court, de la méthodologie imprécise et des critères diagnostiques et thérapeutiques mal définis (Ederer et Hiller, 1975).

Études principales sur la rétinopathie diabétique

Du fait à la fois de l'importance clinique de la rétinopathie diabétique et de ses répercussions sur la qualité de vie des patients (Beetham, 1963 ; Kahn et Hiller, 1974 ; Klein *et al.*, 1984b), et de l'absence d'évidence thérapeutique adéquate concernant la valeur de la photocoagulation (Ederer et Hiller, 1975), des études contrôlées et randomisées étaient nécessaires.

Les principales études randomisées sont la *Diabetic Retinopathy Study* (DRS) et l'*Early Treatment Diabetic Retinopathy Study* (ETDRS). Les résultats de ces études constituent actuellement le guide pour le traitement de la rétinopathie diabétique.

Étude DRS

Ont été inclus dans l'étude DRS, mille sept cent cinquante-huit patients ayant une rétinopathie diabétique proliférante (RDP) dans au moins un œil ou une rétinopathie diabétique non proliférante (RDNP) sévère dans les deux yeux et une acuité visuelle supérieure ou égale à 20/100.

Après randomisation, un des deux yeux de chaque patient était traité par PPR, soit à l'argon soit au xénon, et l'autre était suivi sans traitement (Shimizu *et al.*, 1981). Devant les résultats favorables obtenus, le protocole de traitement a été modifié en 1976 et tous les yeux initialement non traités l'ont été, de préférence par laser à l'argon (*The Diabetic Retinopathy Study Research Group*, 1976).

La DRS, menée de 1972 à 1979, avait pour but de répondre aux questions suivantes (Shimizu *et al.*, 1981).

1 – Est-ce que la photocoagulation permet de prévenir la perte visuelle sévère résultant de la rétinopathie diabétique ?

L'objectif principal de cette étude était d'évaluer le nombre de patients qui présentaient une perte visuelle sévère, définie comme une acuité visuelle inférieure à 5/200 lors des deux visites consécutives espacées de quatre mois (*The Diabetic Retinopathy Study Research Group*, 1976, 1978).

L'étude a montré que la PPR permettait une réduction de 50 % à 60 % du risque de perte visuelle sévère dans le groupe traité par rapport au groupe contrôle.

2 – Est-ce qu'il y a une différence entre le laser argon et le photocoagulateur xénon quant à l'efficacité et les effets secondaires ?

L'efficacité du traitement apparaissait supérieure dans le groupe traité au xénon mais cette différence était faible, sa signification statistique limitée, et son importance clinique compensée par un plus grand nombre d'effets secondaires (*The Diabetic Retinopathy Study Research Group*, 1978).

En effet, dans le groupe traité au xénon, 25 % des patients ont eu une perte sévère de leur champ visuel par rapport à 5 % des yeux traités au laser argon (Shimizu *et al.*, 1981).

Dans le groupe argon, la proportion des yeux avec une perte visuelle précoce et persistante supérieure ou égale à cinq lignes était identique pour les yeux contrôles et les yeux traités (1,3 % et 1 % respectivement).

Dans le groupe xénon, 3,6 % des yeux traités contre 1,1 % des yeux contrôles ont présenté une telle perte visuelle, en faisant ainsi un effet secondaire lié au traitement xénon (Shimizu *et al.*, 1981).

Les yeux qui sont plus à risque sont ceux avec des proliférations fibreuses sévères et un décollement rétinien d'un diamètre papillaire ou plus. Cependant, après quatre ans, l'effet bénéfique du traitement au xénon a compensé la perte visuelle précoce liée au traitement (Shimizu *et al.*, 1981).

La PPR à l'argon était aussi efficace pour ce groupe d'yeux sans cependant être accompagnée de cet effet secondaire observé avec la photocoagulation au xénon.

En modifiant le protocole du traitement, de sorte que la même surface de la rétine soit traitée avec les deux types de laser, on peut maintenir l'efficacité du traitement au xénon en évitant les effets secondaires (Okun *et al.*, 1984). Néanmoins, le traitement par laser xénon est abandonné depuis longue date.

3 – Est-ce qu'il y a certains stades de rétinopathie pour lesquels la photocoagulation est efficace ou d'autres pour lesquels elle est inefficace ou délétère ?

La DRS a aussi identifié quatre facteurs de risque oculaire associés à une perte visuelle sévère (Jacobson *et al.*, 1979). Ces facteurs de risque sont les suivants :

- la présence d'une hémorragie pré-rétinienne ou intravitréenne ;
- la présence de néovaisseaux ;
- la localisation des néovaisseaux au niveau de la papille ou à une distance inférieure à un diamètre papillaire par rapport à son bord ;
- la taille des néovaisseaux (fig. 13-33) :
 - supérieure ou égale à un quart-un tiers de la surface papillaire pour les néovaisseaux au niveau de la papille (NVP).
 - supérieure à un demi-diamètre papillaire pour les néovaisseaux rétiens situés à distance de la papille (NVR).

Le risque de perte visuelle sévère augmente avec le nombre des facteurs présents.

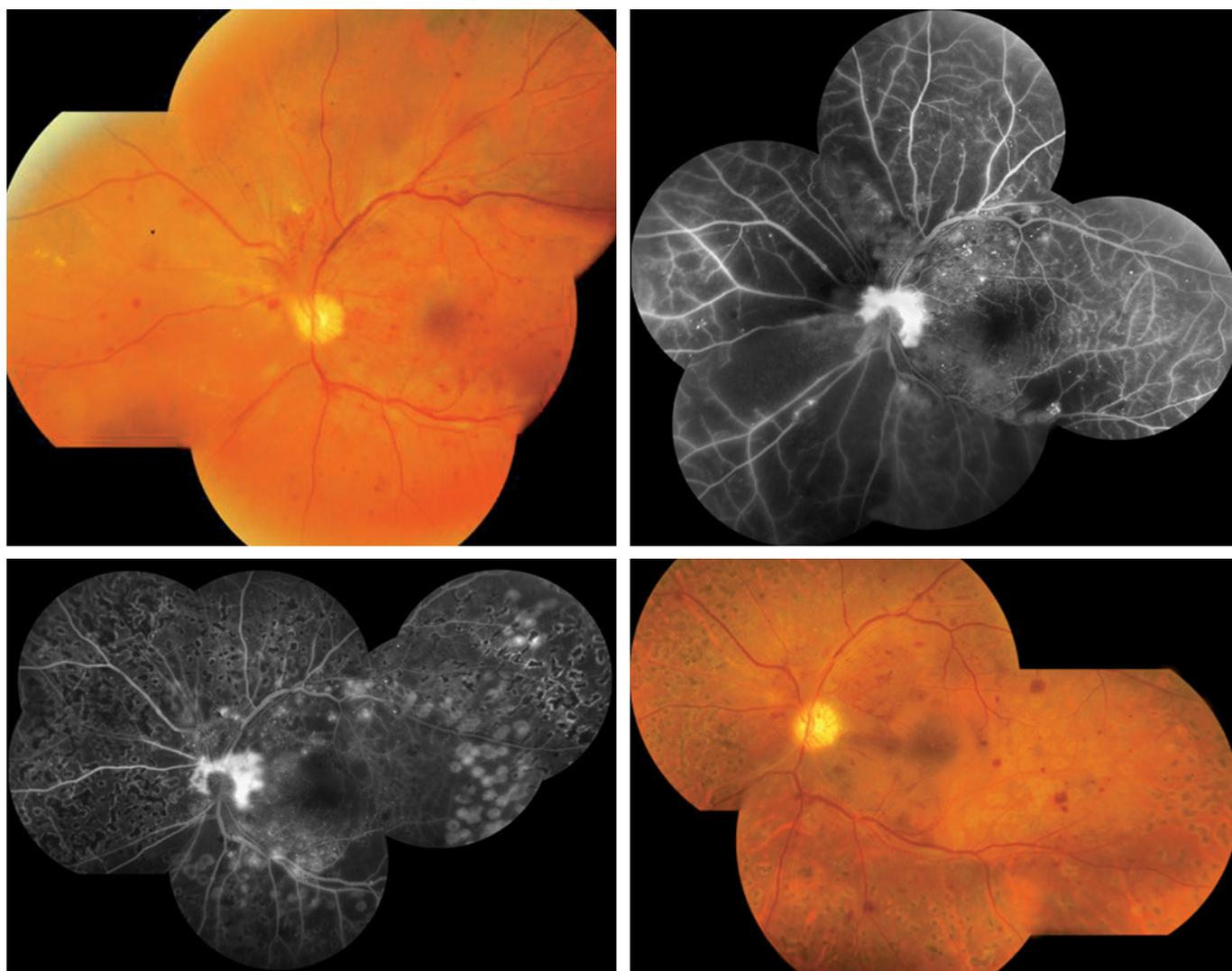


Fig. 13-33 – Patient diabétique de type 2 et hypertendu âgé de 54 ans présentant une rétinopathie proliférante à haut risque. **a.** Photographie couleur du fond d'œil montrant les néovaisseaux prépapillaires et l'aspect boudiné des veines temporales. **b.** L'angiographie à la fluorescéine confirme la présence de néovaisseaux prépapillaires et démontre une ischémie sévère et étendue de la rétine périphérique et du pôle postérieur. **c.** Angiographie à la fluorescéine au cours du traitement par PPR, qui montre les cicatrices laser distribuées sur la rétine périphérique. Les impacts blanchâtres au niveau de la rétine temporale sont les plus récents. L'examen démontre la présence de zones ischémiques non photocoagulées en dedans des arcades vasculaires et en temporal de la macula. Ces zones ont été photocoagulées par la suite en évitant de se rapprocher de plus de deux diamètres papillaires de la zone fovéale centrale. **d.** Photographie couleur du fond d'œil montrant le complément de photocoagulation (impacts blanchâtres versus cicatrices pigmentées d'anciens impacts). a | b
c | d

Ce risque à deux ans est modéré lorsque deux facteurs sont présents et passe de 8,5 % à 26,7 % lorsque le nombre de facteurs de risque augmente de deux à trois, et à 36,9 % lorsque l'ensemble des quatre facteurs sont présents (Jacobson et al., 1979).

Les patients qui présentent trois facteurs de risque ou plus sont considérés comme étant à haut risque de perte visuelle sévère et bénéficient le plus du traitement. D'ailleurs, c'est pour ces patients que le protocole de la DRS a été modifié en 1976 afin de considérer un traitement s'ils remplissaient ces derniers critères et n'étaient pas encore traités (The Diabetic Retinopathy Study Research Group, 1978).

Ainsi, à deux ans, 11 % des yeux à haut risque traités contre 26 % des yeux à haut risque non traités présentaient une baisse visuelle sévère.

À quatre ans, les pourcentages de baisse visuelle sévère étaient respectivement de 20 % contre 44 %. Pour les yeux présentant une RDP sans facteur de haut risque, ou une RDNP sévère, le bénéfice lié au traitement était moins net (tableau 13-XVIII).

Tableau 13-XVIII
Résultats visuels de la DRS.

| Type de RD | Durée du suivi (ans) | BAV sévère (% des yeux) | |
|---------------------------------|----------------------|-------------------------|------|
| | | Non traités | PPR |
| RDNP sévère | 2 | 3 % | 3 % |
| | 4 | 13 % | 4 % |
| RDP sans facteurs à haut risque | 2 | 7 % | 3 % |
| | 4 | 21 % | 7 % |
| RDP à haut risque | 2 | 26 % | 11 % |
| | 4 | 44 % | 20 % |

RDNP, rétinopathie diabétique non proliférante ; RDP, Rétinopathie diabétique proliférante ; BAV, baisse d'acuité visuelle ; PPR, photocoagulation panrétinienne.

À part les quatre facteurs de risque décrits précédemment, d'autres caractéristiques oculaires et systémiques sont associés à un mauvais pronostic visuel (Rand *et al.*, 1985). L'existence d'un groupe contrôle des yeux non traités entre 1972 et 1975 a permis la description de ces caractéristiques.

Parmi les yeux non traités, 19,5 % ont développé une baisse d'acuité visuelle en deçà de 5/200. La présence et la taille des NVP, la présence des proliférations fibreuses au niveau de la papille et le degré d'élévation du plan de prolifération fibrovasculaire étaient les facteurs les plus importants associés à une perte visuelle sévère.

La présence et la sévérité des NVR n'étaient pas un facteur pronostique important si ces néovaisseaux n'étaient pas accompagnés d'une hémorragie. En absence de NVP, le degré de micro-anevrismes et d'hémorragies intrarétiniennes, les anomalies artériolaires, les anomalies du calibre des veines, les exsudats périveineux, l'acuité visuelle de départ et une baisse visuelle brusque entre les deux premières visites étaient associés à une perte visuelle sévère.

Les anomalies microvasculaires intrarétiniennes (AMIR) et les exsudats mous étaient des facteurs prédictifs pour l'apparition d'une RDP mais, une fois que celle-ci était présente, ils ne représentaient plus de facteurs prédictifs pour sa progression.

Parmi les facteurs systémiques, la protéinurie était le meilleur facteur prédictif d'une perte visuelle sévère. Une acuité visuelle inférieure ou égale à 20/200 était présente chez 30,1 % des yeux non traités et l'œdème maculaire en était un facteur prédictif important.

Conclusions de la DRS

Il existe une indication formelle et urgente de traitement par PPR en cas de RDP compliquée des facteurs à haut risque.

En cas de RDP sans facteurs à haut risque, une réduction de 50 % à 60 % du risque de baisse d'acuité visuelle sévère était observée à deux et à quatre ans.

En cas de RDNP sévère, la PPR a réduit le taux de baisse d'acuité visuelle de 13 % à 4 % à quatre ans. À deux ans, en absence de traitement, le risque de baisse d'acuité visuelle n'était pas différent.

Pour ces stades de rétinopathie diabétique, les résultats de cette étude n'étaient pas concluants quant à la meilleure attitude thérapeutique à adopter, soit la PPR immédiate soit le suivi des patients et l'initiation du traitement quand les facteurs à haut risque se développent (photocoagulation différée) (Shimizu *et al.*, 1981 ; *The Diabetic Retinopathy Study Research Group*, 1978, 1987).

Étude ETDRS

C'était l'un des objectifs de l'étude ETDRS (*Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*) de comparer la photocoagulation immédiate versus différée, pour la rétinopathie diabétique sans facteurs à haut risque. L'ETDRS a aussi étudié le rôle de la photocoagulation dans le traitement de l'œdème maculaire diabétique et le rôle de l'aspirine comme traitement médical de la rétinopathie diabétique (*Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*, 1991a).

Entre 1980 et 1985, trois mille sept cent onze patients présentant une rétinopathie diabétique bilatérale ont été inclus dans cette étude avec :

- soit une RDNP modérée à sévère ou proliférante précoce ; acuité visuelle de 20/40 ou plus ; absence d'œdème maculaire ;
- soit une RDNP minimale, modérée ou sévère ou RDP précoce ; acuité visuelle de 20/200 ou plus ; présence d'œdème maculaire.

Les patients ont été randomisés pour recevoir soit 650 mg d'aspirine soit un placebo. Un œil de chaque patient a été randomisé pour une PPR immédiate et l'autre pour une photocoagulation différée jusqu'à l'apparition des facteurs à haut risque.

Tous les yeux choisis pour une PPR immédiate ont été randomisés à l'une des deux techniques de PPR (complète ou minimale) ; si un œdème maculaire était présent, un traitement focal direct ou en grille, soit immédiat soit différé, était appliqué de sorte que, dans ces derniers cas, il y avait quatre stratégies thérapeutiques de photocoagulation (*Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*, 1991a).

La PPR complète consistait en 1 200 à 1 600 impacts de laser argon d'intensité modérée, de 500 µm de diamètre, 0,1 seconde de temps d'exposition, espacés d'un demi-diamètre d'impact entre eux et appliqués en deux séances ou plus.

La PPR minimale consistait en 400 à 650 impacts espacés d'au moins un diamètre d'impact entre eux et appliqués en une seule séance.

Une photocoagulation directe des NVR de la surface rétinienne était appliquée dans les deux techniques mais aucun traitement direct sur les NVP n'a été considéré (*Early Treatment Diabetic Retinopathy Study research group*, 1987b, 1991a).

En 1985, suite aux résultats encourageants de la photocoagulation locale pour le traitement de l'œdème maculaire cliniquement significatif (*Early Treatment Diabetic Retinopathy Study research group*, 1985), les yeux du groupe de traitement différé ayant les caractéristiques de l'œdème maculaire cliniquement significatif ont été traités ; mais une PPR était réservée pour les RDP à haut risque.

L'ETDRS a évalué le risque d'évolution vers une RDP à haut risque en fonction du stade initial de la rétinopathie (tableau 13-XIX). Ce risque augmente avec l'aggravation de la rétinopathie et passe de 15 % à cinq ans en cas de RDNP minimale à plus de 70 % si une RDNP très sévère ou une RDP modérée est présente (*Early Treatment Diabetic Retinopathy Study research group*, 1991c, 1991e).

La PPR immédiate a permis une réduction du risque de progression vers une RDP à haut risque de 25 % à 50 % selon la technique utilisée. Le risque de perte visuelle sévère était faible ; à cinq ans, 3,7 % des yeux du groupe de PPR différée contre 2,6 % du groupe de PPR immédiate ont présenté une perte visuelle sévère, et 3,9 % contre 2,2 % respectivement ont nécessité une vitrectomie. Les résultats visuels de l'étude ETDRS sont indiqués dans le tableau 13-XX (*Early Treatment Diabetic Retinopathy Study research group*, 1991c).

Le risque de perte visuelle sévère était faible pour tous les groupes, y compris pour les yeux non traités.

Tableau 13-XIX
Risque de développement de rétinopathie diabétique proliférante à haut risque (RDP-HR) en fonction du stade initial de rétinopathie diabétique.

| Stade initial de RD | | RDP-HR à 1 an | RDP-HR à 3 ans | RDP-HR à 5 ans |
|---------------------|-------------|---------------|----------------|----------------|
| RDNP | Minime | 0,8 % | 6,7 % | 15,5 % |
| | Modérée | 3,3 % | 14,2 % | 26,5 % |
| | Sévère | 14,6 % | 39,5 % | 56 % |
| | Très sévère | 45 % | 64,9 % | 71,3 % |
| RDP | Minime | 21,7 % | 48,6 % | 63,8 % |
| | Modérée | 45,5 % | 67,2 % | 74,7 % |

RDNP, rétinopathie diabétique non proliférante ; RDP, rétinopathie diabétique proliférante ; RDP-HR, rétinopathie diabétique proliférante à haut risque.

Tableau 13-XX
Résultats visuels de l'ETDRS.

| | PPR avec traitement focal immédiat | PPR immédiate avec traitement focal différé | PPR différée |
|--|---|---|--------------|
| RDNP modérée à sévère ou RDP précoce sans OM | | Traitement focal si OMCS | |
| BAV modérée à 5 ans | | 15,5 % | 17,6 % |
| BAV sévère à 5 ans | | 2,7 % | 2,2 % |
| RDNP minimale ou modérée avec OM | PPR si apparition de RDNP sévère ou PRP précoce | Traitement focal différé d'au moins 4 mois | |
| BAV modérée à 5 ans | 22,4 % | 29,8 % | 30,2 % |
| BAV sévère à 5 ans | 1 % | 0,9 % | 2,9 % |
| RDNP sévère ou RDP précoce avec OM | PPR immédiate | | |
| BAV modérée à 5 ans | 26,2 % | 24,1 % | 32,1 % |
| BAV sévère à 5 ans | 4,7 % | 3,8 % | 6,5 % |

RDNP, rétinopathie diabétique non proliférante ; RDP, rétinopathie diabétique proliférante ; OM, œdème maculaire ; OMCS, œdème maculaire cliniquement significatif ; BAV modérée : perte de trois lignes ETDRS ou doublement de l'angle visuel.

En effet, en l'absence de traitement immédiat, ce risque à cinq ans pour les yeux ayant une RDNP sévère ou RDP sans facteurs à haut risque et un œdème maculaire n'était que de 6,5 %. La photocoagulation précoce permettrait de réduire ce risque à 3,8 % et 4,7 % selon la stratégie utilisée mais la différence n'était pas statistiquement significative.

Recommandations de l'ETDRS

– Il n'y a pas de bénéfice visuel prouvé à traiter précocement par PPR les yeux ayant une RDNP sévère ou une RDP sans facteurs à haut risque. L'ETDRS propose de considérer le traitement si les deux yeux sont atteints, de traiter progressivement un œil et de surveiller étroitement l'autre. Il n'y a pas d'indication à traiter précocement les yeux ayant une RDNP minimale à modérée pourvu qu'un suivi adéquat puisse être assuré (*Early Treatment Diabetic Retinopathy Study research group, 1991c*).

– Le traitement ne doit pas tarder si une RDP à haut risque est présente (*Early Treatment Diabetic Retinopathy Study research group, 1991c*).

– En cas de RDNP sévère ou de RDP précoce associée à un œdème maculaire, la meilleure stratégie semble être la suivante : traitement focal immédiat de l'œdème maculaire suivi d'un traitement différé par PPR qui sera réalisée en plusieurs séances. Si la PPR est précoce, il existe un risque de perte visuelle modérée entre 8 % et 15 % (*Early Treatment Diabetic Retinopathy Study research group, 1991c*).

– Le traitement par aspirine ne prévient pas le développement d'une RDP à haut risque, ne diminue pas le risque de perte visuelle et n'augmente pas le risque d'hématovitré (*Early Treatment Diabetic Retinopathy Study research group, 1991b*), ni le taux de vitrectomie, qui a été effectué chez 5,6 % des patients ayant participé à cette étude (Ho et al., 1992). Ainsi, la prise d'aspirine n'est indiquée que chez les patients diabétiques à risque cardiovasculaire élevé (Ho et al., 1992).

Ces recommandations initiales de l'ETDRS ont été proposées sans tenir compte du type de diabète ni de l'âge des patients.

Des analyses supplémentaires de résultats de cette étude ont montré que les patients avec un diabète de type 2 ou âgés de plus de quarante ans peuvent bénéficier d'un traitement précoce au stade

de RDNP sévère ou de RDP sans facteurs à haut risque. Dans ces cas, la PPR entraîne une réduction de plus de 50 % soit du risque de baisse d'acuité visuelle sévère soit d'une nécessité de vitrectomie (fig. 13-34) (Ferris et al., 1996).

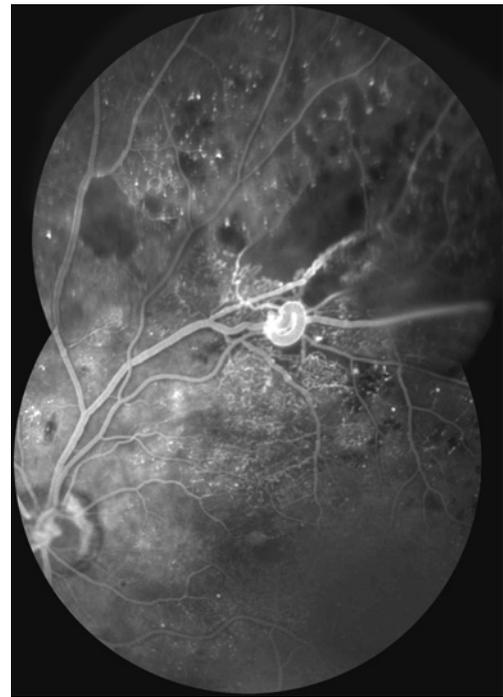
En revanche, en cas de diabète de type 1, il n'y avait pas de différence entre les deux alternatives de traitement (Kaufman et al., 1989). Une étude plus récente a montré que même les diabétiques de type 1 peuvent bénéficier d'un traitement précoce, permettant une réduction du risque d'hémorragie intravitréenne, du nombre de vitrectomie et de baisse d'acuité visuelle (Lovestam-Adrian et al., 2003).

La PPR est indiquée même en l'absence de rétinopathie diabétique à haut risque s'il y a une néovascularisation de l'angle irido-cornéen (*Early Treatment Diabetic Retinopathy Study research group, 1987b ; 1991a*) ou une ischémie rétinienne sévère vu le risque de rubéose irienne et de glaucome néovasculaire (*Early Treatment Diabetic Retinopathy Study research group, 1987b*).

La présence d'AMIR, d'hémorragies intrarétiniennes diffuses, des veines moniliformes et d'exsudats mous accompagnant l'obstruction des branches artériolaires indiquent une occlusion rapidement progressive du lit capillaire et une ischémie sévère de la rétine. Les patients doivent être prévenus des risques de néovascularisation du segment antérieur et de perte visuelle rapide, pouvant apparaître avec l'oblitération des artéoles restantes de la zone maculaire, mais également être précipités par le traitement lui-même qui doit être réalisé en plusieurs séances (Bresnick et al., 1975).

Il paraît donc justifié de proposer le traitement avant l'apparition des complications de néovascularisation ; en effet, la survenue d'une hémorragie du vitré marque un tournant irréversible dans l'évolution de la rétinopathie et risque de rendre plus difficile la réalisation de la PPR. Il est donc raisonnable de traiter toute RDP et de discuter du traitement au stade de RDNP sévère en tenant compte du risque des effets secondaires, de la compliance du patient, de l'état de l'œil adelphe et des facteurs de risques associés (*Early Treatment Diabetic Retinopathy Study research group, 1987b*).

Certaines circonstances particulières qui peuvent s'accompagner d'une aggravation de la rétinopathie, telles qu'une grossesse (Klein B.E. et al., 1990 ; Chew et al., 1995), une équilibration glycémique rapide (Van Ballegooie et al., 1984 ; Brinckmann-



a | c
b |

Fig. 13-34 – Patient diabétique de type 2 âgé de 52 ans présentant une rétinopathie non proliférante sévère. a. Photographie couleur du fond d'œil. Notez la présence d'une boucle veineuse le long de la veine temporale supérieure et l'aspect moniliforme du segment veineux adjacent. Une maculopathie sévère avec exsudats lipidiques centro-maculaires est également présente. **b.** Angiographie à la fluorescéine centrée sur les anomalies veineuses décrites. Il existe des zones de non-perfusion capillaire à la proximité de ces altérations vasculaires. **c.** Photographie couleur du fond d'œil. Une photocoagulation en focales des zones maculaires suivie d'une PPR en plusieurs séances a été réalisée ; neuf mois plus tard, les anomalies veineuses ont régressé significativement. On observe également une régression de l'œdème maculaire avec résorption des exsudats lipidiques centro-maculaires œdématisés.

Hansen et al., 1985 ; Lamoreaux et al., 1998), le développement d'insuffisance rénale (*Early Treatment Diabetic Retinopathy Study research group*, 1987b), l'opération de cataracte (Vignanelli, 1990 ; Pollack et al., 1991a, 1991b ; Comhaire-Poutchinian, 1995 ; Sadiq et al., 1995), sont également des indications de PPR précoce. La décision de l'indication du traitement doit être adaptée au cas par cas et discutée avec le patient en respectant les grandes lignes des études DRS et ETDRS.

Régression des néovaisseaux après une photocoagulation panrétinienne initiale et indications de retraitement

En moyenne, deux tiers des patients ont une réponse satisfaisante dans les mois qui suivent la PPR (*Diabetic Retinopathy Study*, 1978 ;

Doft et Blankenship, 1984 ; Blankenship, 1988 ; Vander et al., 1991). Dans l'étude DRS, 20 % des patients traités au laser argon avec des NVP d'une surface supérieure ou égale à un quart-un tiers de diamètre papillaire (avec ou sans NVR) ont eu une régression totale des néovaisseaux et 34 % une régression partielle (*Diabetic Retinopathy Study*, 1978).

Malgré le traitement, le risque de perte visuelle sévère augmente surtout avec la présence et l'extension des NVP et diminue avec la densité du traitement (Kaufman et al., 1989). L'acuité visuelle de départ est aussi un facteur pronostique pour le résultat visuel une année après le traitement (Kaiser et al., 2000).

Un retraitement doit être considéré dans les cas suivants (*Early Treatment Diabetic Retinopathy Study research group*, 1987b) :

- persistance de la néovascularisation ou récurrence après une régression initiale partielle ou complète ;

- augmentation de la néovascularisation préexistante de la rétine et/ou de l'iris ;
- nouvelle zone de néovaisseaux qui apparaît ;
- hémorragies pré-rétiniennes et/ou vitréennes récidivantes.

Les patients qui sont plus à risque de nécessiter une photocoagulation additionnelle sont ceux avec des NVP, un début de diabète à un âge plus jeune et une durée plus courte avant la PPR (Kaiser et al., 2000).

Le retraitement consiste à ajouter au moins 500 impacts additionnels entre les cicatrices du traitement initial, et de préférence à proximité de la zone des néovaisseaux ou entre les cicatrices du laser initial les plus espacées (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study research group, 1987b).

En fonction des études, dans 52 % à 88 % des cas, le retraitement a des résultats satisfaisants (Rogell, 1983 ; Vine, 1985 ; Reddy et al., 1995).

Technique et mode de réalisation

La PPR est réalisée en ambulatoire sous anesthésie topique, après dilatation pupillaire maximale. Chez les sujets supportant mal la PPR, une anesthésie péribulbaire peut être efficace pour diminuer la douleur (Wu et al., 2006).

Les lasers argon bleu-vert (488 nm), argon monochromatique vert (514 nm), Nd:YAG à double fréquence (532 nm), krypton rouge (647 nm), diode (810 nm) et colorant jaune (577 nm) ou rouge (630 nm) peuvent être utilisés. Tous ces lasers à longueurs d'ondes différentes ont montré leur efficacité pour le traitement de la RDP (Blankenship, 1980 ; Blankenship, 1986 ; Castillejos-Rios et al., 1992 ; Adamis et al., 1993 ; Bandello et al., 1993, 1996 ; Jori et

Reddi, 1993 ; Ulbig et Hamilton, 1993 ; Roider et al., 1994 ; Atmaca et al., 1995). Les longueurs d'ondes les plus courtes (vert et jaune) ne pénètrent pas profondément dans la choroïde comme les lasers rouges et infrarouges, qui sont aussi capables de traverser les milieux opacifiés. Ainsi, les premiers sont moins douloureux et le risque de rupture de la membrane de Bruch ou de réactions exsudatives est moindre, tandis que les derniers peuvent être utiles en cas de cataracte ou d'hématovitré. La photocoagulation à l'argon est de loin la plus utilisée.

La PPR consiste à appliquer des impacts laser sur toute la périphérie rétinienne depuis les arcades vasculaires jusqu'à l'équateur ou au-delà de ce dernier (fig. 13-35). Une zone centrale comprenant la macula et la papille est laissée libre de photocoagulation et est définie en haut et en bas par les vaisseaux temporaux, en nasal par la papille et en temporal par une ligne imaginaire verticale de deux diamètres papillaires par rapport à la fovéa (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study research group, 1987b). Il est souhaitable de délimiter cette ligne et ensuite de procéder du centre vers la périphérie. Il est souhaitable de ne pas photocoaguler la rétine qui se trouve à un diamètre papillaire par rapport aux bords nasal, supérieur et inférieur de la papille.

La PPR est habituellement réalisée en quatre à six séances espacées d'une semaine entre elles et comportant l'application de 350 à 500 impacts par séance. Elle est initiée au niveau de la rétine inférieure, qui sera ainsi traitée si une hémorragie survient, puis poursuivie en nasal de la papille, en périphérie supérieure pour terminer en périphérie temporale. Ceci permet d'éviter les complications qui apparaissent si la PPR est réalisée en une seule fois (Doft et Blankenship, 1982 ; Kaufman et al., 1989).

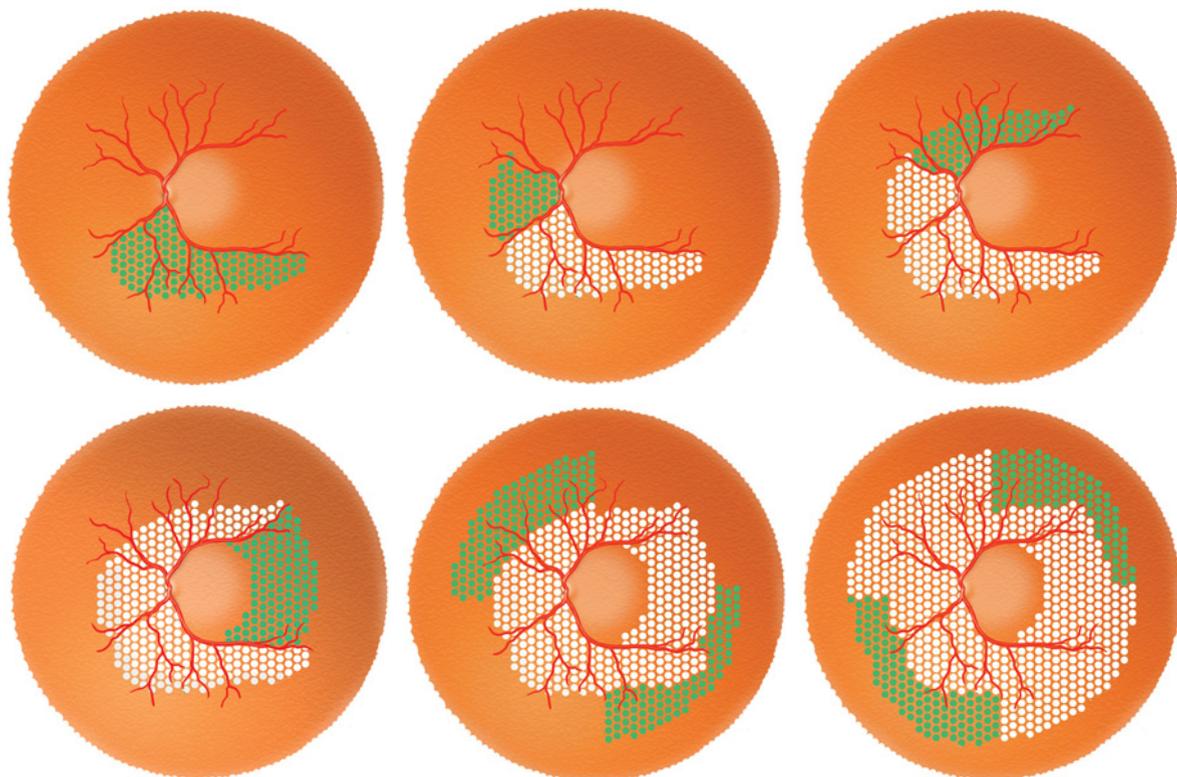


Fig. 13-35 – Représentation schématique de la technique de réalisation de la PPR. a. L'application d'impacts laser commence au niveau de la rétine inférieure. b. Elle est ensuite poursuivie en nasal de la papille. c. Puis en périphérie supérieure. d. Elle se termine en périphérie temporale. Une zone centrale est laissée libre de photocoagulation, définie en haut et en bas par les vaisseaux temporaux, en nasal par la papille et en temporal par une ligne imaginaire verticale de deux diamètres papillaires par rapport à la fovéa. e. et f. La PPR pour être complète doit s'étendre au-delà de l'équateur.

| | | |
|---|---|---|
| a | b | c |
| d | e | f |

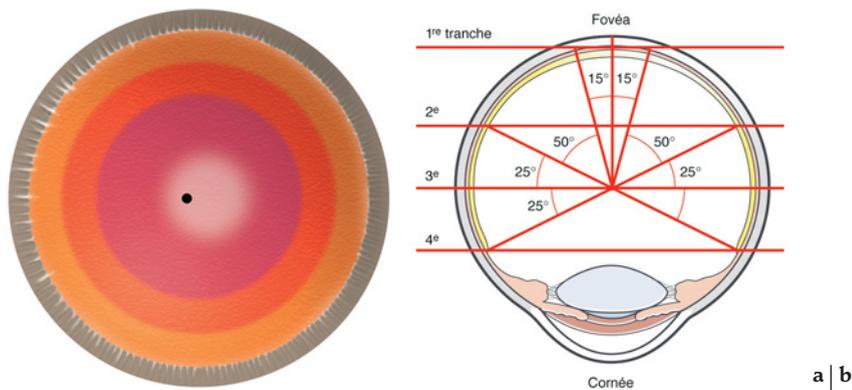


Fig. 13-36 – **Modèle mathématique du calcul de la surface rétinienne lorsque l'œil est découpé en tranches transversales.** a. Représentation planaire des surfaces rétiniennes obtenues après découpe de l'œil en tranches. b. Angles et surfaces rétiniennes obtenus lors de la découpe en tranches de l'œil suivant des repères fournis par l'examen biomicroscopique. L'œil peut être modélisé en une sphère où l'on définit un plan équatorial divisant l'œil en deux hémisphères de dimension égale, l'une ayant à son apex la fovéa, l'autre la cornée. La rétine occupe la surface sous la sphère et s'étale de part et d'autre de la fovéa sur environ 230° du centre de la sphère. Nous sectionnons cette sphère en quatre tranches parallèles au plan équatorial sur lesquelles la surface de la rétine est égale à la surface interne de la calotte. La première tranche correspond à la surface rétinienne du pôle postérieur non photocoagulable selon l'ETDRS (environ 30° de l'angle tiré à partir du centre de la sphère). La deuxième correspond à 130° du pôle postérieur accessible à la photocoagulation par un verre quadrasphérique type Volk. La troisième traverse tout le plan équatorial. La quatrième s'étend jusqu'à environ 25° en avant du plan équatorial, au niveau de l'ora serrata. (D'après Zaninetti et al., J Fr Ophthalmol, 2005. Avec l'autorisation de l'éditeur.)

Dans certains cas, des complications graves de la rétinopathie diabétique nécessitant une vitrectomie apparaissent malgré une PPR. Nous avons démontré qu'il faut détruire approximativement 50 % de tous les photorécepteurs pour que la photocoagulation soit efficace et puisse supprimer le stimulus hypoxique (Molnar et al., 1985 ; Pournaras et al., 1990). Nous avons également démontré au moyen d'un modèle mathématique de calcul de la surface rétinienne que si la PPR s'arrête au niveau de l'équateur, 68 % de la surface rétinienne totale est photocoagulée. En admettant qu'à l'intérieur des zones photocoagulées 50 % des photorécepteurs sont détruits, si la PPR s'arrête au niveau de l'équateur, environ 35 % des photorécepteurs seraient détruits, ce qui est en deçà des exigences requises. Il en ressort que pour s'assurer d'une PPR efficace, il faut effectuer la photocoagulation au-delà de l'équateur (Zaninetti et al., 2005) (fig. 13-36).

La taille des impacts sur la rétine varie selon le verre de contact utilisé. Avec le verre à trois miroirs de Goldmann, le diamètre des impacts est à peu près celui affiché sur la lampe à fente ; on choisit alors un diamètre de 400 à 500 μm . Ce type de verre présente cependant l'inconvénient d'une visibilité assez médiocre dans la zone comprise entre le verre central et le miroir trapézoïdal. Les optiques de type *Quadraspheric* (Volk), *Superquad 160* (Volk) *Panfudoscope* (Rodenstock), *Wide Field* (Mainster), *Transequator* (Volk) permettent une visibilité excellente de l'ensemble du fond d'œil, mais le pouvoir de magnification de l'impact du laser varie d'un verre à l'autre. Pour les deux premiers, la taille des impacts est le double du diamètre affiché sur la lampe à fente, on utilise alors un diamètre affiché de 200 à 250 μm . Pour les trois derniers, le pouvoir de magnification et donc le diamètre de l'impact choisi est intermédiaire entre le Goldmann d'une part, le *Superquad* et le *Quadraspheric* d'autre part.

Le temps d'exposition est de 0,10 à 0,20 seconde et l'intensité à utiliser correspond à celle qui est nécessaire pour obtenir des impacts de coloration blanc chamois sur la rétine — qui peut varier d'un patient à l'autre en fonction de la transparence des milieux réfractifs et de la pigmentation du fond de l'œil. Les impacts sur la rétine doivent être séparés entre eux par une distance égale au diamètre de l'impact choisi (Early Treatment Diabetic Retinopathy

Study research group, 1987b), en sachant que la taille définitive des brûlures chorioretiniennes induites est supérieure à la taille qui apparaît juste après l'application du laser (Maeshima et al., 2004).

Récemment, un appareil semi-automatique de PPR a été mis sur le marché permettant l'application rapide de nombreux impacts de manière simultanée selon un schéma de distribution préconfiguré de forme et de taille variable (*PASCAL Photocoagulator*, Optimedica Corporation, Santa Carla, California) (Blumenkranz et al., 2006) (fig. 13-37).

La rapidité d'exécution de la PPR est conditionnée par la gravité de la rétinopathie et la présence d'un œdème maculaire. En cas d'œdème maculaire associé, celui-ci sera traité par photocoagulation focale dans un premier temps, puis la PPR sera débutée quelques semaines plus tard et menée très progressivement. Si la PPR doit être débutée de façon urgente, l'œdème maculaire sera traité en même temps que la première séance de PPR (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study research group, 1987b, 1991c).

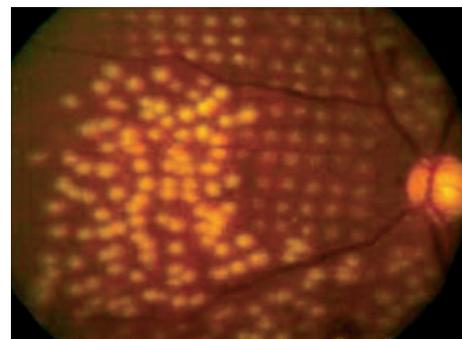


Fig. 13-37 – **Photocoagulation de la rétine nasale.** Notez la répartition homogène d'impacts laser au moyen du photocoagulateur semi-automatique (au niveau de la rétine nasale adjacente à la papille optique) par comparaison à la photocoagulation conventionnelle (au niveau de la rétine nasale périphérique).

Mode d'action

La relation qui existe entre la rétinopathie diabétique proliférante et le métabolisme de l'oxygène par la rétine a été évoquée pour la première fois en 1956 par Wise qui a suggéré qu'une association pouvait exister entre l'hypoxie et la rétinopathie diabétique (Wise, 1956). L'hypoxie constitue un stimulus pour la production de VEGF (Shweiki et al., 1992), facteur responsable de la néovascularisation de la rétine, du nerf optique et de l'iris en cas d'ischémie rétinienne (Miller et al., 1994).

La photocoagulation détruit le complexe photorécepteurs-épithélium pigmentaire qui est ainsi remplacé par une cicatrice gliale ; par conséquent, la consommation de l'oxygène par les couches externes de la rétine est largement diminuée (Weiter et Zuckerman, 1980). Après photocoagulation, la régression de l'hypoxie (Stefansson et al., 1981, 1986 ; Pournaras et al., 1990) réduit la production de VEGF (Boulton et al., 1998 ; Smith et al., 1999).

L'amélioration de l'oxygénation de la rétine interne ischémique a plusieurs effets au niveau de la physiologie vasculaire et cellulaire. Une constriction des artérioles et des veinules survient après photocoagulation, entraînant une réduction du flux sanguin rétinien et une amélioration de sa régulation (cf. *supra*, II – Physiopathologie de la microangiopathie diabétique, « Altérations hémodynamiques oculaires »). De plus, la vasoconstriction diminue l'expression des facteurs de croissance sur l'endothélium vasculaire (cf. chapitre 8).

Les cellules de l'épithélium pigmentaire produisent des inhibiteurs de l'angiogénèse (Glaser et al., 1987 ; Yoshimura et al., 1995), dont le *Pigment Epithelium-derived Factor* (PEDF) qui est diminué dans des conditions d'hypoxie (Dawson et al., 1999 ; Eichler et al., 2004). Les concentrations intravitréennes de PEDF sont plus faibles chez les patients avec une rétinopathie diabétique proliférante et augmentent après photocoagulation (Spranger et al., 2001).

En diminuant l'hypoxie de la rétine interne, la PPR pourrait empêcher la néovascularisation en inhibant le VEGF et en stimulant le PEDF.

Effets secondaires

Des effets secondaires liés à la PPR peuvent être observés.

Œdème maculaire

La PPR peut conduire à l'apparition d'un œdème maculaire ou à l'aggravation d'un œdème préexistant et, par conséquent, à une perte visuelle précoce (Meyers, 1980 ; McDonald et Schatz, 1985 ; Kaufman et al., 1989). L'inflammation induite par le traitement peut altérer la barrière hémato-rétinienne au niveau des capillaires périfovulaires, altération responsable de l'œdème maculaire (Meyers, 1980).

Les patients avec un œdème maculaire préexistant sont deux fois plus à risque de perdre deux lignes d'acuité visuelle six semaines après le traitement et trois fois plus à risque d'atteindre une acuité visuelle de 20/200 par rapport aux patients sans œdème maculaire. Cet effet est souvent transitoire et peut être évité en espaçant les séances du traitement et en diminuant son intensité quand cela est possible (Kaufman et al., 1989). Un œdème maculaire associé à une rétinopathie proliférante doit être traité de préférence en premier lieu ou en même temps que la première séance de PPR (*Early Treatment Diabetic Retinopathy Study research group*, 1987b).

L'administration intravitréenne de triamcinolone en association avec la PPR a été étudiée récemment avec des résultats prometteurs (Kyto et al., 2005 ; Zacks et Johnson, 2005 ; Zein et al., 2006), grâce aux propriétés anti-inflammatoires et anti-angiogéniques de la triamcinolone.

Rétrécissement du champ visuel périphérique et nyctalopie

L'une des complications fonctionnelles de la PPR est la constriction du champ visuel (Francois et Cambie, 1971 ; Shimizu et al., 1981 ; Frank, 1994), qui peut être telle que certains patients n'arrivent pas à remplir les critères nécessaires pour la conduite automobile (Pearson et al., 1998). De plus, les patients ne sont pas conscients de cette réduction du champ visuel (Movaffaghy et al., 2002). La sensibilité aux contrastes est réduite (Lovestam-Adrian et al., 2003) et l'adaptation à l'obscurité est plus lente (Pender et al., 1981), gênant ainsi la vision nocturne, ce qui rend la conduite d'un véhicule encore plus dangereuse.

Anomalies pupillaires et parésie d'accommodation

Une diminution de l'amplitude de l'accommodation, une dissociation de la réponse pupillaire à la lumière et à la vision de près et une parésie sectorielle de l'iris avec une mydriase relative ont été décrites chez les yeux traités par PPR. Ces effets démontrent une dénervation parasympathique et peuvent être le résultat d'une atteinte de nerfs ciliaires dans l'espace suprachoroïdien (Rogell, 1983 ; Lobes et Bourgon, 1985).

Décollement exsudatif de la choroïde et/ou de la rétine et fermeture de l'angle irido-cornéen

La PPR entraîne une inflammation des couches vasculaires de la choroïde, avec une augmentation de la perméabilité des capillaires et une occlusion vasculaire conduisant à une congestion vasculaire choroïdienne (L'Esperance, 1969 ; Powell et al., 1971 ; Bresnick et al., 1975 ; Weiter et Zuckerman, 1980). Le liquide extracellulaire choroïdien peut s'accumuler entre l'épithélium pigmentaire et la rétine neurosensorielle par rupture de la barrière hémato-rétinienne externe (Peyman et Bok, 1972) — conduisant à un décollement exsudatif de la rétine périphérique (Huamonte et al., 1976), mais pouvant parfois concerner la macula (Elliott et Flanagan, 1990) — et/ou s'accumuler dans l'espace suprachoroïdien avec décollement choroïdien (Huamonte et al., 1976 ; Weiter et Zuckerman, 1980) ; ce dernier peut s'étendre jusqu'au corps ciliaire avec baisse de la pression intraoculaire ou, au contraire, provoquer une rotation antérieure du corps ciliaire qui pousse le diaphragme irido-cristallinien vers l'avant avec diminution de la profondeur de la chambre antérieure et fermeture de l'angle, pouvant aller jusqu'à une crise aiguë de glaucome (Huamonte et al., 1976 ; Mensher, 1977). Une pression intraoculaire élevée peut aussi s'observer après le traitement, même si l'angle reste ouvert (Mensher, 1977 ; Blondeau et al., 1981) ; cependant, à long terme, le traitement diminue le risque d'hypertonie oculaire ainsi que le risque de développement de glaucome néovasculaire (Kaufman et al., 1987).

Ces complications apparaissent tôt après le traitement, sont spontanément résolutive au bout de deux à trois semaines et n'ont pas de répercussions visuelles à long terme. Elles sont actuellement exceptionnelles et ont été décrites dans le passé quand la PPR était appliquée en une seule séance, au moyen du xénon et de manière dense et rapprochée.

Membrane néovasculaire choroïdienne

Cette complication rare a été décrite lorsque la PPR a été associée à une photocoagulation du pôle postérieur (Bonnet et al., 1979 ; Massin et al., 1996) ; elle est plus fréquente en cas de photocoagulation focale pour le traitement de l'œdème maculaire diabétique (Varley et al., 1988 ; Lewis et al., 1990 ; Hershberger et al., 2004) par rupture de la membrane de Bruch, qui peut aussi se compliquer d'une fibrose sous-maculaire (Han et al., 1992).

Complications au niveau du segment antérieur

L'absorption de la lumière du laser par le cristallin, la mélanine de l'épithélium de l'iris ou la cornée peut être responsable d'une augmentation de la température dans le segment antérieur, maintenue par un effet d'isolation thermique produit par la lentille de contact (De Guillebon *et al.*, 1971) ; ceci causerait des modifications endothéliales cornéennes (Pardos et Krachmer, 1981 ; Hirst *et al.*, 1982) et des opacités cristalliniennes (McCanna *et al.*, 1982) après PPR ; mais ces complications sont très rares. Une rupture de la barrière hémato-aqueuse avec inflammation de la chambre antérieure peut être présente après le traitement, surtout pour les iris fortement pigmentés (Moriarty *et al.*, 1996 ; Larsson et Nuija, 2001).

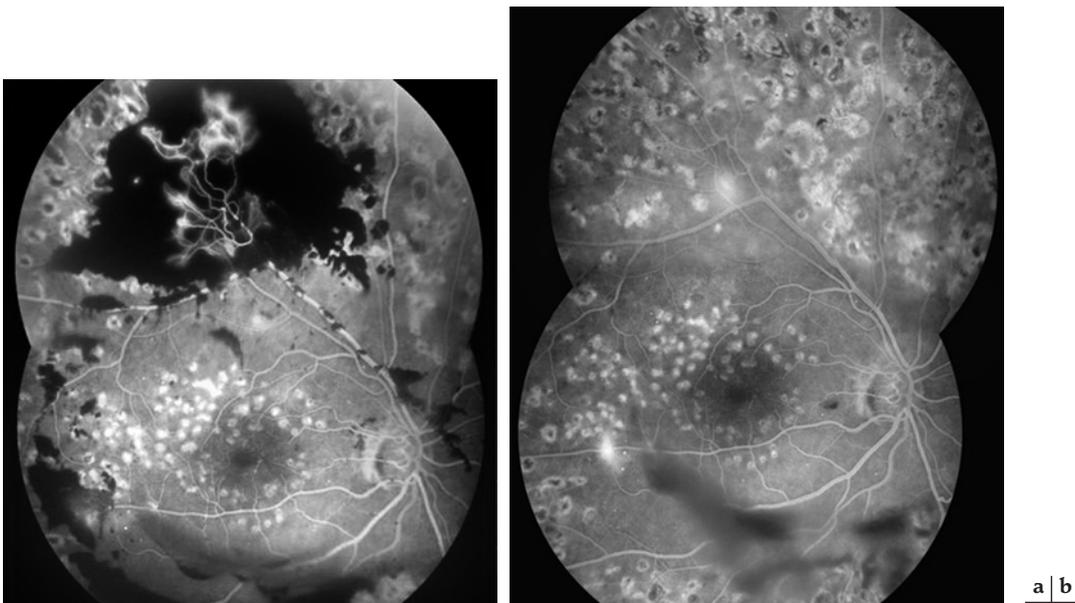
Nouveaux traitements

L'utilisation des anti-VEGF a été récemment rapportée dans le traitement de la rétinopathie diabétique proliférante. Deux anti-VEGF ont été utilisés en administration intravitréenne, le pegaptanib, un oligonucléotide de haute affinité pour l'isoforme 165 du VEGF (Ng *et al.*, 2006) et bloquant son action, et le bevacizumab, un anticorps monoclonal humanisé dirigé contre toutes les isoformes du VEGF (Ferrara *et al.*, 2005). Le pegaptanib a été étudié dans des études cliniques de phase II chez des patients diabétiques avec œdème maculaire, parmi lesquels certains avaient une néovascularisation rétinienne, permettant une amélioration de l'acuité visuelle et

une régression de l'œdème maculaire (Cunningham *et al.*, 2005) et des néovaisseaux (fig 13-38a et b). Ceux-ci récidivent dans certains cas après arrêt du traitement (Adamis *et al.*, 2006), ce qui évoque une relation de cause à effet.

Le bevacizumab a été utilisé pour le traitement de la néovascularisation irienne en administration dans la chambre antérieure (Griscanti *et al.*, 2006) ou dans le vitré (Avery *et al.*, 2006 ; Oshima *et al.*, 2006), pour la néovascularisation rétinienne diabétique (Avery *et al.*, 2006) et dans des formes compliquées de rétinopathie proliférante avec hémato-vitré (Spaide et Fisher, 2006), glaucome néovasculaire (Davidorf *et al.*, 2006) et décollement tractionnel de la rétine (Chen et Park, 2006). Les résultats semblent prometteurs et bien tolérés mais ils n'ont été étudiés qu'à court terme et pour des cas uniques ou des séries comportant un petit nombre de patients ; par conséquent, ils nécessitent une investigation supplémentaire dans des études de haut niveau d'évidence clinique pour mieux déterminer la place des anti-VEGF dans le traitement de la rétinopathie diabétique proliférante.

Cependant, même l'effet transitoire mais rapide des anti-VEGF peut être très utile dans certaines situations cliniques ne permettant pas la PPR, comme en présence des milieux opaques en raison d'une cataracte ou d'un hémato-vitré, ou dans la préparation préopératoire de patients nécessitant un traitement chirurgical afin de diminuer les complications peropératoires ; ils peuvent ainsi jouer un rôle synergique à la PPR et à la chirurgie vitréorétinienne du patient diabétique.



13-38. *Patiente âgée de 29 ans souffrant d'un diabète juvénile insulino-dépendant. Un bilan des facteurs de risque a relevé une anémie. a. L'angiographie à la fluorescéine met en évidence une néovascularisation florissante le long des vaisseaux temporaux supérieurs, associée à une hypofluorescence liée à la présence d'une hémorragie pré-rétinienne. L'acuité visuelle est de 0.15 (échelle Snellen). b. Régression complète de la néovascularisation pré-rétinienne 6 mois après une seule injection intravitréenne de pegaptanib (Macugen) 0.3 mg, associée à la correction de l'anémie. L'angiographie à la fluorescéine montre une réduction importante de la néovascularisation pré-rétinienne. Hémorragie intra-vitréenne résiduelle le long des vaisseaux temporaux inférieurs. L'acuité visuelle s'est améliorée à 0.9 (échelle Snellen). (Dr G. Donati, Clinique universitaire d'ophtalmologie, Genève.)*

À RETENIR

- ✓ Les résultats des études DRS et ETDRS sont à la base des recommandations actuelles de la PPR.
- ✓ La DRS a identifié les facteurs de risque associés à une baisse de l'acuité visuelle sévère. L'étude a montré que la PPR permet une réduction de 50 % à 60 % du risque de baisse d'acuité visuelle sévère et doit être appliquée en présence d'une rétinopathie diabétique proliférante à haut risque.
- ✓ L'ETDRS n'a pas démontré de bénéfice visuel à traiter précocement les yeux avec une rétinopathie diabétique non proliférante sévère ou une rétinopathie proliférante avant le développement de la rétinopathie à haut risque.
- ✓ Une méta-analyse des résultats de l'ETDRS a montré que les patients avec un diabète de type 2 ou âgés de plus de quarante ans peuvent bénéficier d'un traitement précoce avant l'apparition des facteurs de haut risque.
- ✓ Même les diabétiques de type 1 peuvent bénéficier d'un traitement précoce, permettant une réduction du risque d'hémorragie intravitréenne, du taux de vitrectomie nécessaire et de perte visuelle.
- ✓ La PPR est indiquée même en l'absence de rétinopathie à haut risque s'il y a une néovascularisation de l'angle irido-cornéen ou une ischémie rétinienne sévère, vu le risque de rubéose irienne et de glaucome néovasculaire.
- ✓ La PPR est réalisée en plusieurs séances avec l'application de 350 à 500 impacts par séance. Elle est débutée au niveau de la rétine inférieure, puis est poursuivie en nasal de la papille, en périphérie supérieure, et terminée en périphérie temporale. En cas d'œdème maculaire associé, celui-ci doit être traité en premier lieu.
- ✓ La PPR agit en réduisant l'hypoxie de la rétine interne et empêche la néovascularisation en inhibant le VEGF et en stimulant le PEDF.
- ✓ Les complications liées à la PPR sont actuellement exceptionnelles.
- ✓ L'utilisation d'agents anti-VEGF peut jouer un rôle synergique à la PPR et à la chirurgie vitréorétinienne du patient diabétique.

TRAITEMENT DE L'ŒDÈME MACULAIRE

P. Massin, A. Erginay

Traitement par laser

Résultats

De nombreuses études prospectives randomisées ont, depuis quinze ans, prouvé l'effet bénéfique du traitement par laser sur l'évolution de l'œdème maculaire du diabétique (*British Multicentre Study Group*, 1983 ; *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study research group*, 1985, 1987a ; *Olk*, 1986, 1990). Il demeure le traitement de référence. Néanmoins, si le traitement par laser est efficace dans la majorité des cas sur l'œdème maculaire focal, le traitement de l'œdème reste difficile. Une bonne perfusion capillaire maculaire est nécessaire au bon pronostic visuel et à une bonne réponse au traitement.

Bien que les protocoles de traitement et les indications thérapeutiques de chaque étude différent, leurs conclusions sont proches : elles prouvent que la photocoagulation diminue l'œdème maculaire et réduit le risque de perte visuelle supplémentaire ; cependant, une amélioration visuelle est rarement observée.

La principale étude est celle de l'ETDRS (*Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*). Dans cette étude, deux mille deux cent quarante-quatre yeux présentant un œdème maculaire associé à une rétinopathie diabétique non proliférante minime à modérée ont été inclus (*Early Treatment Diabetic Retinopathy Study research group*, 1985). L'ETDRS a étudié les effets de la photocoagulation en grille de l'œdème ; elle a privilégié le traitement focal des diffusions localisées situées de 500 à 3 000 μm du centre de la macula ; cette photocoagulation focale était associée à une photocoagulation en grille des zones de diffusion étendues et des zones de non-perfusion capillaire du pôle postérieur. Ce traitement permet de réduire significativement le risque de perte visuelle (*Early Treatment Diabetic Retinopathy Study research group*, 1985, 1987a). En effet, après trois ans de suivi, 12 % seulement des yeux traités présentaient une baisse visuelle significative contre 24 % des yeux non traités (OR : 0,50 ; CI 95 % : 0,47 à 0,53). Cette différence favorable était plus nette pour les yeux

présentant un « œdème maculaire cliniquement significatif ». Néanmoins, une amélioration de l'acuité visuelle a été rarement observée.

Olk a proposé de traiter l'œdème maculaire diffus par une technique de photocoagulation en grille (*modified grid*) ; la photocoagulation en grille périfovéolaire y est privilégiée. Des impacts de photocoagulation non confluent sont appliqués sur toute la surface de l'œdème maculaire jusqu'au bord de la zone avasculaire centrale ; des impacts confluent sont ajoutés sur les zones de diffusion localisées. Dans cette étude, à un an, le laser en grille a permis une disparition ou une diminution de l'œdème maculaire diffus, définie par une diminution subjective de l'épaisseur rétinienne à l'examen ophtalmoscopique, dans 85,7 % à 88,8 % des cas selon le type de laser (respectivement laser krypton et argon, différence non significative) (*Olk*, 1990). Cependant, on n'a pu qu'observer, au mieux, une stabilisation de l'acuité visuelle dans 77 % des cas à un an. Dans 9,3 % des cas de cette série, l'acuité visuelle a même continué de diminuer de trois lignes ou plus, malgré le traitement par laser. Après trois ans de suivi, une stabilisation de l'acuité visuelle était observée dans 60,9 % des yeux et une diminution de l'acuité visuelle dans 24,6 % des yeux (*Lee et Olk*, 1991).

Il n'a pas été retrouvé de différence d'efficacité selon le type de laser utilisé (argon vert, krypton, diode, lasers à colorants, etc.) (*Olk*, 1990 ; *Akduman et Olk*, 1997 ; *Tewari et al.*, 1998 ; *Olk et Akduman*, 2001).

Dans le but de minimiser les cicatrices de laser et, surtout, de limiter leur extension, des techniques de photocoagulation *a minima* sont proposées (*Akduman et Olk*, 1999, 2001). Ainsi, une étude récente a comparé l'effet d'une photocoagulation *a minima* à peine visible à une photocoagulation classique sur l'œdème maculaire chez vingt-quatre patients (*Bandello et al.*, 2005). Les résultats de cette étude démontrent une efficacité identique des deux techniques. Dans le même esprit, une technique de photocoagulation par laser diode micropulsé (810 nm) a été proposée : elle consiste en l'application de salves d'impacts de laser de très courte durée et de faible intensité et aurait pour intérêt de créer des cicatrices de laser de très petite taille limitées au seul épithélium pigmentaire. Cependant, les impacts de laser n'étant pas visibles au cours du traitement, la réalisation de celui-ci semble délicate. Quelques

publications évaluant ce traitement sur des petites séries de patients font état d'une efficacité équivalente à celle du laser traditionnel (Laursen *et al.*, 2004 ; Luttrull *et al.*, 2005).

Technique de photocoagulation

En pratique, il faut distinguer le traitement de l'œdème focal de celui de l'œdème diffus.

Œdème maculaire focal cliniquement significatif (modéré ou sévère)

Le traitement consiste en une photocoagulation directe des anomalies microvasculaires, responsables de l'exsudation au centre de la zone d'épaississement focal. Après repérage de ces anomalies en angiographie, deux à trois impacts, de 50 µm ou 100 µm de diamètre et de 0,10 seconde de temps d'exposition, sont focalisés sur les anomalies microvasculaires visibles au biomicroscope, à une puissance suffisante pour obtenir leur blanchiment. Des impacts non confluent de 100 µm sont ensuite dirigés sur l'épithélium pigmentaire de la zone œdémateuse. Le traitement est réalisé en une seule session, et le contrôle clinique et tomographique de ce traitement est réalisé de quatre à six mois plus tard ; c'est en effet la durée nécessaire à la résorption des exsudats. Si un épaississement rétinien maculaire persiste à ce contrôle, un traitement complémentaire peut être réalisé.

Le mécanisme de cette photocoagulation est théoriquement d'occlure les microanévrismes et les capillaires dilatés, l'hémoglobine absorbant fortement la radiation verte ou jaune. Ce mécanisme

ne serait pas le seul : il s'ajouterait un effet sur l'épithélium pigmentaire augmentant sa capacité de réabsorption liquidienne (Bresnick, 1986 ; Wallow et Bindley, 1988). L'efficacité du traitement réalisé par krypton ou laser diode, peu absorbés par l'hémoglobine, suggère que l'occlusion directe des microanévrismes n'est pas une étape essentielle au succès du traitement.

C'est pourquoi cette photocoagulation directe est en cours d'abandon au profit d'une simple photocoagulation en grille sur la surface de l'épaississement rétinien maculaire, épargnant évidemment la zone centrale.

Ce traitement est extrêmement efficace sur l'œdème maculaire focal (fig. 13-39), entraînant sa résorption dans près de 90 % des cas. Les exsudats disparaissent dans 80 % à 100 % des cas selon les études (Blankenship, 1979 ; Reeser *et al.*, 1981 ; Massin-Korobelnik *et al.*, 1994), mais les récurrences sont fréquentes.

Œdème maculaire diffus

La photocoagulation en grille périfovéolaire est le traitement de l'œdème maculaire diffus. Des impacts non confluent de 100 µm de diamètre et de 0,10 seconde de temps d'exposition, de faible intensité, sont disposés en grille sur toute la surface de l'œdème maculaire cystoïde, en épargnant les 500 µm centraux. L'argon monochromatique vert est utilisé de préférence au bleu-vert ; le krypton est également efficace (Olk, 1986 ; Olk, 1990).

Le mécanisme de ce traitement est incertain : la photocoagulation permettrait la destruction de cellules de l'épithélium pigmentaire déficientes et leur remplacement par des cellules saines

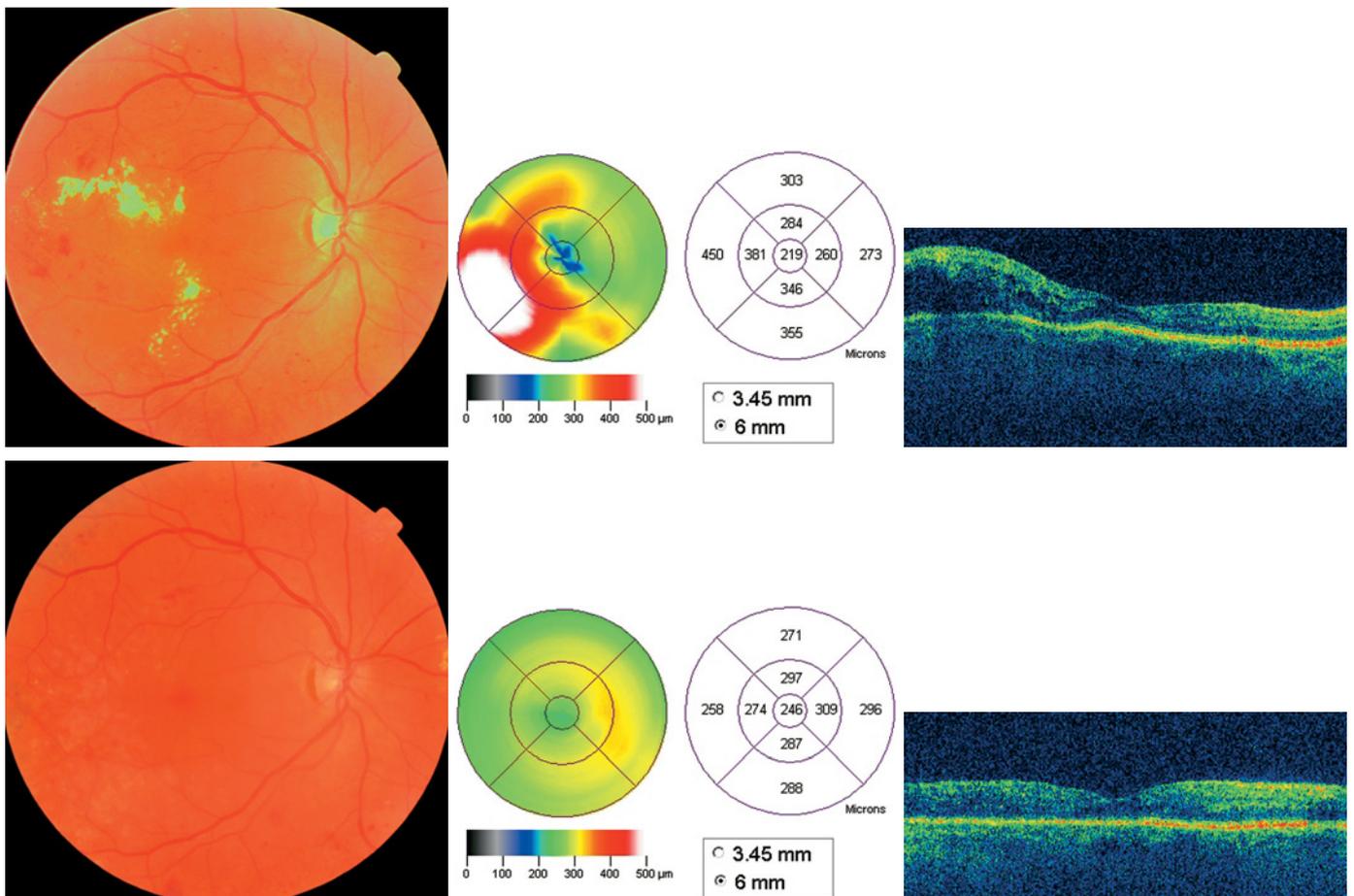


Fig. 13-39 – Œdème maculaire modéré avant et après un traitement laser en grille sur la rétine œdématisée. a. Photographie du fond d'œil avant traitement. b. Cartographie maculaire révélant un œdème maculaire cystoïde à composante focale. c. OCT. Présence d'un œdème rétinien en temporal. d. Photographie du fond d'œil trois mois après traitement. e. Cartographie maculaire révélant la résolution de l'œdème maculaire. f. OCT. Normalisation de l'épaisseur rétinienne.

| | | |
|---|---|---|
| a | b | c |
| d | e | f |

(Bresnick, 1986). Ce mécanisme permettrait la restauration d'une barrière hémato-rétinienne externe efficace.

Une autre hypothèse serait que la photocoagulation, en détruisant des photorécepteurs fort consommateurs d'oxygène, augmente l'oxygénation des couches rétinienne internes et diminue le flux sanguin maculaire par autorégulation (Bresnick, 1986). Le diamètre des artérioles et des veinules maculaires est effectivement réduit après le traitement de l'œdème maculaire par photocoagulation en quinconce périfovéolaire (Gottfredsdottir *et al.*, 1993). Enfin, une dernière hypothèse serait que la photocoagulation de l'épithélium pigmentaire permettrait la libération d'un facteur vasoprolifératif, inducteur d'une prolifération endothéliale au niveau des capillaires rétinien et d'une restauration de leur compétence (Wilson *et al.*, 1988).

Complications

Des complications de la photocoagulation de l'œdème maculaire ont été rapportées : scotomes paracentraux (Strioph *et al.*, 1988 ; Lee et Olk, 1991), impacts fovéolaires accidentels, néovascularisation sous-rétinienne maculaire développée à partir d'une cicatrice de photocoagulation (Varley *et al.*, 1988 ; Lewis *et al.*, 1990 ; Olk, 1990 ; Guyer *et al.*, 1992). Une extension progressive des cicatrices de photocoagulation dans la fovéola, entraînant une baisse visuelle sévère, a également été décrite (Schatz *et al.*, 1991), de même que le développement d'une fibrose sous-maculaire à partir de cicatrices de photocoagulation maculaire (Olk, 1986 ; Guyer *et al.*, 1992). L'étude histopathologique

réalisée chez un patient qui avait participé à l'ETDRS a effectivement retrouvé des membranes fibreuses sous-rétiniennes et sous l'épithélium pigmentaire, s'étendant jusqu'à 900 µm de la cicatrice, et pouvant expliquer une extension des cicatrices et une atrophie des photorécepteurs progressive (Wallow et Bindley, 1988). Une étude histologique portant sur cinquante yeux a confirmé la présence fréquente de ces membranes s'étendant sous l'épithélium pigmentaire au niveau des cicatrices de photocoagulation maculaire (Rutledge *et al.*, 1993).

Indications

En pratique, du fait de son efficacité, le traitement par laser reste le traitement de référence pour l'œdème maculaire focal ; il est indiqué pour tout œdème focal modéré ou sévère. Ce traitement est indiqué quelle que soit l'acuité visuelle ; en effet, il est relativement peu dangereux, les lésions à traiter étant le plus souvent assez éloignées du centre de la macula (au-delà de 1 500 µm).

D'après l'ETDRS, il n'y a pas d'indication de traitement par laser de l'œdème maculaire minimale (*Early Treatment Diabetic Retinopathy Study research group*, 1987a).

En cas d'œdème mixte focal et diffus, on traitera toujours par laser dans un premier temps la composante focale.

En cas d'œdème maculaire diffus, le traitement est plus difficile (fig. 13-40).

Après une période de rééquilibrage glycémique et tensionnelle, une photocoagulation en grille peut être proposée sur toute la

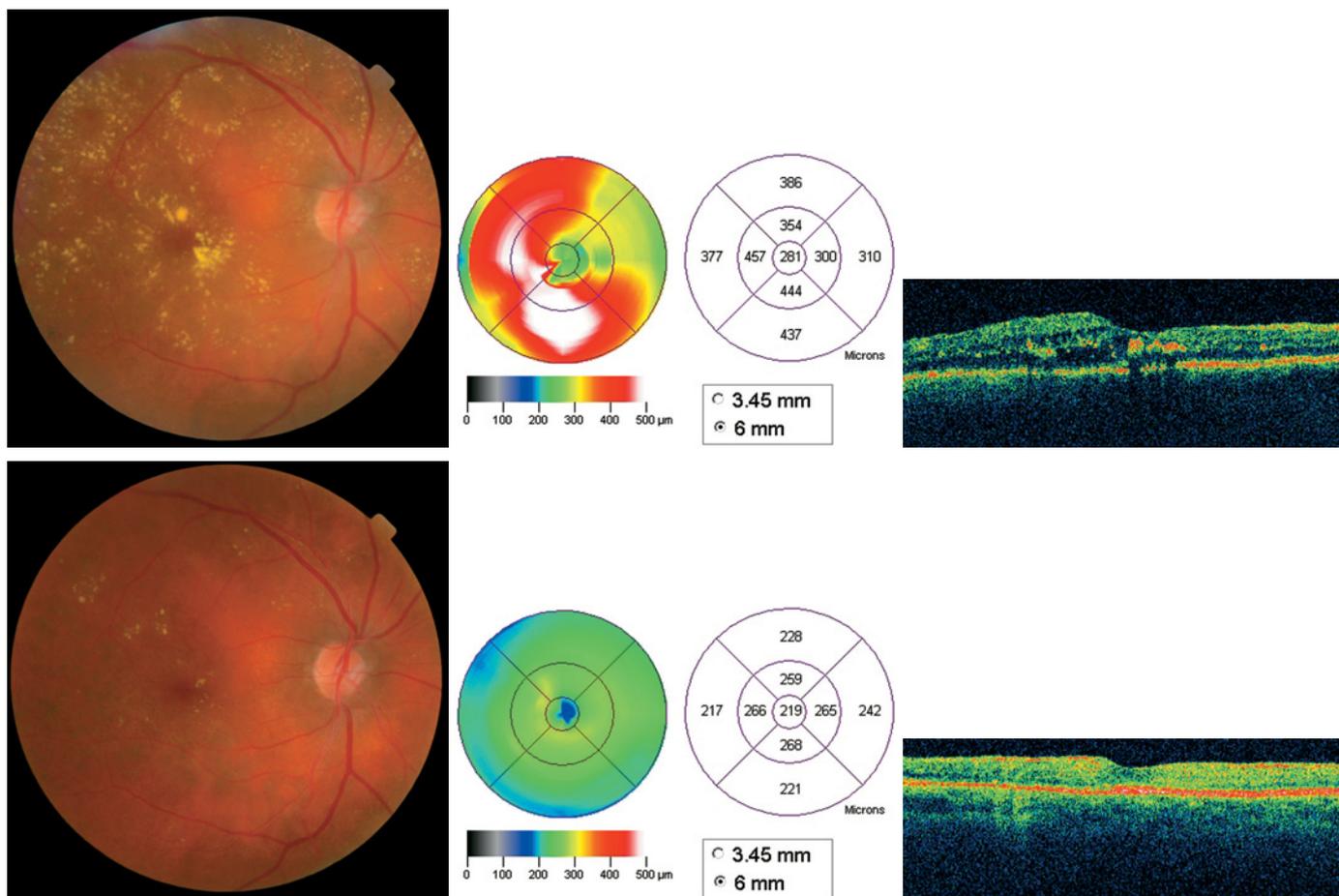


Fig. 13-40 – Œdème maculaire sévère traité par grille maculaire. a. Photographie du fond d'œil avant traitement. b. Cartographie maculaire révélant un œdème maculaire sévère. c. OCT. Épaississement rétinien maculaire avec des microkystes hyporéfléctifs intrarétiniens. d. Photographie du fond d'œil trois mois après traitement. e. Cartographie maculaire révélant la résolution de l'œdème maculaire. f. OCT. Normalisation de l'épaisseur rétinienne.

| | | |
|---|---|---|
| a | b | c |
| d | e | f |

surface de l'épaississement maculaire, en épargnant les 500 µm centraux. Ce traitement est plus délicat, car les impacts doivent être appliqués relativement près du centre ; on ne prendra pas le risque de le réaliser lorsque l'acuité visuelle est encore bonne. De plus, il est inconstamment efficace. C'est donc pour l'œdème maculaire diffus que des alternatives thérapeutiques sont recherchées. La plupart des auteurs soulignent le mauvais pronostic d'une acuité visuelle initiale trop basse (moins de 0,2), et conseillent de ne pas trop attendre pour traiter l'œdème maculaire (*Early Treatment Diabetic Retinopathy Study research group*, 1985, 1987a ; Massin-Korobelnik et al., 1994) ; mais ils soulignent également les risques de la photocoagulation périfovolaire et de ses effets secondaires, réservant ce traitement aux yeux ayant une acuité visuelle déjà diminuée.

Vitrectomie

Il a été suggéré que le vitré pourrait jouer un rôle dans la pathogénie de certains œdèmes maculaires diabétiques. Ce rôle semble évident dans certains cas rares d'œdème maculaire diffus, décrits initialement par Lewis et Van Effenterre (Lewis et al., 1992 ; Van Effenterre et al., 1993), où l'œdème est exacerbé par une traction vitréomaculaire.

Signes cliniques de l'œdème maculaire diabétique tractionnel

L'œdème maculaire diabétique tractionnel est une entité rare, représentant probablement moins de 5 % des œdèmes maculaires du diabétique (Lewis et al., 1992 ; Van Effenterre et al., 1993 ; Thomas et al., 2005a).

Il s'agit d'un œdème diffus, survenant volontiers chez les patients diabétiques porteurs d'une rétinopathie diabétique proliférante, au décours de la photocoagulation panrétinienne. Le diagnostic repose sur l'examen biomicroscopique, devant un épaississement maculaire diffus, associé à une hyaloïde postérieure non décollée au pôle postérieur ; celle-ci apparaît épaissie, tendue et brillante à la surface du pôle postérieur. Des kystes intrarétiniens maculaires sont souvent observables. Il n'y a aucun plissement rétinien, ni ectopie maculaire, ni tortuosité vasculaire évocateurs de traction tangentielle, tels qu'on les observe dans les membranes épimaculaires. L'angiographie objective une rupture de la barrière hémato-rétinienne étendue à l'ensemble du lit capillaire maculaire, témoignant du caractère diffus de l'œdème maculaire. Celui-ci peut prendre, mais de façon inconstante, un aspect cystoïde.

L'examen OCT permet d'affirmer le diagnostic de traction vitréomaculaire (cf. fig. 13-57). La macula est très épaissie ; il existe souvent une hyporéflexivité importante des couches externes de la rétine, témoignant d'un schisis rétinien (Kaiser et al., 2001 ; Massin et al., 2001a, 2003a). La hyaloïde postérieure est bien visible, épaissie. Elle est partiellement décollée du pôle postérieur, mais reste adhérente et tendue entre la papille et la partie temporale du pôle postérieur, et adhère au sommet de la macula, sur laquelle elle exerce une traction. L'aspect raide des bords de la macula suggère cette traction.

Résultats de la chirurgie

Lewis et Van Effenterre ont été les premiers à rapporter les résultats de la chirurgie sur ces œdèmes (Lewis et al., 1992 ; Van Effenterre et al., 1993). L'intervention consiste en une vitrectomie associée à un pelage du cortex vitréen postérieur. Lewis a rapporté les résultats de la vitrectomie sur dix yeux porteurs d'un œdème maculaire diffus associé à une hyaloïde postérieure épaissie et tendue : après un suivi moyen de seize mois, l'œdème s'était résorbé dans huit yeux et l'acuité visuelle s'était améliorée dans six yeux (Lewis et al., 1992). Van Effenterre a rapporté les résultats de la vitrectomie sur

une série rétrospective de vingt-deux yeux porteurs d'un œdème maculaire diabétique : l'œdème s'est résorbé dans douze yeux et s'est amélioré dans dix ; l'acuité visuelle s'est améliorée dans dix-neuf yeux (Van Effenterre et al., 1993).

D'autres séries ont confirmé le résultat bénéfique de la vitrectomie sur ces œdèmes maculaires tractionnels du diabétique (Harbour et al., 1996 ; Gandorfer et al., 2000 ; Pendergast et al., 2000 ; Massin et al., 2003a) (tableau 13-XXI). Le pronostic fonctionnel est d'autant meilleur que la vitrectomie est réalisée précocement (Harbour et al., 1996). Plusieurs auteurs ont également rapporté leur expérience de la vitrectomie sur des œdèmes maculaires, cette fois-ci non compliqués de traction vitréomaculaire. Les résultats sont plus discutables, d'autant plus qu'il s'agit dans tous les cas d'études rétrospectives et non contrôlées (Ikeda et al., 1999, 2000 ; Otani et Kishi, 2000 ; Yamamoto et al., 2001 ; Gastaud et al., 2002 ; La Heij et al., 2005).

Néanmoins, les résultats de quatre études randomisées ont été récemment publiés (tableau 13-XXII) (Stolba et al., 2005 ; Thomas et

Tableau 13-XXI

Résultats de la vitrectomie sur les yeux présentant un œdème maculaire diffus associé à une hyaloïde postérieure épaissie et tendue.

| Auteurs | Nombre d'yeux | Amélioration AV ≥ 2 lignes | Diminution ou disparition de l'œdème maculaire |
|----------------------|---------------|----------------------------|--|
| Lewis, 1992 | 10 | 6 (60 %) | 10 (100 %) |
| Van Effenterre, 1993 | 22 | 19 (86 %) | 22 (100 %) |
| Harbour, 1996 | 7 | 4 (57 %) | 6 (86 %) |
| Gandorfer, 2000 | 10 | 10 (100 %) | 10 (100 %) |
| Pendergast, 2000 | 55 | 27 (49,1 %) | 52 (94,5 %) |
| Massin, 2002 | 7 | 5 (70 %) | 7 (100 %) |

AV, acuité visuelle.

Tableau 13-XXII

Résultats des études randomisées évaluant la vitrectomie sur les yeux présentant un œdème maculaire diffus sans traction vitréomaculaire.

| Auteurs | Nombre d'yeux | Type d'intervention | Amélioration AV ≥ 2 lignes | Réduction moyenne de l'épaisseur maculaire à l'OCT |
|---------------|---------------|---------------------------|----------------------------|--|
| Thomas, 2005 | 50 | VPP + LMI versus laser | NS | 73 µm 29 µm |
| Yanyali, 2005 | 24 | VPP + LMI versus laser | 50 % 25 % | 219 µm 88 µm |
| Stolba, 2005 | 56 | VPP + LMI versus contrôle | 52 % 13 % | 63 µm Nulle |
| Patel, 2006 | 20 | VPP versus laser | NS | NS |

VPP, vitrectomie par la pars plana ; LMI, pelage de la couche limitante interne ; NS, non significatif.

al., 2005b ; Yanyali *et al.*, 2005 ; Patel *et al.*, 2006). Elles ont comparé l'effet de la vitrectomie, associée dans la plupart des cas à un pelage de la couche limitante interne dans trois d'entre elles, et à l'évolution spontanée sur des œdèmes déjà traités par laser dans une (Stolba *et al.*, 2005). Elles n'ont porté que sur un petit nombre de patients et leurs résultats sont discordants. Seuls Yanyali *et al.* ont montré sur une étude incluant vingt-quatre yeux un résultat très bénéfique de la vitrectomie, tant en termes d'acuité visuelle que de réduction de l'épaisseur maculaire. Stolba *et al.* ont montré une amélioration significative de l'acuité visuelle qui contraste avec un résultat plus mitigé sur l'épaisseur maculaire. Quant à Thomas *et al.* et Patel *et al.*, ils n'ont pas trouvé de différences significatives entre les deux traitements avec même, pour Patel, une légère supériorité du traitement par laser. Les yeux diabétiques avec œdème maculaire ont un taux de décollement du vitré postérieur généralement plus faible que les yeux diabétiques sans œdème maculaire, et il est probable que des modifications au niveau du vitré de ce petit groupe de patients représentent un des facteurs étiologiques dans la pathogenèse de l'œdème maculaire diabétique (Nasrallah *et al.*, 1988).

Une étude a démontré qu'une séparation vitréomaculaire spontanée peut favoriser la résolution de l'œdème maculaire diabétique et améliorer l'acuité visuelle (Hikichi *et al.*, 1997). Des études additionnelles ont décrit la résolution de l'œdème maculaire et l'amélioration de l'acuité visuelle suite à une vitrectomie, avec ou sans pelage de la membrane limitante interne, chez des patients avec une hyaloïde postérieure non décollée, mais avec une membrane hyaloïdienne postérieure épaissie (Tachi et Ogino, 1996 ; Rosenblatt *et al.*, 2005).

Des études randomisées incluant un plus grand nombre de patients restent donc nécessaires.

Corticoïdes

Les injections intravitréennes de triamcinolone acétonide sont proposées depuis quelques années pour traiter les œdèmes maculaires diabétiques réfractaires au traitement par laser. Le mode d'action suggéré des corticoïdes est qu'ils pourraient réduire la perméabilité capillaire rétinienne en augmentant l'activité et/ou la densité des systèmes de jonctions intercellulaires au niveau de l'endothélium des capillaires rétiniens ; il a été également suggéré que les stéroïdes pourraient inhiber la voie du VEGF (Antonetti *et al.*, 2002 ; Brooks *et al.*, 2004 ; Edelman *et al.*, 2005).

Ce traitement par injections intravitréennes de triamcinolone acétonide s'avère extrêmement efficace pour réduire l'œdème et améliorer l'acuité visuelle (Martidis *et al.*, 2002 ; Massin *et al.*, 2004 ; Audren *et al.*, 2006a ; Jonas *et al.*, 2006a ; Gillies *et al.*, 2007). En effet, une injection de 4 mg de triamcinolone acétonide entraîne une réduction moyenne de l'épaisseur rétinienne maculaire de 80 % et une amélioration de l'acuité visuelle de deux lignes de Snellen à trois mois après l'injection. Il existe néanmoins une grande variabilité interindividuelle de l'intensité de l'amélioration visuelle. Les facteurs pronostiques d'amélioration visuelle ne sont pas clairement identifiés, mais les plus fréquemment cités sont une acuité visuelle initiale basse qui serait un facteur de bonne récupération fonctionnelle, alors que la présence d'une ischémie maculaire est un facteur péjoratif (Jonas *et al.*, 2005 ; Brasil *et al.*, 2007). Cependant, l'effet de la triamcinolone est limité dans le temps : les injections doivent être répétées tous les quatre à six mois. L'efficacité à long terme, après des injections répétées de triamcinolone, semble se maintenir (Gillies *et al.*, 2006 ; Jonas *et al.*, 2006c). Ainsi, Gillies *et al.* ont retrouvé une amélioration moyenne de l'acuité visuelle de 5,7 (IC 95 % : 1,4 à 9,9) lettres de plus, à l'échelle de l'ETDRS, que dans le groupe placebo non traité après deux ans de suivi et des injections multiples.

La dose la plus couramment injectée est de 4 mg, mais Jonas *et al.* injectent une dose de 25 mg après filtration des excipients (Jonas

et al., 2006a). Le choix de la dose est arbitraire. Trois études ont évalué l'effet de différentes doses de triamcinolone sur l'œdème maculaire diabétique (Spandau *et al.*, 2005 ; Audren *et al.*, 2006b ; Lam *et al.*, 2007b). Si l'effet immédiat pendant les premiers mois après l'injection ne semble pas dose-dépendant, en revanche, les trois études indiquent une durée d'action probablement plus longue avec les plus fortes doses de triamcinolone injectées.

La fréquence des effets secondaires ne semble en revanche pas dose-dépendante : une hypertension oculaire est retrouvée dans environ 50 % des cas et peut être, le plus souvent, contrôlée médicalement (Audren *et al.*, 2006a ; Gillies *et al.*, 2006 ; Jonas *et al.*, 2006a). Néanmoins, une chirurgie filtrante a été nécessaire dans 6 % des cas dans l'étude de Gillies *et al.* (2006). Une progression de la cataracte est habituelle, même après une seule injection et, dans l'étude de Gillies *et al.*, 54 % des patients ont été opérés de la cataracte à deux ans. Enfin, d'autres complications plus rares peuvent survenir : endophtalmie stérile ou bactérienne, décollement de rétine (Jonas *et al.*, 2006b).

Le traitement par injections intravitréennes de triamcinolone acétonide est indiqué en cas d'œdème maculaire diffus réfractaire au traitement par laser (fig. 13-41). Les données actuelles sont insuffisantes pour le proposer comme traitement de première intention. Néanmoins, il existe des cas particuliers pour lesquels le traitement par corticoïdes de première intention semble pouvoir être proposé : par exemple, en cas de rétinopathie proliférante associée à un œdème maculaire diffus, l'injection initiale de triamcinolone semblerait plus efficace que le laser pour éviter l'aggravation de l'œdème par la photocoagulation panrétinienne (Zacks et Johnson, 2005 ; Bandello *et al.*, 2006 ; Choi *et al.*, 2007).

Certains auteurs ont également proposé de traiter l'œdème maculaire diabétique diffus par une injection de triamcinolone de première intention et de réaliser, dans un second temps, la photocoagulation au laser, lorsque l'épaisseur rétinienne maculaire a diminué, dans le but de réduire le risque de récurrence de l'œdème maculaire. Trois études randomisées ont évalué cette procédure (Avitabile *et al.*, 2005 ; Kang *et al.*, 2006 ; Lam *et al.*, 2007a) : alors que Kang *et al.* ont trouvé une tendance à une moindre fréquence de récurrence de l'œdème maculaire à six mois, les deux autres études concluent à une inefficacité de cette procédure pour éviter la récurrence de l'œdème maculaire diabétique.

Enfin, le produit actuellement utilisé (*Kenacort retard*, Bristol-Myers Squibb, Paris France) n'ayant pas l'autorisation de mise sur le marché pour l'usage intraoculaire, d'autres types de stéroïdes sont en cours d'évaluation tels que la dexaméthasone ou la fluorocinolone (Kuppermann *et al.*, 2007).

La triamcinolone peut être administrée par voie sous-ténonienne pour traiter l'œdème maculaire diabétique diffus, mais deux études randomisées concluent à une moindre efficacité de cette voie par rapport à l'administration intravitréenne (Bonini-Filho *et al.*, 2005 ; Cardillo *et al.*, 2005).

Anti-VEGF

Les anti-VEGF commercialisés pour la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) sont en cours d'évaluation pour l'œdème maculaire diabétique. Les résultats d'une étude de phase II évaluant l'effet du pegaptanib (*Macugen*) ont été publiés (Cunningham *et al.*, 2005). Dans cette étude randomisée, cent soixante-douze patients présentant un œdème maculaire diabétique atteignant le centre de la macula ont reçu des injections intravitréennes de 0,3 mg, 1 mg ou 3 mg de *Macugen*, ou une injection fantôme, toutes les six semaines pendant douze semaines, puis, selon l'évaluation, pendant les dix-huit semaines supplémentaires. Les meilleurs résultats ont été obtenus avec la dose de 0,3 mg ; à trente-six semaines, soit six semaines après la

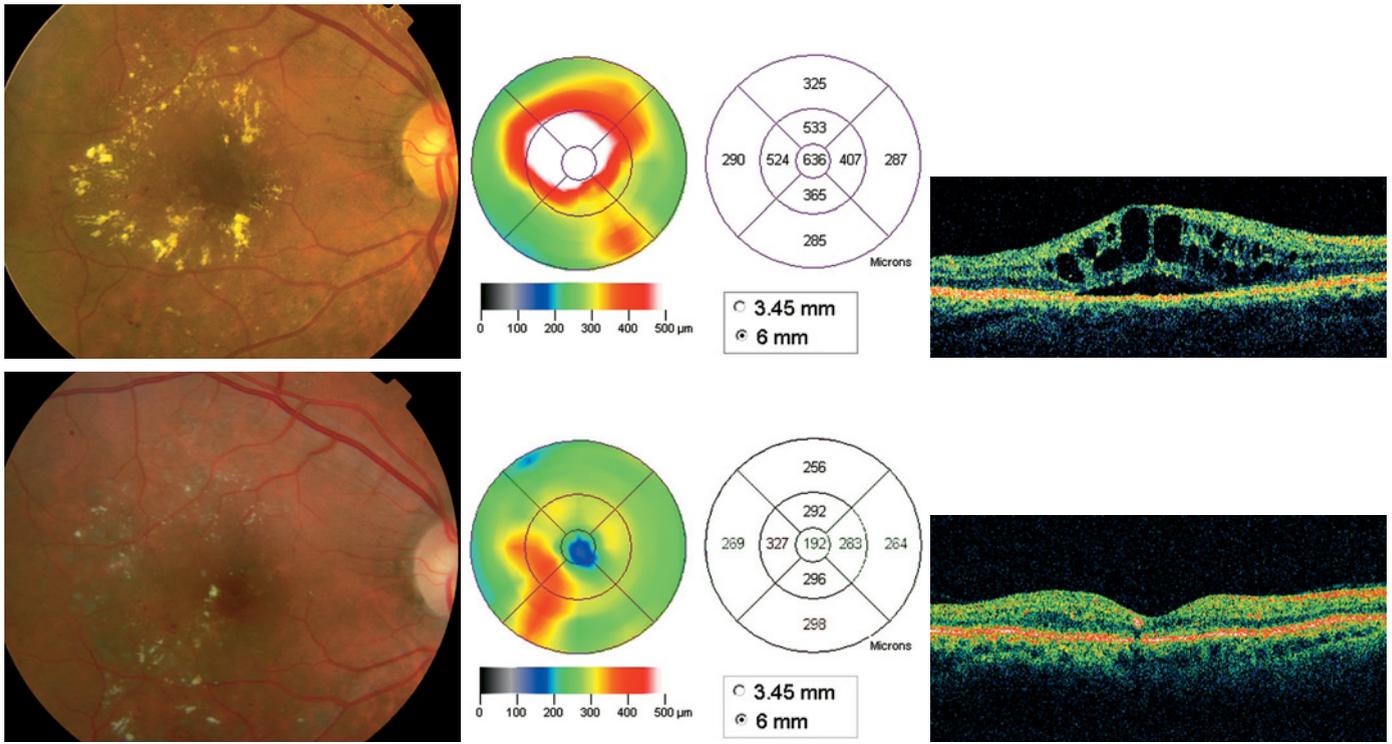


Fig. 13-41 – Œdème maculaire cystoïde sévère réfractaire à un traitement initial par grille maculaire traité par une injection de triamcinolone (4 mg). a. Photographie du fond d'œil avant traitement. b. Cartographie maculaire révélant un œdème maculaire cystoïde diffus. c. OCT. Épaississement rétinien maculaire avec des kystes hyporéfléctifs intrarétiniens et un décollement séreux rétinien. d. Photographie du fond d'œil six mois après traitement. e. Cartographie maculaire révélant la réduction de l'œdème maculaire. f. OCT. Diminution de l'épaisseur rétinienne avec récupération d'une zone de dépression fovéolaire.

dernière injection, 34 % des patients traités par 0,3 mg de Macugen avaient une amélioration de l'acuité visuelle de deux lignes ou plus sur l'échelle de l'ETDRS versus 10 % pour le groupe placebo ($p = 0,003$). Ces mêmes patients ont présenté une diminution moyenne de l'épaisseur rétinienne maculaire à l'OCT de 68 μm versus 4 μm pour le groupe placebo ($p = 0,02$). Enfin, les patients traités par Macugen ont eu moins besoin de traitement par laser additionnel. Ces résultats sont encourageants : une étude de phase III est en cours. Une étude de phase II évaluant l'effet du ranibizumab (Lucentis) sur l'œdème maculaire diabétique est également en cours.

Le bevacizumab (Avastin) est également utilisé pour traiter l'œdème maculaire diabétique. Peu de résultats sont publiés à ce jour (Haritoglou *et al.*, 2006 ; Arevalo *et al.*, 2007 ; Yoganathan *et al.*, 2006). La plus grosse série est rétrospective et rapporte les résultats des injections d'Avastin sur l'œdème maculaire diabétique dans cent dix yeux (Arevalo *et al.*, 2007) : 20,5 % des yeux ont nécessité deux injections et 7,7 %, trois injections. Après un suivi moyen de six mois, 55 % des yeux présentaient une amélioration de l'acuité visuelle et l'épaisseur rétinienne maculaire était passée de $387 \pm 183 \mu\text{m}$ à $276 \pm 108 \mu\text{m}$. Néanmoins, ces résultats sont insuffisants pour conclure et des études prospectives sur de grands nombres de patients sont nécessaires.

La limite majeure de ces traitements est leur voie d'administration invasive, avec les risques d'endophtalmie et de décollement de rétine, et la nécessité de répéter ces injections fréquemment.

En pratique

Le traitement de l'œdème maculaire diabétique focal repose uniquement sur le laser, indiqué en cas d'œdème modéré ou sévère. À

ce stade, il n'y a aucune indication pour des injections intravitréennes de stéroïdes ou d'anti-VEGF.

En cas d'œdème diffus ou mixte, il est impératif d'obtenir un équilibre glycémique et tensionnel optimal. Un bilan initial clinique, angiographique et par OCT doit être réalisé. Il permettra d'identifier un œdème maculaire tractionnel, indication à la vitrectomie, ou une maculopathie ischémique, qui doit conduire à l'abstention thérapeutique compte tenu de son mauvais pronostic fonctionnel (fig. 13-42).

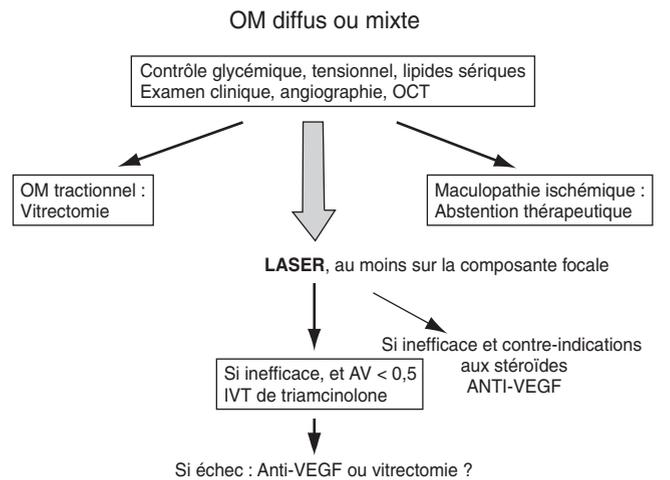


Fig. 13-42 – Traitement de l'œdème maculaire diabétique diffus ou mixte. Schéma thérapeutique.

La première étape doit être le traitement par laser, qui reste le traitement de référence, au moins sur la composante focale de l'œdème maculaire. En cas d'échec, une injection intravitréenne de corticoïdes peut être proposée. En cas de contre-

indications ou d'échec de ceux-ci, on peut avoir recours aux anti-VEGF, bien que leurs indications ne soient pas encore clairement codifiées. Enfin, la vitrectomie demeure une dernière alternative thérapeutique.

À RETENIR

- ✓ La photocoagulation laser réduit le risque de perte visuelle modérée liée à l'œdème maculaire diabétique. Ceci est surtout le cas pour les yeux présentant un œdème maculaire cliniquement significatif, mais une amélioration visuelle est rarement observée.
- ✓ La photocoagulation en grille sur la surface de l'épaississement rétinien maculaire épargnant la zone centrale avasculaire est la technique de choix d'application du laser, indiquée pour tout œdème maculaire focal modéré ou sévère, quelle que soit l'acuité visuelle. Il n'y a pas d'indication de traitement par laser de l'œdème maculaire minime.
- ✓ En cas d'œdème maculaire diffus ou mixte, il est impératif d'obtenir un équilibre glycémique et tensionnel optimal. Une photocoagulation en grille peut être proposée par la suite en absence d'ischémie maculaire ; en cas d'œdème maculaire mixte, on traitera par laser dans un premier temps la composante focale.
- ✓ Le traitement par injections intravitréennes de triamcinolone acétonide est indiqué en cas d'œdème maculaire diffus ou mixte réfractaire au traitement par laser. Les données actuelles sont insuffisantes pour le proposer comme traitement de première intention. En cas de contre-indications ou d'échec de la triamcinolone, on peut avoir recours aux anti-VEGF.
- ✓ La vitrectomie est indiquée pour l'œdème maculaire exacerbé par une traction vitréomaculaire ; son rôle pour les cas d'œdème maculaire sans traction vitréomaculaire est controversé.

TRAITEMENT CHIRURGICAL

C. J. Pournaras, E. Mendrinou, J.-A. C. Pournaras

La surveillance multidisciplinaire du patient diabétique a, incontestablement, amélioré le devenir visuel de ces patients. Cette amélioration est le résultat d'une surveillance régulière du patient et de la correction des divers facteurs de risque d'apparition et/ou d'aggravation de la rétinopathie diabétique. Malgré ces progrès, certains patients présentent des complications vitréorétiniennes, que l'approche chirurgicale par vitrectomie permet de résoudre en grande partie.

En effet, la vitrectomie a considérablement amélioré le pronostic d'une part des rétinopathies diabétiques proliférantes graves compliquées d'hémorragies du vitré et/ou de décollement de rétine d'origine tractionnelle et, d'autre part, de certains cas d'œdème maculaire.

Aux cours des divers stades évolutifs de la microangiopathie diabétique, l'apparition des territoires ischémiques et le relâchement d'une multitude de facteurs angiogéniques (cf. chapitre 8) représentent les stades initiaux de la maladie vasoproliférante.

Le vitré des patients diabétiques présente des taux élevés de glucose, responsables de la présence des produits terminaux de la glycation avancée (AGE) non enzymatiques dans le collagène vitréen (Lundquist et Osterlin, 1994). Il peut y avoir également des modifications importantes de l'acide hyaluronique. Ces altérations biochimiques provoquent des altérations structurelles du vitré (Sebag et al., 1992) qui conduisent à sa liquéfaction et à son décollement postérieur, qui apparaissent alors plus précocement et plus fréquemment chez les patients diabétiques (Foos et al., 1980).

Le vitré joue un rôle important dans l'évolution de la rétinopathie diabétique et le processus de néovascularisation (Massin et Erginay, 2003).

Le réseau néovasculaire prolifère depuis la rétine au niveau de l'interface vitréorétinienne puis envahit le vitré cortical postérieur (fig. 13-43), où il s'interconnecte avec les fibres de collagène (Faulborn et Bowald, 1985).

La présence d'un décollement postérieur du vitré semble être un facteur d'inhibition du développement de la néovascularisation prérétinienne. L'apparition d'une néovascularisation prérétinienne

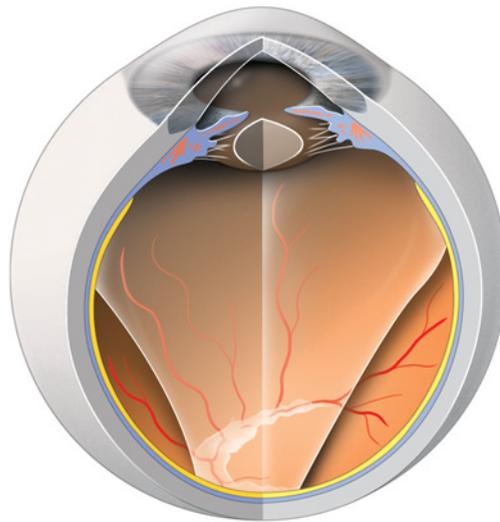
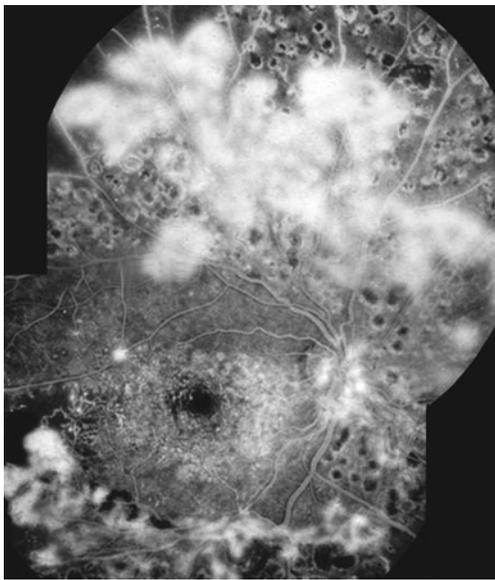
est plus fréquente en cas de décollement postérieur du vitré partiel qu'en cas de décollement complet (Tagawa et al., 1986). Dans une étude prospective, chez les patients âgés de plus de quarante ans ayant une rétinopathie diabétique, une néovascularisation s'est développée dans 22 % des yeux sans décollement postérieur du vitré, mais seulement dans 3 % des yeux ayant un décollement postérieur du vitré complet. Cette étude semble donc confirmer que l'existence d'un décollement complet prévient le développement d'une néovascularisation (Akiba et al., 1990).

En revanche, un décollement postérieur du vitré partiel est à l'origine des complications de la rétinopathie diabétique proliférante. Il provoque une traction sur les néovaisseaux, entraînant leur saignement, voire un décollement de la rétine. En plus, la traction vitréenne sur les néovaisseaux stimulerait leur prolifération. Ainsi, un décollement postérieur du vitré partiel est un facteur de mauvais pronostic dans l'évolution de la rétinopathie diabétique proliférante (Jalkh et al., 1982). Dans les cas où un décollement postérieur du vitré complet survient, ce qui est rare du fait des adhérences vitréorétiniennes fortes constituées par les proliférations fibrovasculaires, une régression des néovaisseaux peut être observée (Davis, 1965).

Le risque de survenue et l'importance du décollement tractionnel de la rétine dépendent du moment d'apparition du décollement postérieur du vitré par rapport au développement de la néovascularisation et de l'importance des proliférations fibrovasculaires. Lorsqu'une composante fibreuse importante est associée aux néovaisseaux, les adhérences vitréorétiniennes sont fortes et leur contraction peut conduire à la constitution d'un décollement de rétine étendu. Lorsque la composante est plus discrète, les adhérences vitréorétiniennes sont plus ténues et le risque de décollement tractionnel est moindre, d'autant plus que le décollement postérieur du vitré survient tôt après l'apparition des néovaisseaux (Massin et Erginay, 2003c).

Il est alors important que l'évaluation biomicroscopique de l'état du vitré fasse partie intégrante de l'examen ophtalmologique de tout patient diabétique et surtout des ceux qui présentent une rétinopathie diabétique proliférante.

Les proliférations fibrovasculaires prélevées au cours des vitrectomies effectuées pour des complications de la rétinopathie diabétique démontrent, dans la plupart des cas, la présence de collagène



a
b
c

Fig. 13-43 – Image du fond de l'œil d'un patient diabétique de type 1 insulinodépendant âgé de 36 ans, souffrant d'une rétinopathie vasoproliférante. a. Le tissu fibrovasculaire s'étend le long des vaisseaux temporo-supérieurs et inférieurs, entraînant une distorsion du réseau vasculaire et une élévation de la rétine sous-jacente. b. L'angiographie fluorescéinique montre une diffusion de produit de contraste à partir du tissu fibrovasculaire actif, notamment le long des vaisseaux temporo-supérieurs. c. Représentation schématique des modifications vitréorétiniennes associées au développement du tissu vasculaire le long des arcades vasculaires temporo-supérieures et inférieures. Le décollement partiel du vitré en présence des adhérences vitréorétiniennes au pôle postérieur exerce une traction antéro-postérieure vers la cavité vitréenne.

de types I à V, de laminine et de fibronectine (Scheiffarth et al., 1988). La progression de ces néovaisseaux, la contraction des proliférations fibreuses aboutissent à la formation de décollement tractionnel de la rétine.

La contraction des proliférations fibrovasculaires est liée à la transformation des fibroblastes en myofibroblastes, cellules exprimant l'actine α des muscles lisses (α -smooth muscle actin). L'étude en microscopie confocale montre une distribution abondante des myofibroblastes au sein des lésions fibrovasculaires (fig. 13-44). Ils expriment, outre l'actine, le TGF β , en connexion avec la fibronectine de la matrice extracellulaire. Ces observations renforcent l'hypothèse d'un rôle des myofibroblastes dans la contraction du tissu fibrovasculaire responsable des manifestations de tractions vitréorétiniennes (Bochaton-Piallat et al., 2000).

Depuis l'application de la vitrectomie en 1971 (Machemer et al., 1971), la prise en charge de la rétinopathie diabétique proliférante a progressé de façon remarquable et les indications de la chirurgie vitréorétinienne chez le patient diabétique continuent à évoluer.

Les publications initiales décrivent les résultats de vitrectomies effectuées chez le patient diabétique en présence d'hémorragie sévère persistante (70 % des cas), de décollement tractionnel de la rétine avec atteinte récente de la macula (20 % des cas) et de décollement combiné tractionnel/rhématogène de la rétine (10 % de cas) (Aaberg, 1977). L'amélioration considérable apportée sur

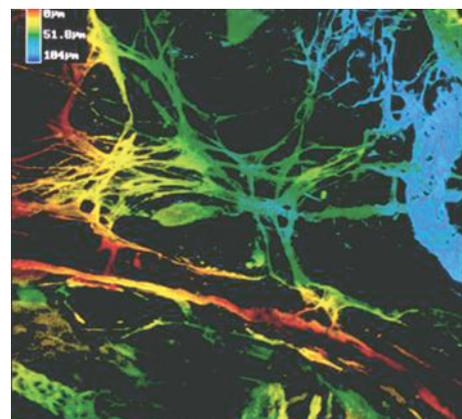


Fig. 13-44 – Image en microscopie confocale montrant une distribution dense d'un réseau de myofibroblastes au sein d'une lésion fibrovasculaire prélevée lors d'une vitrectomie pour une rétinopathie diabétique vasoproliférante. La profondeur des diverses structures au sein de la pièce histologique est indiquée par les couleurs selon l'échelle en haut à gauche. Une section de la paroi vasculaire est visible dans la partie inférieure de l'image ainsi qu'une paroi vasculaire colorée en bleu en haut et à droite de l'image.

l'évolution de la rétinopathie par l'application de la photocoagulation et les informations apportées par les études cliniques contrôlées ont modifié les approches thérapeutiques. Aux indications chirurgicales mentionnées se sont ajoutés la prolifération fibrovasculaire sévère, l'hémorragie vitréenne sévère en présence d'une rubéose irienne et le glaucome à cellules fantômes (Campbell *et al.*, 1976 ; Brucker *et al.*, 1978 ; Aaberg et Abrams, 1987).

Une expérience supplémentaire dans la chirurgie vitréorétinienne, affinant le rôle de la vitrectomie, a été apportée par les essais cliniques randomisés de la DRVS (*Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study*).

Le but de l'étude DRVS consistait à évaluer les risques et les bénéfices de la vitrectomie précoce chez les patients diabétiques atteints d'une rétinopathie diabétique proliférante avancée. La DRVS est une étude multicentrique prospective, randomisée, qui comprend trois axes de recherche. Le premier concerne l'évolution naturelle des yeux atteints de rétinopathie diabétique proliférante sévère, mais sans hémorragie vitréenne sévère. Ces yeux ont été suivis dans le cadre d'un traitement conventionnel (*Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study Research group*, 1985a). Les deux autres axes étaient des études cliniques concernant les résultats de la vitrectomie. La première étude a comparé une vitrectomie précoce *versus* une vitrectomie différée sur des yeux avec hémorragie vitréenne sévère (*Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study Research Group*, 1985b, 1990), et la seconde a comparé les résultats d'une vitrectomie précoce *versus* un traitement conventionnel sur des yeux présentant une rétinopathie diabétique proliférante sévère (*Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study Research Group*, 1988a, 1988b). La DRVS a joué un rôle très important dans la compréhension des complications liées à la rétinopathie diabétique et a défini de façon plus claire le rôle et le moment approprié de la chirurgie vitréorétinienne dans ces conditions.

Ainsi, en 1987, une étude a montré que 15 % des cas de vitrectomie ont été réalisés pour une hémorragie vitréenne, 40 % pour un décollement tractionnel de la macula, 35 % pour un décollement combiné tractionnel/rhématogène de la rétine (Aaberg et Abrams, 1987). Dans d'autres situations moins fréquentes, la vitrectomie est appliquée en cas de proliférations fibrovasculaires sévères et d'hémorragies prémaculaires denses (O'Hanley et Canny, 1985 ; Ramsay *et al.*, 1986).

Plus récemment, l'œdème maculaire diabétique associé à une traction de la hyaloïde postérieure a été reconnu comme une indication à la vitrectomie (Lewis *et al.*, 1992 ; Van Effenterre *et al.*, 1993). En outre, une vitrectomie a été réalisée chez certains patients avec œdème maculaire réfractaire mais sans épaississement de la hyaloïde postérieure (Tachi et Ogino, 1996 ; Rosenblatt *et al.*, 2005). Une traction vitréopapillaire peut également représenter une indication (Kroll *et al.*, 1999 ; McLeod, 1999).

Les indications classiques de vitrectomie sont :

- l'hémorragie intravitréenne sévère persistante ;
- le décollement de rétine par traction atteignant la macula ;
- le décollement mixte rhématogène associé à un décollement par traction ;

- l'hémorragie prémaculaire dense ;
- l'œdème maculaire tractionnel.

Mais aussi, plus rarement :

- le glaucome à cellules fantômes hémolytiques ;
- la néovascularisation du segment antérieur avec milieux opacifiés.

Hémorragie vitréenne sévère persistante

D'un point de vue historique, la première vitrectomie a été réalisée chez un patient diabétique pour une hémorragie vitréenne persis-

tante depuis cinq ans, et a eu comme résultat une amélioration de l'acuité visuelle de 2/200 à 20/50 (Machemer *et al.*, 1971). Depuis, l'expérience clinique résultant de la DRVS a mieux défini le rôle et le moment approprié de la chirurgie vitréorétinienne dans le cas d'une hémorragie vitréenne d'origine diabétique (*Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study Research Group*, 1985b, 1990).

L'hémorragie vitréenne résultant de la néovascularisation rétinienne est une complication fréquente de la rétinopathie diabétique proliférante. Même si la prévalence de l'hématovitré sévère persistant s'est réduite depuis l'utilisation de la photocoagulation panrétinienne (PPR), il représente toujours l'indication majeure de la vitrectomie (*Diabetic Retinopathy Study Research Group*, 1976, 1985a, 1990 ; Michels *et al.*, 1983 ; Thompson *et al.*, 1987a).

Lorsque la visualisation du fond de l'œil est adéquate en dépit de l'hématovitré, une photocoagulation panrétinienne est toujours réalisée dans le but de stabiliser, voire de faire régresser la néovascularisation. L'utilisation de laser diode ou krypton, ou un système de laser indirect (Friberg, 1990) peut faciliter le traitement malgré l'hémorragie.

La restriction de l'activité physique du patient est une mesure additionnelle recommandée.

Lorsque les détails du fond de l'œil ne sont pas visibles, une échographie est nécessaire afin de détecter la nécessité d'une intervention chirurgicale précoce. Dans les cas où un décollement de la rétine incluant la macula, un décollement combiné tractionnel/rhématogène ou une prolifération fibrovasculaire sévère sont identifiés, la vitrectomie est indiquée. Il en est de même si l'absorption spontanée d'une hémorragie vitréenne dense ne survient pas (fig. 13-45).

La DRVS a évalué de façon extensive le moment approprié de la vitrectomie sur les yeux avec hématovitré. De manière plus spécifique, cette étude a évalué les résultats d'une vitrectomie précoce (effectuée dans les six mois) *versus* différée (une année) pour un hématovitré sévère, défini comme un hématovitré central entraînant une baisse de l'acuité visuelle à 5/200 ou moins depuis en tout cas un mois.

Le groupe des patients diabétiques de type 1 remplissait les critères suivants : diabète diagnostiqué à l'âge de vingt ans ou moins et traitement du patient par insuline au moment de l'inclusion dans l'étude. Le groupe des patients diabétiques de type 2 concernait des patients âgés de quarante ans et plus au moment du diagnostic (avec ou sans traitement par insuline), ainsi que des patients avec un diabète diagnostiqué à un âge inférieur à quarante ans mais ne recevant pas de traitement par insuline. Un groupe intermédiaire a été défini, dans lequel ont été inclus des patients de vingt et un à trente-neuf ans traités par insuline.

L'étude a démontré que chez le patient diabétique de type 1, les résultats visuels et anatomiques obtenus suite à une vitrectomie réalisée dans les six mois sont plus favorables que ceux obtenus par une vitrectomie différée d'au moins une année. La vitrectomie précoce avait comme résultat une acuité visuelle finale supérieure ou égale à 20/40 dans 25 % des cas après deux ans de suivi, contre 15 % des cas dans les groupes de vitrectomie différée.

Cependant, chez les patients diabétiques de type 2 et dans le groupe intermédiaire, les résultats de la vitrectomie précoce et différée étaient essentiellement identiques (*Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study Research Group*, 1985b, 1990). L'étude DRVS a également démontré une détérioration de l'acuité visuelle allant jusqu'à l'absence de perception lumineuse aussi bien pour le groupe de vitrectomies précoces que pour celui des vitrectomies différées (25 % *versus* 19 %).

Les résultats fonctionnels plus favorables chez les patients diabétiques de type 1 sont liés à une vitrectomie précoce compte tenu d'une rétinopathie proliférante plus avancée, de néovaisseaux, de proliférations fibrotiques et d'adhérences vitréorétiniennes plus importants (*Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study Research Group*, 1985b).

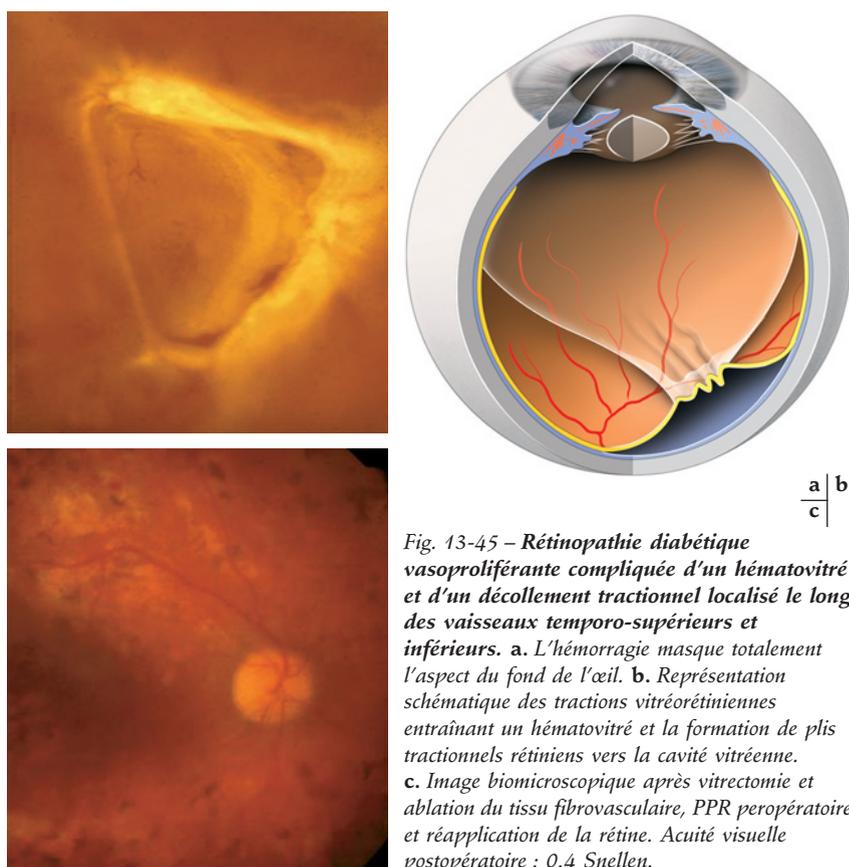


Fig. 13-45 – Rétinopathie diabétique vasoproliférante compliquée d'un hémato vitré et d'un décollement tractionnel localisé le long des vaisseaux temporo-supérieurs et inférieurs. a. L'hémorragie masque totalement l'aspect du fond de l'œil. **b.** Représentation schématique des tractions vitréorétiniennes entraînant un hémato vitré et la formation de plis tractionnels rétinien vers la cavité vitréenne. **c.** Image biomicroscopique après vitrectomie et ablation du tissu fibrovasculaire, PPR peropératoire et réapplication de la rétine. Acuité visuelle postopératoire : 0.4 Snellen.

Il est important de relever que tant les résultats d'études plus anciennes que ceux de la DRVS ont été obtenus avant le développement de l'endophotocoagulation (Charles, 1981). Suite aux progrès techniques modernes utilisés dans la chirurgie vitréorétinienne, les indications opératoires ont été élargies. Bien qu'une série de facteurs oculaires et systémiques influence la décision de réaliser une vitrectomie, en général, le moment approprié de la chirurgie vitréorétinienne pour l'hémato vitré diabétique sévère est inférieur à trois mois pour un diabète de type 1 et inférieur à six mois dans le cas du diabète de type 2 (Ho et al., 1992).

Actuellement, une vitrectomie précoce est recommandée dans le but d'enlever l'hémorragie vitréenne afin d'assurer la clarté des milieux, d'exciser le vitré cortical postérieur et les membranes

fibrovasculaires épitréniennes, et d'appliquer un traitement laser en cours d'opération pour inhiber le développement d'un nouveau tissu fibrovasculaire.

Dans une série rétrospective récente sur trente-neuf yeux opérés par vitrectomie pour hémato vitré, dans 85 % des cas il a fallu compléter la photocoagulation au cours de la chirurgie. Seuls 13 % des yeux avaient eu une photocoagulation rétinienne préopératoire adéquate (Zaninetti et al., 2005). Compte tenu qu'aucun œil, à l'exception d'un, n'a présenté de récurrence de complications vitréorétiniennes au cours du suivi et que seul un complément de photocoagulation rétinienne a été appliqué comme traitement préventif, la grande majorité des yeux aurait échappé à une intervention si la photocoagulation préopératoire avait pu être conduite de manière adéquate (fig. 13-46).

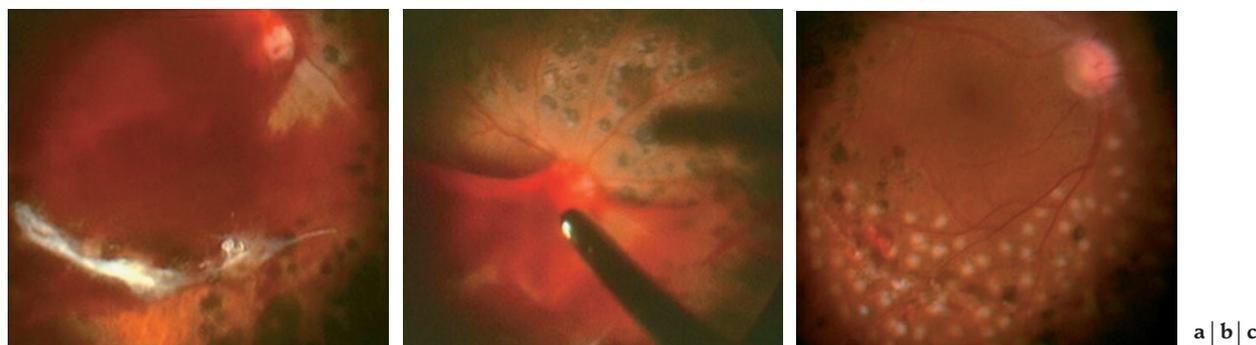


Fig. 13-46 – Vitrectomie pour hémato vitré et PPR peropératoire. a. Hémorragie prérétinienne essentiellement liée à la présence d'un tissu fibrovasculaire le long des vaisseaux temporo-inférieurs. **b.** En peropératoire, ablation du vitré cortical postérieur adhérent sur la papille. **c.** À la fin de la vitrectomie et après ablation du tissu fibrovasculaire, la PPR a été complétée en peropératoire, au pôle postérieur et au-delà de l'équateur.

L'hémorragie intravitréenne persistante empêchant la réalisation d'une photocoagulation panrétinienne efficace est actuellement une indication à la vitrectomie.

La vitrectomie est recommandée dans un délai variant de six semaines à trois mois après le début de l'hémorragie et en l'absence d'une résorption spontanée (Mathis et al., 1993). Elle est réalisée d'autant plus précocement que le patient est monophthalme ou que l'hémorragie est bilatérale, qu'il n'y a pas eu de traitement par laser avant la survenue de cette hémorragie, qu'il existe une rubéose irienne, qu'elle est associée à une fibrose et/ou à un décollement de la rétine et, surtout, que le patient est jeune.

Chez les sujets jeunes, en présence d'une hémorragie intravitréenne, les proliférations fibrovasculaires très actives risquent d'évoluer vers la rétraction et le décollement de rétine (Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study Research Group, 1990). Dans ces cas, il est recommandé de ne pas attendre plus de six semaines pour réaliser la vitrectomie et compléter la photocoagulation. Une diminution de l'incidence des hémorragies récurrentes après photocoagulation peropératoire a confirmé l'efficacité de ce traitement (Liggett et al., 1987 ; Hajji et al., 2003 ; Zaninetti et al., 2005).

Décollement de rétine tractionnel avec atteinte récente de la macula

L'indication la plus fréquente pour la vitrectomie chez les diabétiques est un décollement tractionnel de la rétine impliquant la macula. Ce type de décollement, souvent mis en évidence seulement après ablation de l'hématovitré, représentait 20 % des cas de vitrectomie dans les études les plus anciennes (Aaberg, 1977). Les travaux plus récents montrent qu'il devient une indication pour une vitrectomie chez 40 % des diabétiques (Aaberg et Abrams, 1987). Au contraire, la chirurgie est différée lors d'un décollement tractionnel extramaculaire ou d'un décollement chronique de la macula, sauf circonstances particulières.

Le décollement tractionnel de la rétine est le résultat d'une prolifération fibrovasculaire progressive et de la contraction de cette membrane fibrovasculaire. Ce type de décollement ayant des bords d'un aspect concave et relativement peu mobile est stable ou progresse de manière très lente. Il est le résultat des tractions

antéro-postérieures du vitré cortical postérieur, entre la base du vitré et les adhérences fibrovasculaires au pôle postérieur. Des tractions supplémentaires tangentielles peuvent également exister entre les différentes adhérences vitréorétiniennes (fig. 13-47).

La vitrectomie peut supprimer cette traction vitréorétinienne par l'excision de l'hyaloïde postérieure et des membranes fibrovasculaires épipapillaires (Aaberg, 1981 ; Rice et al., 1983b ; Packer, 1987).

Techniques

Bien que les techniques opératoires aient largement évolué ces dernières années, les méthodes proposées de longue date restent d'actualité sur la procédure de l'excision des tissus fibrovasculaires épipapillaires dans le cadre de la rétinopathie diabétique proliférante et le traitement du décollement maculaire ou rétinien associé.

La vitrectomie consiste en l'ouverture de la hyaloïde postérieure afin de libérer les tractions vitréorétiniennes antéro-postérieures.

L'excision de tissu fibrovasculaire épipapillaire relève de plusieurs techniques. Chronologiquement, la technique de segmentation a été la première à être appliquée (fig. 13-48).

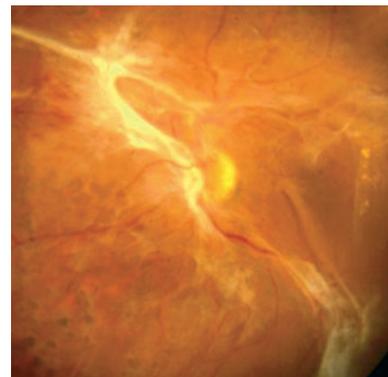


Fig. 13-47 – Aspect caractéristique d'une rétinopathie diabétique vasoproliférante sévère. Formation d'un tissu fibrovasculaire épipapillaire et le long des vaisseaux temporo-supérieurs et inférieurs avec une rétraction rétinienne et un décollement maculaire localisé.

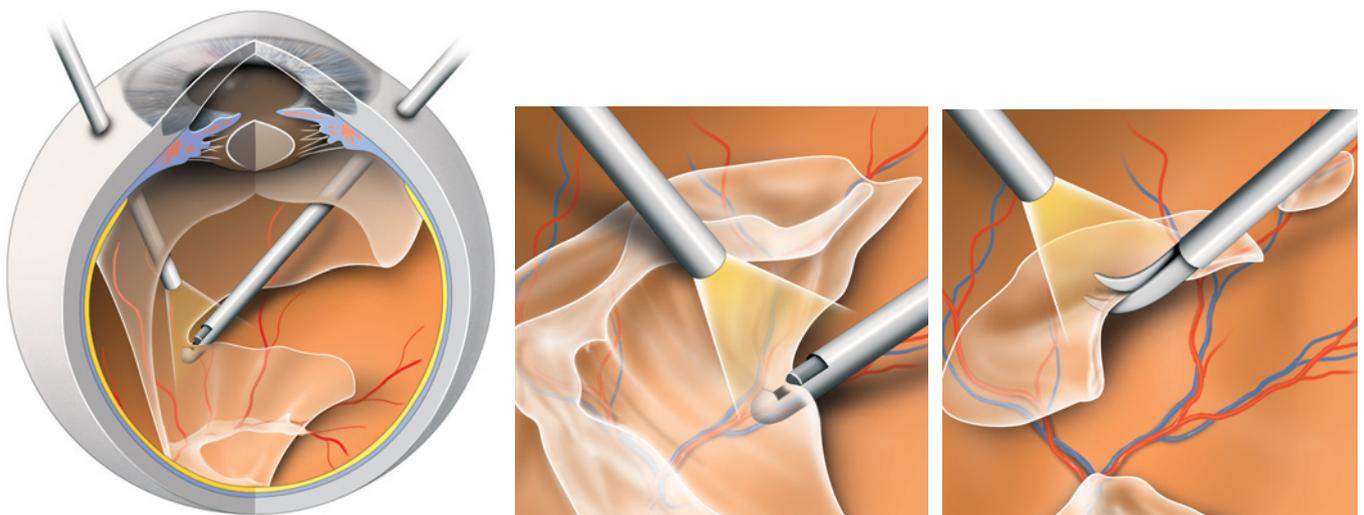


Fig. 13-48 – Représentation schématique d'une ablation de prolifération vitréorétinienne par la technique de segmentation. a. Dissection de la hyaloïde postérieure en périphérie moyenne et ablation du vitré au centre de la cavité. b. Les diverses adhérences du vitré cortical postérieur sont enlevées au pôle postérieur. c. Par la suite, le tissu fibrovasculaire épipapillaire est découpé en multiples segments par la technique de délamination monomanuelle, ce qui facilite leur ablation.

Après avoir supprimé la traction antéro-postérieure, en enlevant la hyaloïde postérieure bien tendue et généralement fibrosée, il reste des segments de tissu fibrovasculaire adhérent à la rétine isolés ou associés à des décollements rétinien localisés. La découpe du tissu fibrovasculaire épirétinien se réalise par la technique de délamination en mono- ou bimanuelle.

La technique de délamination consiste en la dissection de la prolifération fibrovasculaire en décollant progressivement le tissu fibrovasculaire du plan rétinien et en coupant les attaches constituées par les pédicules néovasculaires. Ceci nécessite souvent l'application d'endodiathermie à des fins d'hémostase. Généralement, au moyen de crochets ou d'un microciseau, le plan de clivage entre la rétine et le tissu fibrovasculaire permet d'orienter le plan de coupe jusqu'à l'endroit de dissection du tissu fibrovasculaire du tissu rétinien adjacent. Il s'agit d'une procédure minutieuse nécessitant une adaptation particulière pour éviter de léser les grandes branches vasculaires, source d'hémorragies abondantes.

La technique bimanuelle au moyen de pinces et de ciseaux associées à des fibres optiques permet de mieux identifier le plan de clivage et de pratiquer une dissection adéquate (fig. 13-49).

Une variante de la délamination est la dissection en bloc. La prolifération fibrovasculaire épirétinienne et la hyaloïde postérieure sont enlevées en un seul bloc. La vitrectomie initiale se limite à une ouverture de la hyaloïde postérieure dans la zone où elle est décollée et de la hyaloïde postérieure tendue qui a tendance à s'écarter vers la cavité vitréenne. Ainsi, la libération de la hyaloïde des adhérences rétinien entraîne sa séparation et sa rétraction vers le centre de la cavité. Généralement, à partir d'un plan de clivage de la hyaloïde, en introduisant des ciseaux, on la sépare de la rétine au pôle postérieur, puis on dissèque le tissu fibrovasculaire épipapillaire, généralement beaucoup plus fermement adhérent (fig. 13-50).

Une variante de l'excision en bloc serait l'excision inverse où la dissection de la hyaloïde et sa séparation se font à partir d'un plan de clivage du pôle postérieur vers la périphérie. Elle se réalise par une ouverture partielle de la hyaloïde dans la zone maculaire (fig. 13-51) (Abrams et Williams, 1987 ; Han et al., 1994).

En l'absence de déchirure rétinienne iatrogène, la rétine va se réappliquer sans qu'il soit nécessaire de pratiquer un drainage des fluides sous-rétiens ou d'effectuer un tamponnement prolongé.

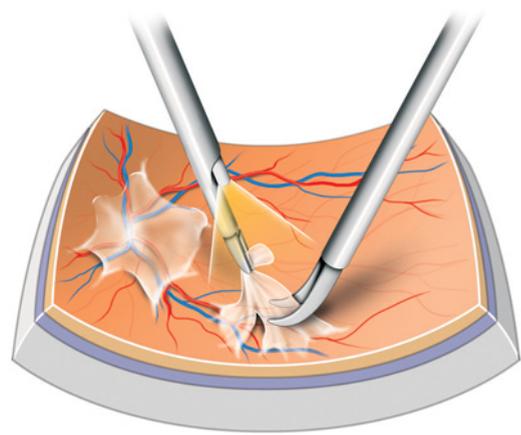


Fig. 13-49 – **Technique bimanuelle de délamination du tissu fibrovasculaire épirétinien.** Les petits segments de tissu fibrovasculaire sont saisis par une pince associée à une fibre optique ; la délamination est réalisée avec un ciseau également associé à un éclairage intégré.

Une courte durée du décollement de la macula, une étendue limitée du décollement de rétine, la présence d'une PPR préopératoire et l'absence d'hématovitré ou d'une néovascularisation sévère sont des facteurs préopératoires qui contribuent à un meilleur pronostic.

Résultats, indications

Le traitement chirurgical du décollement tractionnel maculaire chez les patients diabétiques présentant une atteinte récente de la macula, améliore leur acuité visuelle dans 49 % à 75 % des cas. La macula est réappliquée dans 66 % à 88 % des cas, et une acuité visuelle supérieure ou égale à 5/200 est obtenue dans 59 % à 71 % des cas. (Tolentino et al., 1980 ; Rice et al., 1983b ; Thompson et al., 1987c ; Williams et al., 1989).

En ce qui concerne le décollement de rétine tractionnel extramaculaire, une vitrectomie n'est pas toujours indiquée. Même si la fibrose des épicycles vasculaires produit une élévation tractionnelle de la rétine, l'observation de l'évolution naturelle du décollement extramaculaire montre que le celui-ci ne progresse pas souvent vers

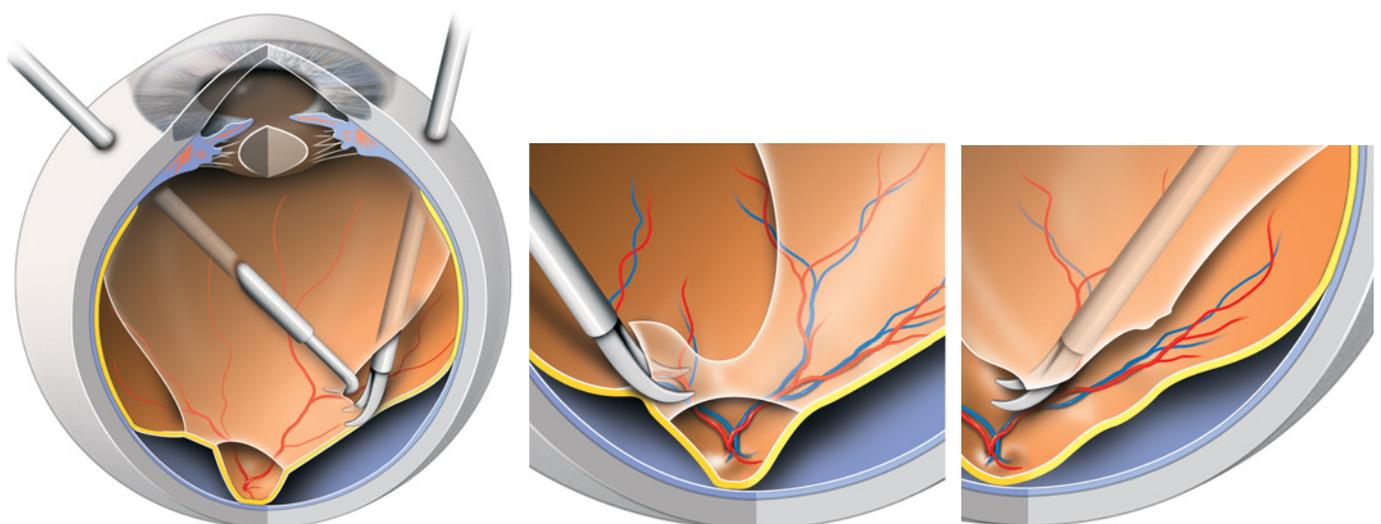


Fig. 13-50 – **Délamination et dissection en bloc du vitré et du tissu fibrovasculaire épirétinien.** a. La vitrectomie initiale se limite à une ouverture de la hyaloïde postérieure tendue. Au travers de cette ouverture, on introduit un ciseau dans un plan entre la hyaloïde postérieure et la rétine. b. Progressivement, les adhérences vitrorétiennes sont disséquées jusqu'au pôle postérieur. c. Cette technique libère la rétine de tout tissu fibrovasculaire.

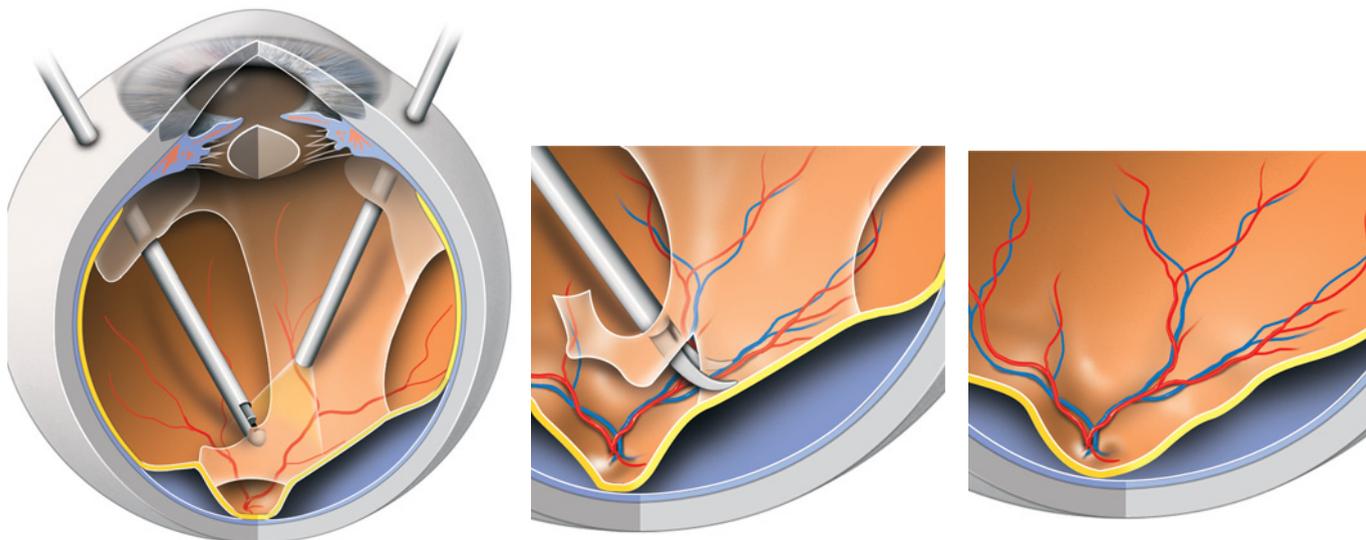


Fig. 13-51 – **Excision inverse.** **a.** Dissection en bloc inverse après dissection partielle de l'hyaloïde postérieure. **b.** Un ciseau de délamination **a|b|c** est inséré dans le plan de clivage tout près du pôle postérieur. On délamine les adhérences vitréorétiniennes en direction de l'extrême périphérie. **c.** Cette technique permet le relâchement de toutes les adhérences vitréorétiniennes.

la macula. Seuls 14 % des décollements tractionnels extramaculaires vont progresser vers la macula sans intervention chirurgicale après une année, 21 % après deux ans et 23 % à trois ans (Charles et Flinn, 1981). Par conséquent, prédire si et quand un décollement tractionnel va s'étendre à la macula semble difficile (Charles et Flinn, 1981 ; Spencer et al., 1981).

De même, l'étude DRVS a montré que seulement 15 % des yeux avec décollement tractionnel ont développé une perte visuelle sévère (moins de 5/200) sans intervention chirurgicale à un an et

23 % à deux ans (Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study Research group, 1985a). Dans cette étude, le décollement tractionnel de la rétine a été défini comme une élévation de la rétine d'au moins quatre diamètres papillaires, dont au moins une partie se trouve dans les 30° centraux de la macula, ou comme une élévation de la rétine de moins de quatre diamètres papillaires associée à une ou plusieurs adhérences vitréorétiniennes présentes à l'intérieur des 30° centraux de la macula, en présence de néovaisseaux actifs ou d'une hémorragie vitréenne récente (fig. 13-52).

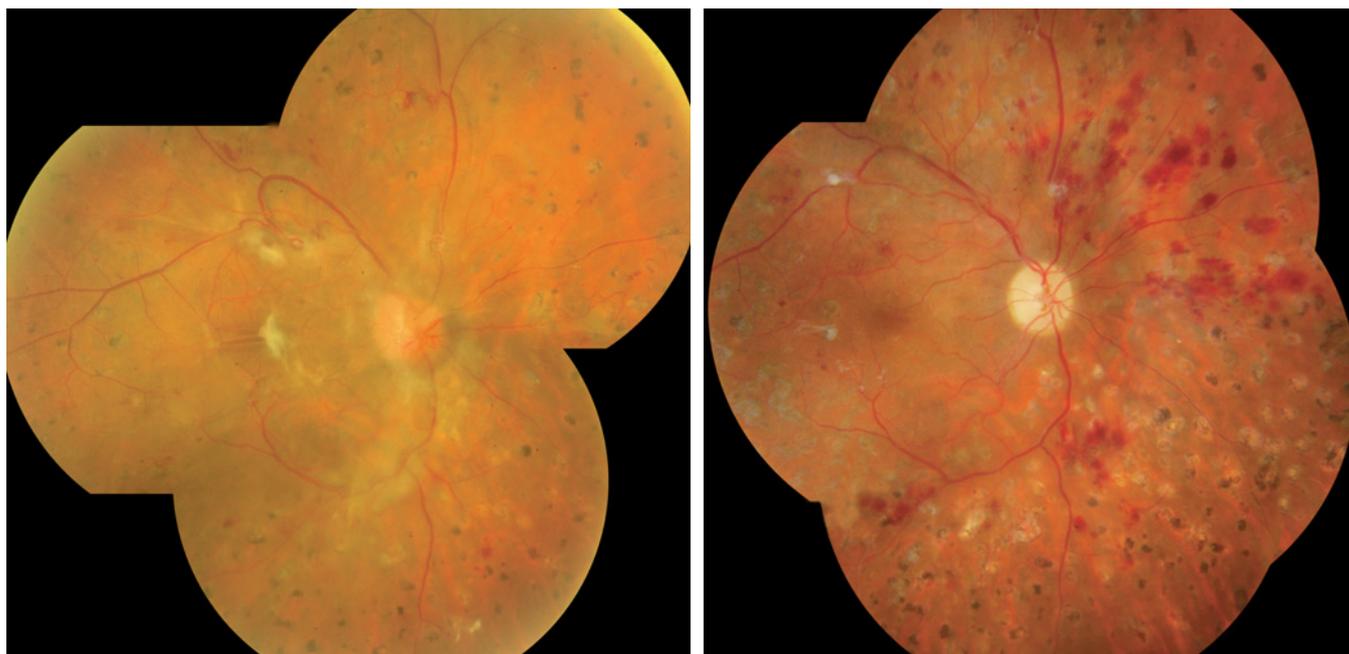
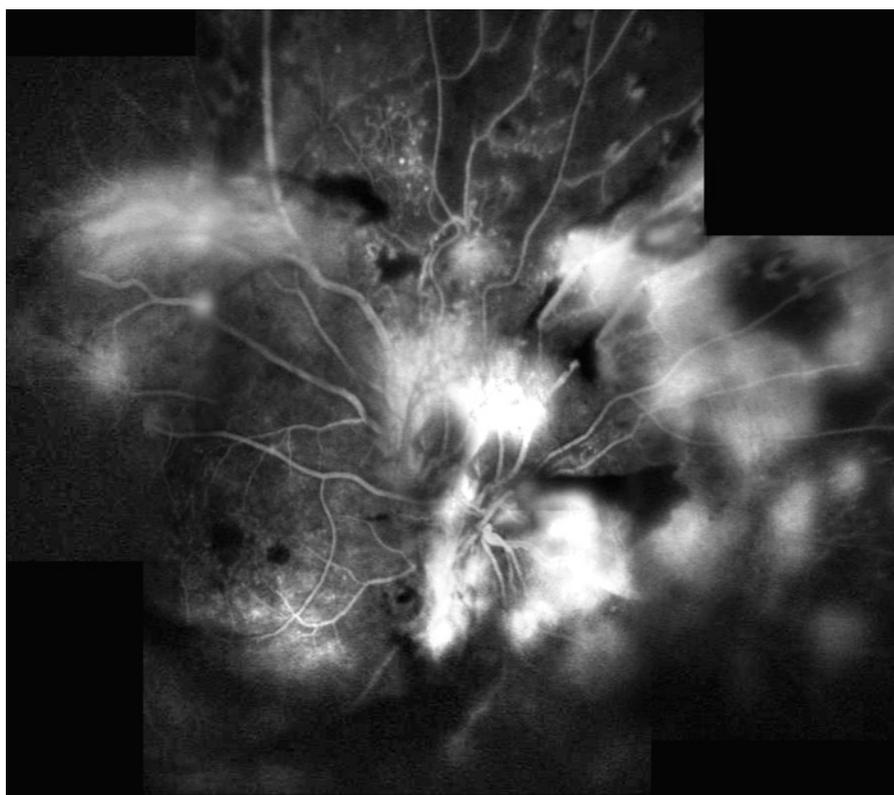


Fig. 13-52 – **Patient diabétique de type 1 insulinodépendant âgé de 49 ans.** **a.** Image du fond d'œil. Multiples décollements localisés maculaires, à l'intérieur des 30° centraux. Réduction de l'acuité visuelle à 0.3 Snellen à quelques jours d'intervalle par rétraction du tissu fibrovasculaire épirétinien. **b.** Image du fond de l'œil après vitrectomie, ablation des adhérences vitréorétiniennes et réapplication spontanée de la rétine. La région maculaire est parfaitement appliquée avec une récupération fonctionnelle de 1.0 Snellen. **a|b**



a | b
| c

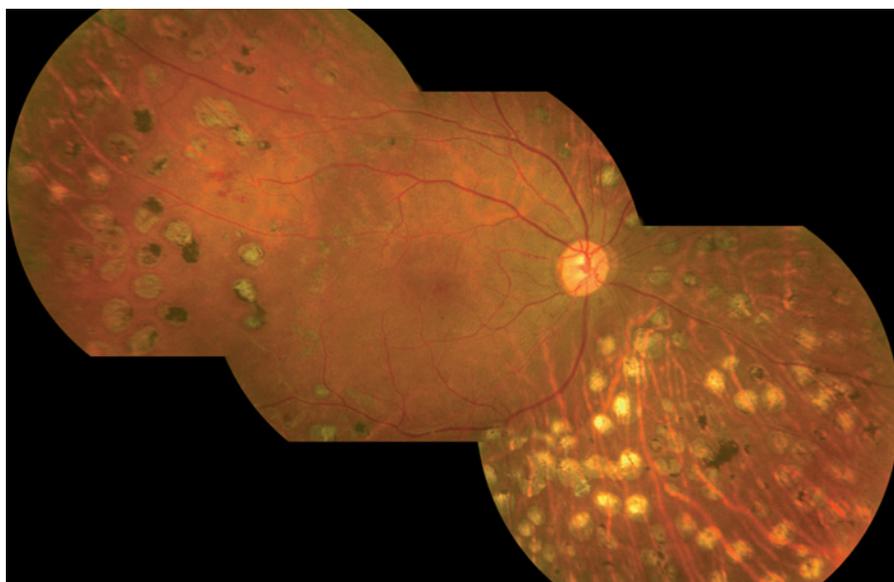


Fig. 13-53 – Patient diabétique de type 1 âgé de 35 ans, insulino-dépendant. **a.** Image d'un hémato vitré de l'œil droit associé à une traction vitréorétinienne le long des vaisseaux temporo-supérieurs et à un décollement rétinienn tractionnel en position nasale de la papille. Acuité visuelle : 0.2 Snellen. **b.** L'angiographie fluorescéinique montre une diffusion du produit de contraste au niveau du tissu fibrovasculaire épipapillaire et prérétinien le long des vaisseaux temporo-supérieurs et sous le décollement rétinienn nasal. **c.** Image du fond d'œil après vitrectomie et ablation du tissu fibrovasculaire prérétinien avec réapplication de la rétine. Acuité visuelle : 0.8 Snellen.

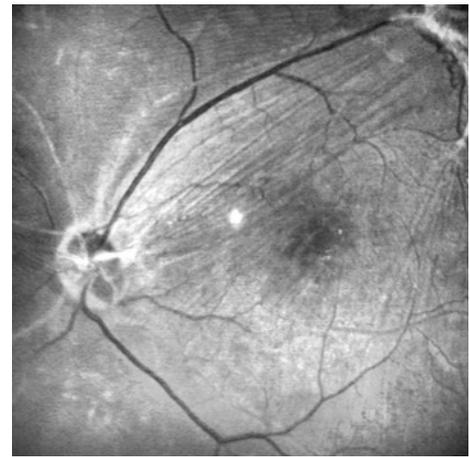
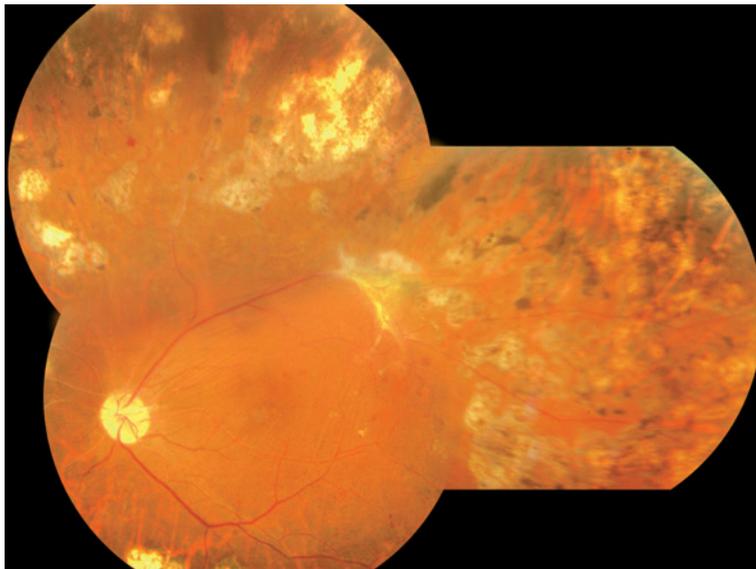
Selon certaines études initiales, le taux d'échec chez les patients soumis à une vitrectomie pour des décollements extramaculaires tractionnels était de 30 % à 45 %, proportion d'échec supérieure à l'évolution en l'absence d'intervention chirurgicale.

Des études supplémentaires ont démontré que dans certains cas de décollement tractionnel progressif menaçant la macula, une vitrectomie précoce peut être bénéfique (Ratner et al., 1983). Il s'agit de patients souffrant d'un décollement partiel du vitré, avec des tractions vitréorétiniennes le long des arcades vasculaires et/ou de la papille, des stries rétiniennes passant par la fovéa et une perte visuelle progressive (fig. 13-53).

En raison d'une meilleure compréhension de la physiopathologie et, des progrès des techniques chirurgicales, plusieurs

chirurgiens vitréorétiniens ont élargi l'indication opératoire pour y inclure le décollement tractionnel menaçant la macula ou étant responsable d'une distorsion maculaire (fig. 13-54). En outre, l'apport de l'OCT permet de diagnostiquer des soulèvements infracliniques (fig. 13-55).

Si le décollement tractionnel touchant la macula est chronique, la rétine est souvent atrophique, mince, et les membranes fibreuses sont souvent très adhérentes à la rétine. Ces facteurs limitent les résultats anatomiques et la dégénérescence des photorécepteurs réduit les résultats fonctionnels. Un décollement de la macula survenu à plus de six mois ou une année rend souvent improbable la récupération visuelle, et la chirurgie n'est pas recommandée dans une telle situation.



$\frac{a}{c} | b$

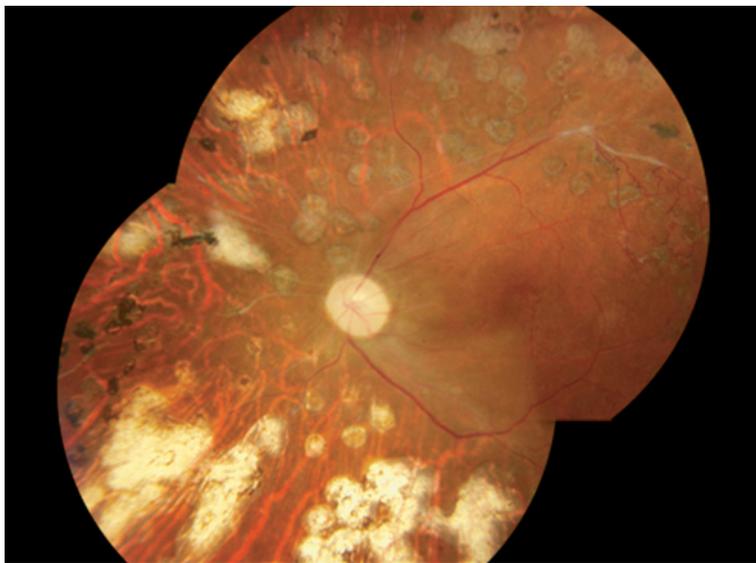


Fig. 13-54 – Vitrectomie et décollement rétinien tractionnel. **a.** Décollement rétinien tractionnel localisé le long des vaisseaux temporaux supérieurs. **b.** Image anérythre Traction épimaculaire entraînant de multiples plis rétiens. **c.** Restauration de l'anatomie maculaire après ablation de la fibrose épirétinienne.

Décollement de rétine combiné, tractionnel et rhégmato-gène

La fibrose et la contraction progressive des membranes fibrovasculaires peuvent entraîner une traction souvent assez sévère pour créer une déchirure de la rétine, produisant un décollement tractionnel et rhégmato-gène. Une perte visuelle peut se manifester, le décollement avec composante rhégmato-gène étant souvent rapidement progressif.

Ce type de décollement présente un aspect différent de l'aspect typique concave d'un décollement rétinien purement tractionnel. La rétine apparaît plutôt convexe, d'apparence bulleuse et souvent mobile. La déchirure de la rétine est souvent localisée derrière l'équateur et à proximité ou en dessous des zones de prolifération fibrovasculaire. L'identification de la déchirure rétinienne peut être difficile puisque celle-ci est souvent petite et peut être masquée par un hémotivré. Les déchirures de la rétine surviennent rarement au niveau des cicatrices de laser et, bien que peu fréquente, la présence d'une hémorragie sous-rétinienne peut être le résultat d'une déchirure rétinienne méconnue (Morse et al., 1997).

Le décollement combiné de la rétine nécessite une intervention chirurgicale. Le cerclage conventionnel est souvent insuffisant en raison de la localisation postérieure des déchirures et de la persistance d'une traction vitréorétinienne. Une vitrectomie et d'autres techniques chirurgicales plus sophistiquées sont souvent nécessaires afin de lever la traction et d'assurer le traitement des déchirures rétinienne (Heimann et al., 1989 ; Gonvers, 1990).

Les facteurs préopératoires de bon pronostic sont une acuité visuelle de 5/200 ou plus, l'absence d'une rubéose irienne et de décollement touchant la macula (Thompson et al., 1987b).

Un décollement de rétine combiné est une complication sérieuse de la rétinopathie diabétique proliférante de mauvais pronostic. Cependant, avec les progrès de la chirurgie vitréorétinienne, le pronostic visuel postopératoire s'améliore : 48 % à 53 % des yeux avec un décollement combiné tractionnel/rhégmato-gène de la rétine avaient une acuité visuelle améliorée après l'opération. Une acuité visuelle postopératoire supérieure ou égale à 5/200 est plus fréquente pour les yeux avec un décollement simplement tractionnel de la rétine (59 % à 71 %) que pour les yeux avec un décollement combiné tractionnel/rhégmato-gène (45 % à 56 %)

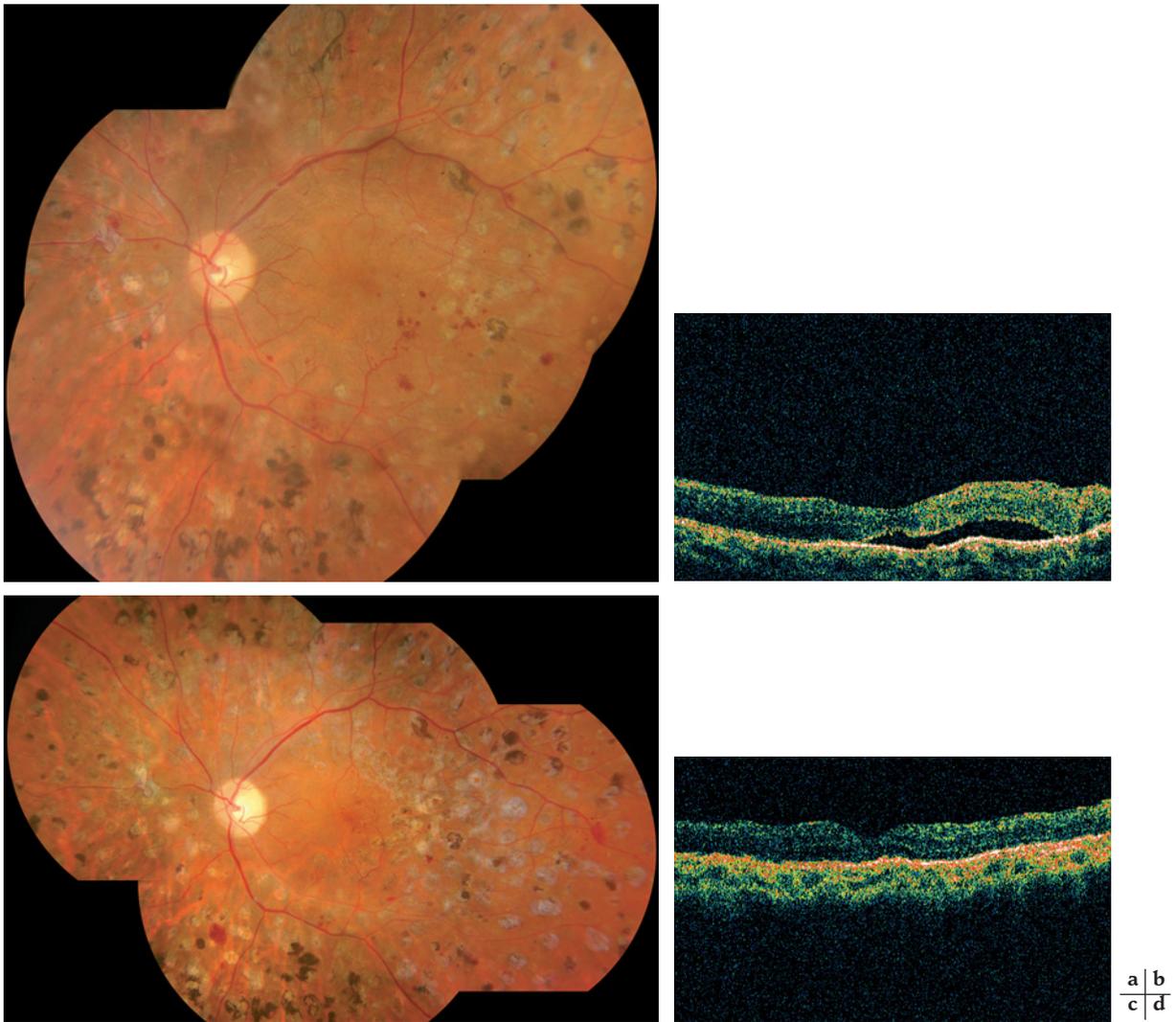


Fig. 13-55 – Œil gauche d'un patient diabétique de type 1 insulino-dépendant, âgé de 49 ans. **a.** Status post-vitrectomie pour hémato-vitré ; acuité visuelle : 0.1 Snellen. L'image biomicroscopique ne montre pas de lésion apparente. **b.** Toutefois, l'OCT montre la présence d'un décollement maculaire infraclinique expliquant le dysfonctionnement rétinien. **c.** Réapplication de la rétine après vitrectomie, gaz, pelage d'une membrane épirétinienne et tamponnement par du gaz SF6 20 %. **d.** Confirmation par l'OCT. Acuité visuelle : 0.6 Snellen.

(Tolentino et al., 1980 ; Rice et al., 1983a ; Thompson et al., 1987b).

L'étude DRVS a montré que pour les yeux présentant une prolifération fibrovasculaire sévère et une acuité visuelle d'au moins 10/200, la vitrectomie précoce a permis la récupération d'une acuité visuelle supérieure ou égale à 20/40 dans 44 % des cas après quatre ans de suivi, par comparaison avec les cas traités de manière conventionnelle où seuls 28 % atteignaient une telle vision. Les avantages d'une vitrectomie précoce en terme de récupération de l'acuité visuelle étaient plus évidents pour les yeux avec les proliférations fibrovasculaires les plus sévères. Dans les deux groupes, on observe la même proportion d'yeux avec une acuité visuelle très basse.

En présence d'une rétinopathie diabétique proliférante active et avancée, les résultats les plus favorables de la vitrectomie précoce en termes d'acuité visuelle ont été attribués à l'ablation des proliférations fibrovasculaires sévères avant que leur contraction ne conduise à une distorsion ou à un décollement de la macula. Une vitrectomie précoce est indiquée pour les yeux présentant à la fois

des proliférations fibreuses et des néovaisseaux et chez lesquels une PPR a déjà été réalisée ou chez lesquels une hémorragie vitréenne en a empêché la réalisation (Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study Research Group, 1988a, 1988b).

L'extension vers la macula d'un décollement extramaculaire chronique compliqué d'une déchirure de la rétine nécessite une vitrectomie. Les patients présentant une telle lésion maintiennent une bonne fonction visuelle avant que la progression du décollement de rétine n'implique la macula. Ils présentent souvent un amincissement important de la rétine, des membranes fibrotiques épirétiniennes ou sous-rétiniennes.

Proliférations fibrovasculaires sévères

Avec la persistance chez certains patients de la hyaloïde postérieure non décollée, des proliférations fibrovasculaires actives peuvent progresser de façon rapide, en dépit d'une PPR adéquate. Cette observation concerne plus fréquemment des patients diabétiques de type 1, jeunes, avec un diabète souvent mal

équilibré. Les tissus fibrovasculaires se contractent avec, comme résultat, une hémorragie vitréenne, une distorsion maculaire et/ou un décollement de la rétine. La vitrectomie est indiquée chez les patients avec une prolifération fibrovasculaire progressive, puisque l'excision chirurgicale du vitré cortical postérieur empêche la néovascularisation au niveau de la papille et du pôle postérieur (de Bustros *et al.*, 1987).

L'étude DRVS a évalué les résultats d'une vitrectomie précoce versus un traitement conventionnel chez les patients avec une acuité visuelle d'au moins 10/200, présentant des proliférations fibrovasculaires ou néovasculaires actives et étendues.

Ces types de proliférations ont été définis par :

- la présence de néovaisseaux sévères (quatre diamètres papillaires ou plus) et la présence de proliférations fibrotiques sévères (deux diamètres papillaires ou plus au niveau du disque, ou quatre diamètres papillaires ou plus au total) ;
- la présence de néovaisseaux sévères et d'une hémorragie vitréenne récente (hémorragie prérétinienne ou intravitréenne) ;
- la présence de néovaisseaux modérés (deux diamètres papillaires ou plus), de proliférations fibrotiques sévères et d'une hémorragie intravitréenne récente.

Le traitement conventionnel consistait en un suivi du patient, une PPR si nécessaire, et une vitrectomie seulement après décollement tractionnel touchant la macula ou en cas de persistance de l'hématovitré au-delà de six mois.

L'étude a démontré que la vitrectomie précoce a donné de meilleurs résultats visuels : après quatre ans de suivi, 44 % des patients ayant bénéficié d'une vitrectomie précoce, contre 28 % des patients traités de façon conventionnelle, avaient une acuité visuelle de 0,5 ou plus ($p < 0,005$) (*Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study Research Group*, 1988a).

En présence de proliférations fibrovasculaires rapidement évolutives malgré une PPR, une vitrectomie précoce est recommandée, même si la macula n'est pas décollée (*Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study Research Group*, 1988b).

Hémorragie prémaculaire dense

Un certain nombre de patients avec hémorragie intraoculaire secondaire à une rétinopathie diabétique proliférante présente une hémorragie prémaculaire dense. Celle-ci est caractérisée par la présence de sang entre la macula et le vitré postérieur partiellement décollé. La hyaloïde reste attachée à la rétine dans la région qui entoure l'hémorragie. Cette dernière a un aspect rond ou ovale, plutôt qu'un aspect en croissant, et masque complètement les détails du fond d'œil situé au-dessous de l'hémorragie, du fait de sa densité. L'acuité visuelle est souvent limitée à la numération digitale (fig. 13-56).

Quelques hémorragies prémaculaires disparaissent de façon spontanée ou diffusent dans le vitré, avec pour conséquences leur dispersion et la formation d'un hématovitré. Dans ces derniers cas, la vitrectomie n'est souvent pas nécessaire. Dans les autres cas, la chirurgie est indiquée afin de prévenir des plissements de la surface rétinienne incluant la fovéa ou un décollement tractionnel maculaire (O'Hanley et Canny, 1985). La membrane limitante interne, le sang prérétinien et/ou la hyaloïde postérieure peuvent représenter un support et un stimulus pour la croissance du tissu fibreux. Des proliférations fibrovasculaires progressives peuvent se développer sur l'interface postérieure du vitré, et la contraction de ces tissus peut conduire à un décollement tractionnel de la macula.

Cependant, dans ce contexte, le moment approprié pour une vitrectomie n'est pas connu. Si la vitrectomie est réalisée de manière précoce, le vitré attaché à la rétine peut être séparé plus facilement.

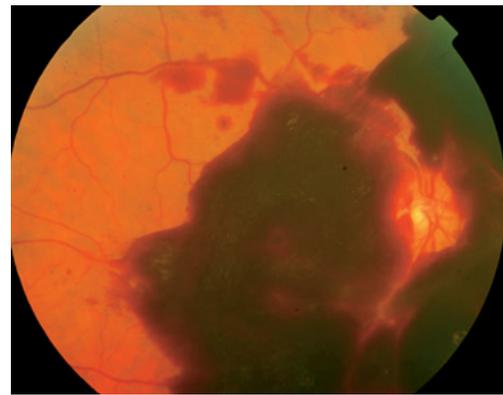


Fig. 13-56 – Hémorragie prémaculaire rétrohyaloïdienne chez un patient diabétique de type 2 âgé de 55 ans, insulino-dépendant. L'indication opératoire était posée sur la persistance d'un hématome prémaculaire et la baisse importante de l'acuité visuelle.

Chez les patients opérés plus tardivement, la présence d'une membrane épirétinienne nécessite un pelage plus étendu, et une distorsion maculaire peut fréquemment persister.

Les patients présentant une hémorragie dense prémaculaire nécessitent une PPR qui doit être réalisée en première intention au moment de la consultation. En cas d'indication posée, une vitrectomie aura pour but d'enlever la hyaloïde postérieure, les membranes fibrovasculaires associées, et d'évacuer l'hémorragie ainsi que de compléter ou de réaliser une endo-PPR. Un plan de clivage est déjà établi par l'hémorragie, ce qui facilite la dissection de la hyaloïde postérieure.

Une approche alternative consiste à pratiquer une membranotomie au laser Nd:YAG au niveau de la face postérieure du vitré : ceci permet le drainage de l'hémorragie prémaculaire vers la cavité vitréenne (Gabel *et al.*, 1989). Dans certains cas, l'hémorragie vitréenne peut disparaître complètement ; dans d'autres cas, elle peut persister et nécessiter une vitrectomie (Raymond, 1995 ; Puthalath *et al.*, 2003).

Œdème maculaire diabétique associé à une traction de l'hyaloïde postérieure

Le vitré pourrait jouer un rôle dans la pathogénie de certains œdèmes maculaires diabétiques. Ce rôle semble évident dans certains cas rares d'œdème maculaire diffus, décrits initialement par Lewis et Van Effenterre (Lewis *et al.*, 1992 ; Van Effenterre *et al.*, 1993), où l'œdème est exacerbé par une traction vitréomaculaire. Les résultats de la prise en charge par vitrectomie, ablation de la traction vitréomaculaire associée ou non à l'ablation de la membrane limitante interne sont discutés *supra* (cf. « Traitement de l'œdème maculaire ») (fig. 13-57).

Glaucome à cellules fantômes hémolytiques

En présence d'une hémorragie vitréenne, une augmentation de la pression intraoculaire peut être le résultat d'une obstruction du trabéculum par des globules rouges dégénérés (cellules fantômes). Les cellules érythroclastiques ont un aspect sphérique, une couleur plus foncée que les globules rouges et sont moins déformables que les érythrocytes normaux et, de ce fait, ne peuvent traverser facilement les étroits passages sinusoidaux du trabéculum. Un glaucome hémolytique à angle ouvert peut également être le

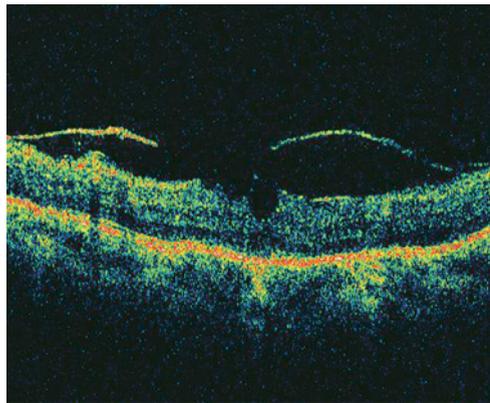
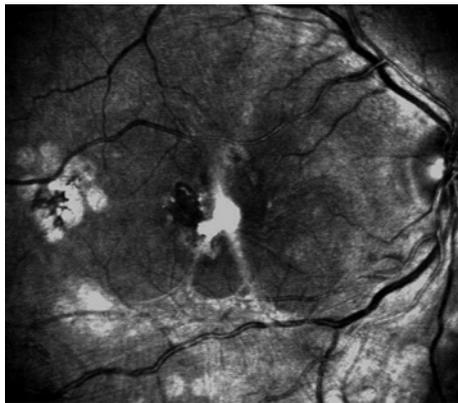


Fig. 13-57 – Patient diabétique de type 2 âgé de 74 ans, non insulinodépendant. a. Cliché anérythre indiquant une traction vitréomaculaire entraînant une distorsion de la région maculaire. Discret œdème maculaire tractionnel. b. L'image OCT montre la traction vitréomaculaire et l'aspect de pseudo-trou fovéolaire. c. Résultat après vitrectomie, ablation de la membrane épirétinienne et de la membrane limitante interne. Acuité visuelle préopératoire : 0.2 Snellen ; acuité visuelle postopératoire : 0.5 Snellen.

a | b
c

résultat d'une obstruction du trabéculum par des débris érythrocytaires et/ou des macrophages contenant ces débris (cellules hémolytiques). Le glaucome hémolytique concerne classiquement les patients aphaques, avec une hyaloïde antérieure rompue. Il peut cependant également concerner des patients opérés pour un hémovitré persistant, dans la mesure où le vitré résiduel périphérique peut assumer la fonction de réservoir pour les produits sanguins et les érythrocytes dégénérés. La chambre antérieure contient de minuscules cellules de couleur foncée qui peuvent n'être mises en évidence que si l'on réalise un examen biomicroscopique à la lampe à fente à haute résolution. Ces cellules circulent généralement très lentement et, si elles sont présentes en grande quantité, un pseudohypopion peut se former. La gonioscopie met en évidence un angle ouvert, qui peut être couvert par une couche de cellules colorées, et un trabéculum décoloré, surtout en inférieur.

L'indication pour une vitrectomie est une pression intraoculaire non contrôlée en dépit d'un traitement médical maximal (Han *et al.*, 1989).

Néovascularisation du segment antérieur avec milieux opacifiés

Dans les yeux atteints d'une néovascularisation de l'iris et/ou de l'angle irido-cornéen, avec milieux clairs, la photocoagulation panrétinienne est indiquée afin de prévenir un glaucome néovasculaire (Pavan *et al.*, 1983). La néovascularisation du segment antérieur est secondaire à une ischémie rétinienne et un traitement approprié de la rétine ischémique est nécessaire. En absence de traitement, la néovascularisation de l'iris s'accompagne d'une fermeture progres-

sive de l'angle irido-cornéen et d'une élévation importante de la tension intraoculaire.

Dans les yeux avec néovascularisation du segment antérieur et des milieux opacifiés, une photocoagulation panrétinienne transpupillaire est souvent difficile à réaliser. En présence d'une hémorragie intravitréenne dense et d'une rubéose irienne progressive, la vitrectomie est indiquée et l'endophotocoagulation permet d'induire la régression de la néovascularisation. La présence de cette dernière au niveau de l'iris est un facteur de mauvais pronostic dans les yeux avec hémovitré (Blankenship, 1980 ; Thompson *et al.*, 1986).

Chez les patients présentant un glaucome néovasculaire établi, la vitrectomie — souvent avec phacectomie et endophotocoagulation — est de plus en plus fréquemment associée à la mise en place d'un tube de drainage au niveau de la chambre antérieure ou via la pars plana, afin de permettre la prise en charge de l'hypertonie oculaire (Lloyd *et al.*, 1991). La néovascularisation au niveau de l'angle irido-cornéen dans le cas du glaucome néovasculaire rend l'hypertonie oculaire résistante aux traitements médicaux ainsi qu'aux techniques de filtration conventionnelles.

Les alternatives thérapeutiques incluent la vitrectomie par la pars plana avec endophotocoagulation, la cryothérapie transsclérale périphérique (Sihota *et al.*, 1991), la trabéculectomie en association avec une photocoagulation panrétinienne (Allen *et al.*, 1982) et, plus récemment, la photocoagulation transsclérale de la rétine périphérique au laser diode (Tsai *et al.*, 1996 ; Flaxel *et al.*, 1997). La meilleure méthode de traitement pour la prise en charge du glaucome néovasculaire chez les patients diabétiques est assez controversée et, dans la littérature récente, aucune étude exhaustive capable de désigner l'option thérapeutique la plus efficace n'a été publiée.

Complications spécifiques à la chirurgie de la rétinopathie diabétique

Récidive d'hémorragie

La récidive d'hémorragie dans la cavité vitrénne en postopératoire est très fréquente. Elle survient dans près de 75 % des cas et persiste de façon significative dans 30 % de ces cas. Les hémorragies dans la cavité vitrénne en postopératoire proviennent de la dispersion du sang résiduel non retiré pendant la vitrectomie, de la persistance d'une traction sur les pédicules néovasculaires insuffisamment disséqués. Elles sont dans la plupart des cas modérées et n'affectent que partiellement la visualisation du fond de l'œil (Schachat *et al.*, 1983 ; Tolentino *et al.*, 1989).

Des hémorragies peuvent également être associées à la persistance d'un tissu fibrovasculaire actif, à une néovascularisation de l'iris ou de l'angle irido-cornéen ou à la prolifération du tissu fibrovasculaire à partir des sites de sclérotomie. La prolifération fibrovasculaire antérieure se développe à partir de vaisseaux épiscléaux à travers les sclérotomies, et prolifère au sein des brides vitréennes incarcérées dans les sclérotomies. Des vaisseaux épiscléaux dilatés convergeant vers des sclérotomies peuvent être observés (Le Mer *et al.*, 1996 ; McLeod, 2000 ; West et Gregor, 2000).

En présence de tissus fibrovasculaires néovasculaires antérieurs, les hémorragies surviennent plutôt tardivement après la vitrectomie — complication rare mais de pronostic extrêmement sombre. La majorité des hémorragies postopératoires surviennent pendant les six premiers mois suivant la chirurgie, sont uniques dans 65 % des cas, tandis que dans 35 % des cas d'autres hémorragies récidivantes peuvent survenir (Novak *et al.*, 1984).

L'observation régulière des patients avec une hémorragie postopératoire est nécessaire, avec une surveillance de la pression intraoculaire, la recherche d'une rubéose irienne et une évaluation de l'état rétinien par échographie à la recherche d'un décollement rétinien récidivant qui nécessitera une intervention précipitée.

Le lavage de la cavité vitrénne avec éventuellement un complément de PPR et un échange fluide/air peut être réalisé en l'absence de résorption spontanée de l'hémorragie intravitrénne. Il est habituel de ne pas intervenir avant un délai de quatre à six semaines.

La PPR peropératoire permet de réduire le taux de récides hémorragiques en postopératoire, notamment lorsqu'elle est réalisée au-delà de l'équateur jusqu'à l'ora serrata, permettant par la même occasion le bon contrôle de la périphérie rétinienne et l'évaluation de la persistance éventuelle d'une néovascularisation périphérique (Mathis *et al.*, 1993 ; Zaninetti *et al.*, 2005).

Les hémorragies postopératoires immédiates se nettoient le plus souvent spontanément en quelques jours ou semaines. Dans le cas où elles persistent plus de six semaines, un lavage de la cavité oculaire peut être réalisé (Brown *et al.*, 1992 ; Cooper *et al.*, 2004).

Déchirures rétiniennes iatrogènes

Elles peuvent être réalisées en peropératoire au cours de la dissection. Elles sont le plus souvent postérieures, nécessitant d'être traitées par un tamponnement interne, ou périphériques en arrière des sclérotomies.

Rubéose irienne, glaucome néovasculaire

Une rubéose irienne, voire un glaucome néovasculaire, peut se développer à la suite d'une vitrectomie pour rétinopathie diabétique proliférante. Néanmoins, leur fréquence a diminué depuis la réalisation d'une endo-PPR peropératoire.

Prolifération fibrovasculaire antérieure

Une complication rare, mais gravissime, est la prolifération fibrovasculaire antérieure qui s'observe dans les suites de vitrectomie sur rétinopathie diabétique floride. Son pronostic fonctionnel est très sombre.

Reprises de vitrectomie

Le pronostic fonctionnel dans le cadre d'une pathologie résiduelle nécessitant une reprise de vitrectomie est moins favorable que celui observé sur les yeux opérés par une seule procédure chirurgicale. Généralement, les reprises de vitrectomie sont indiquées pour les décollements de rétine tractionnels ou rhématogènes, la prolifération fibrovasculaire récidivante, la prolifération fibrovasculaire antérieure étendue et les décollements de rétine liés à une prolifération vitréorétinienne. Dans ces cas, généralement, la procédure chirurgicale devient plus compliquée, nécessitant une rétinectomie et, parfois, l'utilisation de tamponnement prolongé avec de l'huile de silicone. Le pronostic visuel devient de plus en plus réservé ; seulement 20 % à 24 % des patients récupèrent une acuité visuelle de 5/200 ou plus (Rinkoff *et al.*, 1986 ; Gonvers, 1990).

Les résultats anatomiques et visuels précoces après une chirurgie vitréorétinienne pour les diverses complications de la rétinopathie diabétique proliférante sont satisfaisants étant donné la nature progressive de la maladie diabétique, de la complexité de la chirurgie, de la fréquence et de la sévérité des complications postopératoires. La comparaison entre les résultats à six mois et à long terme après l'opération indique que la plupart des yeux ne développent pas de détérioration anatomique supplémentaire et qu'ils conservent les mêmes niveaux de fonction visuelle (Blankenship et Machemer, 1985). Un certain nombre de patients ayant subi une chirurgie vitréorétinienne d'un œil vont nécessiter une chirurgie de l'œil adelphe (Vote *et al.*, 2004).

Le traitement chirurgical de la rétinopathie diabétique proliférante a connu des progrès considérables depuis la découverte de la vitrectomie il y a une trentaine d'années. L'amélioration des résultats visuels de la chirurgie vitréorétinienne récente peut être attribuée à un progrès des techniques diagnostiques et chirurgicales, ainsi qu'à une identification plus précoce des complications potentielles.

Récemment, l'utilisation intravitrénne de bevacizumab (*Avastin*) en tant qu'adjuvant au traitement chirurgical de la rétinopathie diabétique proliférante sévère compliquée a été proposée (fig. 13-58). Cependant, l'intervention chirurgicale doit être réalisée dans les deux semaines qui suivent l'injection, sinon il existe un risque de développement d'un décollement tractionnel de la rétine ou de sa progression. Dans une série de deux cent onze injections intravitréennes de bevacizumab, 5,2 % des yeux ont développé ou ont présenté une progression du décollement tractionnel (Arevalo *et al.*, 2007b).

De même, l'administration intravitrénne de plasmine autologue facilite la séparation des tractions vitréomaculaires lors du traitement chirurgical de cas difficiles de rétinopathie diabétique proliférante compliquée de proliférations fibrovasculaires (Hirata *et al.*, 2007).

Le perfectionnement à venir de ces techniques permettra probablement d'améliorer le pronostic visuel des patients présentant des complications vasculaires inhérentes à la maladie diabétique au niveau de la rétine.

Des recommandations cliniques d'interventions primaires et secondaires pour la rétinopathie sont énumérées dans le tableau 13-XXIII.

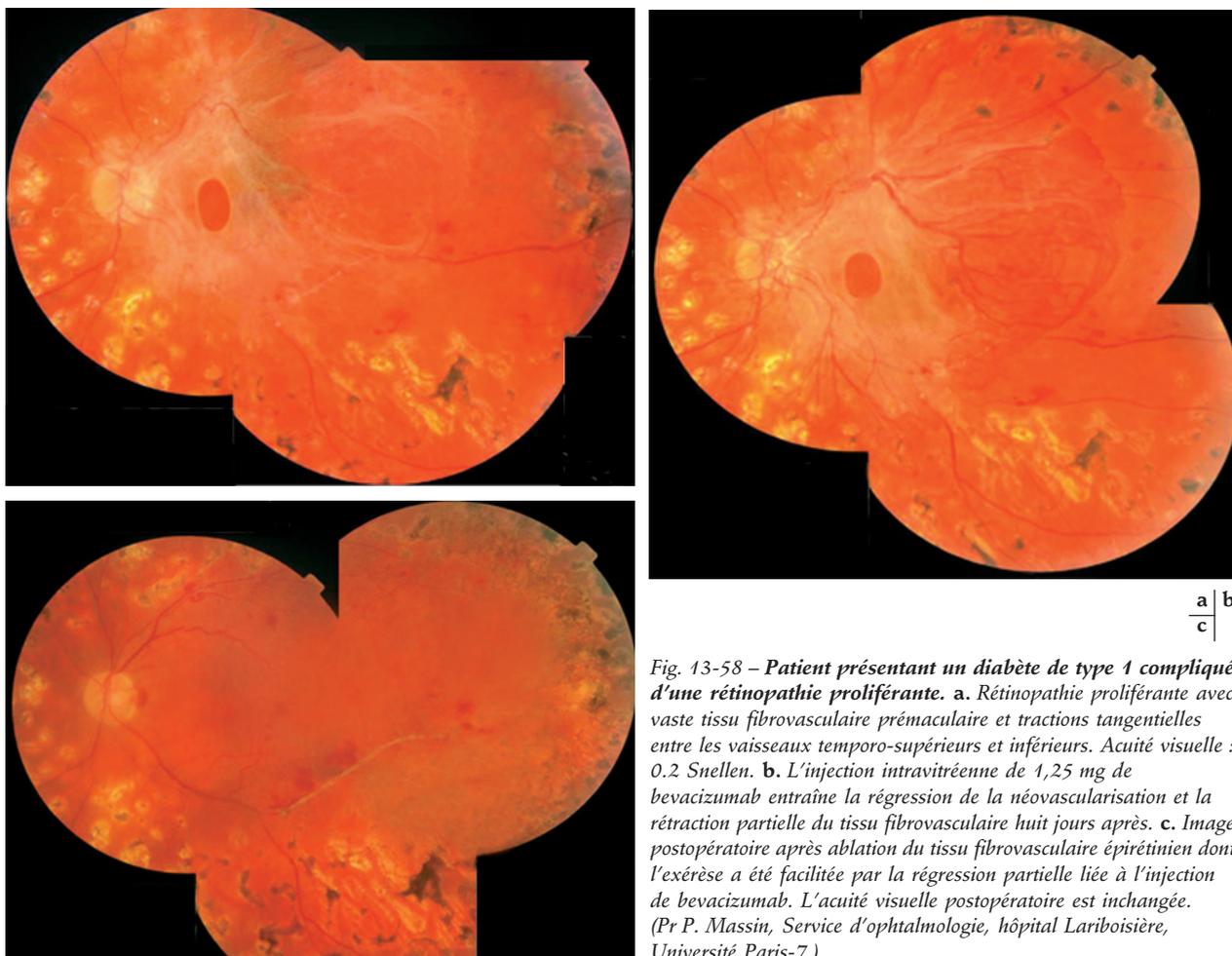


Fig. 13-58 – Patient présentant un diabète de type 1 compliqué d’une rétinopathie proliférante. a. Rétinopathie proliférante avec vaste tissu fibrovasculaire prémaculaire et tractions tangentielles entre les vaisseaux temporo-supérieurs et inférieurs. Acuité visuelle : 0.2 Snellen. b. L’injection intravitréenne de 1,25 mg de bevacizumab entraîne la régression de la néovascularisation et la rétraction partielle du tissu fibrovasculaire huit jours après. c. Image postopératoire après ablation du tissu fibrovasculaire épirétinien dont l’exérèse a été facilitée par la régression partielle liée à l’injection de bevacizumab. L’acuité visuelle postopératoire est inchangée. (Pr P. Massin, Service d’ophtalmologie, hôpital Lariboisière, Université Paris-7.)

Tableau 13-XXIII
Recommandations cliniques d’interventions primaires et secondaires pour la rétinopathie diabétique (Mohamed *et al.*, 2007, partiellement modifié).

| Type d’intervention | Niveau de preuve | Recommandations |
|-----------------------------------|------------------|--|
| Contrôle glycémique | A, I | Toute réduction du taux d’HbA1c diminue le risque d’apparition de la rétinopathie diabétique ou de sa progression Chez les patients avec une rétinopathie diabétique déjà présente, un taux d’HbA1c < 7 % est idéal |
| Contrôle de la tension artérielle | A, I | Toute réduction de la TA systolique et/ou diastolique diminue le risque d’apparition de la rétinopathie diabétique ou de sa progression Chez les patients avec une rétinopathie diabétique déjà présente, une TA < 130 mm Hg est idéale |
| Traitement de l’hyperlipidémie | A, II | Une réduction du taux de LDL-cholestérol diminue les complications macrovasculaires du diabète et peut avoir un effet bénéfique sur l’œdème maculaire |
| PPR | A, I | La PPR est recommandée chez les patients avec une RDP en présence des facteurs à haut risque |
| | A, II | Les patients avec une RDP sans facteurs à haut risque ou avec une RDNP sévère peuvent être suivis étroitement, mais la PPR est recommandée si un suivi étroit n’est pas possible ou en présence d’autres facteurs de risque et/ou de signes de progression, surtout chez les diabétiques de type 2 |

Tableau 13-XXIII (suite)

Recommandations cliniques d'interventions primaires et secondaires pour la rétinopathie diabétique (Mohamed *et al.*, 2007, partiellement modifié).

| Type d'intervention | Niveau de preuve | Recommandations |
|--|------------------|---|
| Traitement laser focal | A, I | Le traitement focal est recommandé en présence d'œdème maculaire touchant le centre de la macula avec baisse de l'acuité visuelle consécutive Le traitement doit être considéré pour l'œdème maculaire menaçant le centre de la macula mais les patients doivent être prévenus d'effets secondaires possibles du traitement, surtout lorsque l'acuité visuelle est de 10/10 Le traitement doit être idéalement guidé par l'angiographie à la fluorescéine et il est peu probable qu'il soit bénéfique en présence d'ischémie maculaire importante |
| Vitrectomie | B, II | La vitrectomie précoce (moins de 3 mois) est recommandée chez les diabétiques de type 1 avec une hémorragie vitréenne sévère et/ou des proliférations fibrovasculaires sévères* La vitrectomie doit être considérée chez les yeux avec une RDP sévère qui ne répond pas à une PPR étendue et/ou associée à une traction maculaire |
| | B, III | La vitrectomie peut être utile dans certains cas choisis d'œdème maculaire sévère et diffus réfractaires à d'autres traitements, surtout en présence de traction vitréomaculaire |
| Triamcinolone intravitréenne | B, II | La triamcinolone intravitréenne peut être utile dans l'œdème maculaire diffus réfractaire au traitement laser focal Les patients doivent être prévenus de l'incidence élevée d'hypertonie oculaire secondaire, de cataracte et d'autres complications potentielles du traitement, ainsi que de la nécessité éventuelle de répéter l'injection |
| Anti-VEGF intravitréen | B, II/III | Les agents anti-VEGF peuvent être utiles dans la régression de la RDP et de l'œdème maculaire mais les patients nécessitent des injections à répétition et ces agents ont des effets secondaires potentiels ; actuellement, il n'existe pas d'évidence suffisante pour recommander leur utilisation routinière |
| Aspirine et autres traitements médicamenteux | C, I | L'Aspirine ne diminue pas le risque d'apparition de la rétinopathie diabétique et n'augmente pas l'incidence d'hémorragie rétinienne ou d'hématovitré |
| | C, II/III | Actuellement, il n'existe pas d'évidence suffisante pour recommander l'utilisation routinière d'inhibiteurs de la PKC, d'antagonistes de l'hormone de croissance, ou d'autres traitements médicamenteux ; toutefois, certains patients peuvent bénéficier de leur utilisation |

Le niveau d'évidence clinique est présenté en fonction de l'importance des résultats cliniques (A, B, C) et de la qualité de la preuve scientifique (I, II, III) :

A – Très important ou crucial pour de bons résultats cliniques.

B – Modérément important pour les résultats cliniques.

C – Probablement pertinent mais pas essentiel pour les résultats cliniques.

I – Données avec une forte évidence en faveur d'une recommandation clinique.

II – Forte évidence en faveur d'une recommandation clinique mais l'évidence de certains paramètres manque, justifiant ainsi une recommandation clinique par les experts.

III – Évidence insuffisante en faveur ou contre une recommandation.

*** En pratique clinique, chez les sujets jeunes, en présence d'une hémorragie intravitréenne et de proliférations fibrovasculaires très actives, il est recommandé de ne pas attendre plus de six semaines pour réaliser la vitrectomie et compléter la PPR.**

RDNP, rétinopathie diabétique non proliférante ; RDP, rétinopathie diabétique proliférante.

À RETENIR

✓ Les objectifs de la vitrectomie du patient diabétique sont les suivants : évacuation de l'hémorragie vitréenne afin d'assurer la clarté des milieux, excision du vitré cortical postérieur et des membranes fibrovasculaires épiréiniennes afin d'enlever toute traction vitréorétinienne antéro-postérieure et tangentielle, et endophotocoagulation pour obtenir la régression du tissu vasoprolifératif et prévenir la récurrence des complications.

✓ L'étude DRVS a démontré le rôle bénéfique de la vitrectomie précoce (effectuée dans les six mois) en cas d'hémorragie intravitréenne sévère chez les diabétiques de type 1 et en cas de proliférations fibrovasculaires sévères.

✓ En raison des progrès réalisés au niveau des techniques chirurgicales et grâce à une instrumentation moderne, les indications opératoires du patient diabétique ont été élargies et incluent actuellement :

– l'hémorragie intravitréenne ;

– les proliférations fibrovasculaires sévères et/ou rapidement évolutives malgré une PPR ;

- le décollement de rétine tractionnel touchant, menaçant ou entraînant une distorsion de la macula, le décollement mixte rhégmotogène associé à un décollement tractionnel concernant ou non la macula ;
 - l'hémorragie prémaculaire dense ;
 - l'œdème maculaire tractionnel ;
 - l'hémorragie intravitréenne dense associée à une rubéose irienne progressive ;
 - le glaucome hémolytique avec une pression intraoculaire non contrôlée en dépit d'un traitement médical maximal.
- ✓ Avec les techniques modernes utilisées dans la chirurgie vitréorétinienne, les résultats actuels de la vitrectomie chez le patient diabétique sont plus favorables et la vitrectomie peut être proposée plus précocement. Dans les cas de patients diabétiques jeunes et/ou de type 1, il est recommandé de ne pas attendre plus de six semaines pour réaliser la vitrectomie.

BIBLIOGRAPHIE

- Aaberg T.M. (1977). Vitrectomy for diabetic retinopathy. In : Freeman H.M., Hirose T., Schepens C.L. (éd.). *Vitreous surgery and advances in fundus diagnosis and treatment*. Appleton-Century-Crofts, New York : 297-313.
- Aaberg T.M. (1981). Pars plana vitrectomy for diabetic traction retinal detachment. *Ophthalmology*, 88 : 639-642.
- Aaberg T.M. et Abrams G.W. (1987). Changing indications and techniques for vitrectomy in management of complications of diabetic retinopathy. *Ophthalmology*, 94 : 775-779.
- Abrams G.W. et Williams G.A. (1987). "En bloc" excision of diabetic membranes. *Am J Ophthalmol*, 103 : 302-308.
- Adamis A.P., Shima D.T., Yeo K.T. et al. (1993). Synthesis and secretion of vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor by human retinal pigment epithelial cells. *Biochem Biophys Res Commun*, 193 : 631-638.
- Adamis A.P., Altaweel M., Bressler N.M. et al. (2006). Changes in retinal neovascularization after pegaptanib (*Macugen*) therapy in diabetic individuals. *Ophthalmology*, 113 : 23-28.
- Agardh E., Agardh C.D. et Hansson-Lundblad C. (1993). The five-year incidence of blindness after introducing a screening programme for early detection of treatable diabetic retinopathy. *Diabet Med*, 10 : 555-559.
- Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS) (1999). Traitement médicamenteux du diabète de type 2. Recommandations : texte long, argumentaire. *Diabetes Metab*, 25 Suppl 6 : 1-79.
- Aiello L.P., Avery R.L., Arrigg P.G. et al. (1994). Vascular endothelial growth factor in ocular fluid of patients with diabetic retinopathy and other retinal disorders. *N Engl J Med*, 331 : 1480-1487.
- Aiello L.P., Davis M.D., Girach A. et al. (2006). Effect of ruboxistaurin on visual loss in patients with diabetic retinopathy. *Ophthalmology*, 113 : 2221-2230.
- Aiello M. (1969). Ruby laser photocoagulation in treatment of diabetic proliferating retinopathy. In : Goldberg M.F., Fine S.L. (éd.). *Symposium on Treatment of Diabetic Retinopathy*. Washington, Public Health Service publication n° 1890 : 437.
- Akduman L. et Olk R.J. (1997). Diode laser (810 nm) versus argon green (514 nm) modified grid photocoagulation for diffuse diabetic macular edema. *Ophthalmology*, 104 : 1433-1441.
- Akduman L. et Olk R.J. (1999). Subthreshold (invisible) modified grid diode laser photocoagulation in diffuse diabetic macular edema (DDME). *Ophthalmic Surg Lasers*, 30 : 706-714.
- Akiba J., Arzabe C.W. et Trempe C.L. (1990). Posterior vitreous detachment and neovascularization in diabetic retinopathy. *Ophthalmology*, 97 : 889-891.
- Allen R.C., Bellows A.R., Hutchinson B.T. et al. (1982). Filtration surgery in the treatment of neovascular glaucoma. *Ophthalmology*, 89 : 1181-1187.
- Antonetti D.A., Wolpert E.B., DeMaio L. et al. (2002). Hydrocortisone decreases retinal endothelial cell water and solute flux coincident with increased content and decreased phosphorylation of occludin. *J Neurochem*, 80 : 667-677.
- Arauz-Pacheco C., Parrott M.A. et Raskin P. (2004). Hypertension management in adults with diabetes. *Diabetes Care*, 27 Suppl 1 : S65-67.
- Arevalo J.F., Fromow-Guerra J., Quiroz-Mercado H. et al. (2007). Primary intravitreal bevacizumab (*Avastin*) for diabetic macular edema : results from the Pan-American Collaborative Retina Study Group at 6-month follow-up. *Ophthalmology*, 114 : 743-750.
- Arevalo J.F., Maia M., Flynn H. Jr. et al. (2008). Tractional retinal detachment following intravitreal bevacizumab (*Avastin*) in patients with severe proliferative diabetic retinopathy. *Br J Ophthalmol*, 92 : 213-216.
- Arun C.S., Pandit R. et Taylor R. (2004). Long-term progression of retinopathy after initiation of insulin therapy in type 2 diabetes : an observational study. *Diabetologia*, 47 : 1380-1384.
- Atmaca L.S., Idil A. et Gunduz K. (1995). Dye laser treatment in proliferative diabetic retinopathy and maculopathy. *Acta Ophthalmol Scand*, 73 : 303-307.
- Audren F., Erginay A., Haouchine B. et al. (2006a). Intravitreal triamcinolone acetate for diffuse diabetic macular oedema : 6-month results of a prospective controlled trial. *Acta Ophthalmol Scand*, 84 : 624-630.
- Audren F., Leclaire-Collet A., Erginay A. et al. (2006b). Intravitreal triamcinolone acetate for diffuse diabetic macular edema : phase 2 trial comparing 4 mg vs 2 mg. *Am J Ophthalmol*, 142 : 794-799.
- Avery R.L., Pearlman J., Pieramici D.J. et al. (2006). Intravitreal bevacizumab (*Avastin*) in the treatment of proliferative diabetic retinopathy. *Ophthalmology*, 113 : 1695 e1691-1615.
- Avitabile T., Longo A. et Reibaldi A. (2005). Intravitreal triamcinolone compared with macular laser grid photocoagulation for the treatment of cystoid macular edema. *Am J Ophthalmol*, 140 : 695-702.
- Axer-Siegel R., Hod M., Fink-Cohen S. et al. (1996). Diabetic retinopathy during pregnancy. *Ophthalmology*, 103 : 1815-1819.
- Bandello F., Brancato R., Trabucchi G. et al. (1993). Diode versus argon-green laser panretinal photocoagulation in proliferative diabetic retinopathy : a randomized study in 44 eyes with a long follow-up time. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 231 : 491-494.
- Bandello F., Brancato R., Lattanzio R. et al. (1996). Double-frequency Nd:YAG laser vs. argon-green laser in the treatment of proliferative diabetic retinopathy : randomized study with long-term follow-up. *Lasers Surg Med*, 19 : 173-176.
- Bandello F., Polito A., Del Borrello M. et al. (2005). "Light" versus "classic" laser treatment for clinically significant diabetic macular oedema. *Br J Ophthalmol*, 89 : 864-870.
- Bandello F., Polito A., Pognuz D.R. et al. (2006). Triamcinolone as adjunctive treatment to laser panretinal photocoagulation for proliferative diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol*, 124 : 643-650.
- Beetham W.P. (1963). Visual prognosis of proliferating diabetic retinopathy. *Br J Ophthalmol*, 47 : 611-619.
- Beetham W.P., Aiello L.M., Balodimos M.C. et al. (1970). Ruby laser photocoagulation of early diabetic neovascular retinopathy. Preliminary report of a long-term controlled study. *Arch Ophthalmol*, 83 : 261-272.
- Blankenship G.W. (1979). Diabetic macular edema and argon laser photocoagulation : a prospective randomized study. *Ophthalmology*, 86 : 69-78.
- Blankenship G.W. (1980). Preoperative iris rubeosis and diabetic vitrectomy results. *Ophthalmology*, 87 : 176-182.
- Blankenship G.W. et Macherer R. (1985). Long-term diabetic vitrectomy results. Report of 10 year follow-up. *Ophthalmology*, 92 : 503-506.
- Blankenship G.W. (1986). Red krypton and blue-green argon panretinal laser photocoagulation for proliferative diabetic retinopathy : a laboratory and clinical comparison. *Trans Am Ophthalmol Soc*, 84 : 967-1003.
- Blankenship G.W. (1988). A clinical comparison of central and peripheral argon laser panretinal photocoagulation for proliferative diabetic retinopathy. *Ophthalmology*, 95 : 170-177.
- Blondeau P., Pavan P.R. et Phelps C.D. (1981). Acute pressure elevation following panretinal photocoagulation. *Arch Ophthalmol*, 99 : 1239-1241.
- Blumenkranz M.S., Yellachich D., Andersen D.E. et al. (2006). Semiautomated patterned scanning laser for retinal photocoagulation. *Retina*, 26 : 370-376.
- Bochaton-Piallat M.L., Kapetanios A.D., Donati G. et al. (2000). TGF-beta1, TGF-beta receptor II and ED-A fibronectin expression in myofibroblast of vitreoretinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 41 : 2336-2342.
- Bonini-Filho M.A., Jorge R., Barbosa J.C. et al. (2005). Intravitreal injection versus sub-Tenon's infusion of triamcinolone acetate for refractory diabetic macular edema : a randomized clinical trial. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 46 : 3845-3849.
- Bonnet M., Baserer T. et Grange J.-D. (1979). Néovascularisation choroïdienne au pôle postérieur après photocoagulation panrétinienne (cas clinique). *Bull Soc Ophthalmol Fr*, 79 : 1071-1072.
- Boulton M., Foreman D., Williams G. et al. (1998). VEGF localisation in diabetic retinopathy. *Br J Ophthalmol*, 82 : 561-568.
- Brasil O.F., Smith S.D., Galor A. et al. (2007). Predictive factors for short-term visual outcome after intravitreal triamcinolone acetate injection for diabetic macular oedema : an optical coherence tomography study. *Br J Ophthalmol*, 91 : 761-765.
- Bresnick G.H., De Venecia G., Myers F.L. et al. (1975). Retinal ischemia in diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol*, 93 : 1300-1310.
- Bresnick G.H. (1986). Diabetic macular edema. A review. *Ophthalmology*, 93 : 989-997.
- Brinckmann-Hansen O., Dahl-Jorgensen K., Hanssen K.F. et al. (1985). Effects of intensified insulin treatment on various lesions of diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol*, 100 : 644-653.

- British Multicentre Study Group (1983). Photocoagulation for diabetic maculopathy. A randomized controlled clinical trial using the xenon arc. *Diabetes*, 32 : 1010-1016.
- Broadbent D.M., Scott J.A., Vora J.P. et al. (1999). Prevalence of diabetic eye disease in an inner city population : the Liverpool Diabetic Eye Study. *Eye*, 13 (Pt 2) : 160-165.
- Brooks H.L. Jr., Caballero S. Jr., Newell C.K. et al. (2004). Vitreous levels of vascular endothelial growth factor and stromal-derived factor 1 in patients with diabetic retinopathy and cystoid macular edema before and after intraocular injection of triamcinolone. *Arch Ophthalmol*, 122 : 1801-1807.
- Brown G.C., Tasman W.S., Benson W.E. et al. (1992). Reoperation following diabetic vitrectomy. *Arch Ophthalmol*, 110 : 506-510.
- Brownlee M. (2001). Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature*, 414 : 813-820.
- Brucker A.J., Michels R.G. et Green W.R. (1978). Pars plana vitrectomy in the management of blood-induced glaucoma with vitreous hemorrhage. *Ann Ophthalmol*, 10 : 1427-1437.
- Campbell D.G., Simmons R.J. et Grant W.M. (1976). Ghost cells as a cause of glaucoma. *Am J Ophthalmol*, 81 : 441-450.
- Campochiaro P.A. (2004). Reduction of diabetic macular edema by oral administration of the kinase inhibitor PKC412. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 45 : 922-931.
- Cardillo J.A., Melo L.A. Jr., Costa R.A. et al. (2005). Comparison of intravitreal versus posterior sub-Tenon's capsule injection of triamcinolone acetonide for diffuse diabetic macular edema. *Ophthalmology*, 112 : 1557-1563.
- Castillejos-Rios D., Devenyi R., Moffat K. et al. (1992). Dye yellow vs. argon green laser in panretinal photocoagulation for proliferative diabetic retinopathy : a comparison of minimum power requirements. *Can J Ophthalmol*, 27 : 243-244.
- Catier A., Tadayoni R., Paques M. et al. (2005). Characterization of macular edema from various etiologies by optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol*, 140 : 200-206.
- Chan A., Duker J.S., Ko T.H. et al. (2006). Normal macular thickness measurements in healthy eyes using Stratus optical coherence tomography. *Arch Ophthalmol*, 124 : 193-198.
- Charles S. (1981). Endophotocoagulation. *Retina*, 1 : 117-120.
- Charles S. et Flinn C.E. (1981). The natural history of diabetic extramacular traction retinal detachment. *Arch Ophthalmol*, 99 : 66-68.
- Chatterjee S., Savant V.V. et Stavrou P. (2004). Diabetic retinopathy progression and visual outcome after phacoemulsification in South-Asian and Afro-Caribbean patients with diabetes. *Eye*, 18 : 575-579.
- Chaturvedi N., Stephenson J.M. et Fuller J.H. (1995). The relationship between pregnancy and long-term maternal complications in the EURODIAB IDDM Complications Study. *Diabet Med*, 12 : 494-499.
- Chaturvedi N., Sjolie A.K., Stephenson J.M. et al. (1998). Effect of lisinopril on progression of retinopathy in normotensive people with type 1 diabetes. The EUCLID Study Group. EURODIAB Controlled Trial of Lisinopril in Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. *Lancet*, 351 : 28-31.
- Chaturvedi N., Sjoelie A.K., Porta M. et al. (2001). Markers of insulin resistance are strong risk factors for retinopathy incidence in type 1 diabetes. *Diabetes Care*, 24 : 284-289.
- Chen E. et Park C.H. (2006). Use of intravitreal bevacizumab as a preoperative adjunct for tractional retinal detachment repair in severe proliferative diabetic retinopathy. *Retina*, 26 : 699-700.
- Chew E.Y., Mills J.L., Metzger B.E. et al. (1995). Metabolic control and progression of retinopathy. The Diabetes in Early Pregnancy Study. National Institute of Child Health and Human Development Diabetes in Early Pregnancy Study. *Diabetes Care*, 18 : 631-637.
- Chew E.Y., Klein M.L., Ferris F.L. 3rd et al. (1996). Association of elevated serum lipid levels with retinal hard exudate in diabetic retinopathy. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) report number 22. *Arch Ophthalmol*, 114 : 1079-1084.
- Chew E.Y., Benson W.E., Remaley N.A. et al. (1999). Results after lens extraction in patients with diabetic retinopathy. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) report number 25. *Arch Ophthalmol*, 117 : 1600-1606.
- Choi K.S., Chung J.K. et Lim S.H. (2007). Laser photocoagulation combined with intravitreal triamcinolone acetonide injection in proliferative diabetic retinopathy with macular edema. *Korean J Ophthalmol*, 21 : 11-17.
- Chowdhury T.A., Hopkins D., Dodson P.M. et al. (2002). The role of serum lipids in exudative diabetic maculopathy : is there a place for lipid lowering therapy? *Eye*, 16 : 689-693.
- Chung J., Kim M.Y., Kim H.S. et al. (2002). Effect of cataract surgery on the progression of diabetic retinopathy. *J Cataract Refract Surg*, 28 : 626-630.
- Cikamatana L., Mitchell P., Rochtchina E. et al. (2007). Five-year incidence and progression of diabetic retinopathy in a defined older population : the Blue Mountains Eye Study. *Eye*, 21 : 465-471.
- Cohen D.L., Neil H.A., Thorogood M. et al. (1991). A population-based study of the incidence of complications associated with type 2 diabetes in the elderly. *Diabet Med*, 8 : 928-933.
- Comhaire-Poutchinian Y. (1995). Répercussions de l'intervention de la cataracte sur l'évolution de la rétinopathie diabétique. *Bull Soc Belge Ophthalmol*, 256 : 115-123.
- Conway M., Baldwin J., Kohner E.M. et al. (1991). Postpartum progression of diabetic retinopathy. *Diabetes Care*, 14 : 1110-1111.
- Cooper B., Shah G.K., Grand M.G. et al. (2004). Visual outcomes and complications after multiple vitrectomies for diabetic vitreous hemorrhage. *Retina*, 24 : 19-22.
- Cruickshanks K.J., Ritter L.L., Klein R. et al. (1993). The association of microalbuminuria with diabetic retinopathy. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. *Ophthalmology*, 100 : 862-867.
- Cunningham E.T. Jr., Adamis A.P., Altaweel M. et al. (2005). A phase II randomized double-masked trial of pegaptanib, an anti-vascular endothelial growth factor aptamer, for diabetic macular edema. *Ophthalmology*, 112 : 1747-1757.
- Danser A.H., Derckx F.H., Admiraal P.J. et al. (1994). Angiotensin levels in the eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 35 : 1008-1018.
- Davis M.D. (1965). Vitreous contraction in proliferative diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol*, 74 : 741-751.
- Davis M.D., Fisher M.R., Gangnon R.E. et al. (1998). Risk factors for high-risk proliferative diabetic retinopathy and severe visual loss. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 18. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 39 : 233-252.
- Davidorf F.H., Mouser J.G. et Derick R.J. (2006). Rapid improvement of rubeosis iridis from a single bevacizumab (Avastin) injection. *Retina*, 26 : 354-356.
- Dawson D.W., Volpert O.V., Gillis P. et al. (1999). Pigment epithelium-derived factor : a potent inhibitor of angiogenesis. *Science*, 285 : 245-248.
- De Bustros S., Thompson J.T., Michels R.G. et al. (1987). Vitrectomy for progressive proliferative diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol*, 105 : 196-199.
- De Guillebon H., Pfister R., Govignon J. et al. (1971). Corneal temperature measurements during retinal photocoagulation. *Arch Ophthalmol*, 85 : 712-717.
- Delcourt C., Villatte-Cathelineau B., Vauzelle-Kervroedan F. et al. (1995). Visual impairment in type 2 diabetic patients. A multicentre study in France. CODIAB-INSERM-ZENECA Pharma Study Group. *Acta Ophthalmol Scand*, 73 : 293-298.
- Dev S., Pulido J.S., Tessler H.H. et al. (1999). Progression of diabetic retinopathy after endophthalmitis. *Ophthalmology*, 106 : 774-781.
- Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study Research group (1985a). Two-year course of visual acuity in severe proliferative diabetic retinopathy with conventional management. Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study report number 1. *Ophthalmology*, 92 : 492-502.
- Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study Research Group (1985b). Early vitrectomy for severe vitreous hemorrhage in diabetic retinopathy. Two-year results of a randomized trial. Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study report number 2. *Arch Ophthalmol*, 103 : 1644-1652.
- Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study Research Group (1988a). Early vitrectomy for severe proliferative diabetic retinopathy in eyes with useful vision. Results of a randomized trial. Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study report number 3. *Ophthalmology*, 95 : 1307-1320.
- Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study Research Group (1988b). Early vitrectomy for severe proliferative diabetic retinopathy in eyes with useful vision. Clinical application of results of a randomized trial. Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study report number 4. *Ophthalmology*, 95 : 1321-1334.
- Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study Research Group (1990). Early vitrectomy for severe vitreous hemorrhage in diabetic retinopathy. Four-year results of a randomized trial. Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study report number 5. *Arch Ophthalmol*, 108 : 958-964.
- Dibble C.M., Kochenour N.K., Worley R.J. et al. (1982). Effect of pregnancy on diabetic retinopathy. *Obstet Gynecol*, 59 : 699-704.
- Doft B.H. et Blankenship G.W. (1982). Single versus multiple treatment sessions of argon laser panretinal photocoagulation for proliferative diabetic retinopathy. *Ophthalmology*, 89 : 772-779.
- Doft B.H. et Blankenship G. (1984). Retinopathy risk factor regression after laser panretinal photocoagulation for proliferative diabetic retinopathy. *Ophthalmology*, 91 : 1453-1457.
- Dorman T.L., Carter R.D., Bron A.J. et al. (1982). Low density lipoprotein cholesterol : an association with the severity of diabetic retinopathy. *Diabetologia*, 22 : 167-170.
- Dowler J. J. et Hykin P.G. (2001). Cataract surgery in diabetes. *Curr Opin Ophthalmol*, 12 : 175-178.
- Dowler J.G., Hykin P.G., Lightman S.L. et al. (1995). Visual acuity following extracapsular cataract extraction in diabetes : a meta-analysis. *Eye*, 9 (Pt 3) : 313-317.
- Early Treatment Diabetic Retinopathy Study research group (1985). Photocoagulation for diabetic macular edema. ETDRS report number 1. *Arch Ophthalmol*, 103 : 1796-1806.
- Early Treatment Diabetic Retinopathy Study research group (1987a). Treatment techniques and clinical guidelines for photocoagulation of diabetic macular edema. ETDRS report number 2. *Ophthalmology*, 94 : 761-774.
- Early Treatment Diabetic Retinopathy Study research group (1987b). Techniques for scatter and local photocoagulation treatment of diabetic retinopathy. ETDRS report number 3. *Int Ophthalmol Clin*, 27 : 254-264.
- Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (1991a). Early Treatment Diabetic Retinopathy Study design and baseline patient characteristics. ETDRS report number 7. *Ophthalmology*, 98 : 741-756.
- Early Treatment Diabetic Retinopathy Study research group (1991b). Effects of aspirin treatment on diabetic retinopathy. ETDRS report number 8. *Ophthalmology*, 98 : 757-765.
- Early Treatment Diabetic Retinopathy Study research group (1991c). Early photocoagulation for diabetic retinopathy ETDRS report number 9. *Ophthalmology*, 98 : 766-785.
- Early Treatment Diabetic Retinopathy Study research group (1991d). Grading diabetic retinopathy from stereoscopic color fundus photographs - An extension of the modified Airlie House classification. ETDRS report number 10. *Ophthalmology*, 98 : 786-806.

- Early Treatment Diabetic Retinopathy Study research group (1991e). Fundus photographic risk factors for progression of diabetic retinopathy. ETDRS report number 12. *Ophthalmology*, 98 : 823-833.
- Ebeling P. et Koivisto V.A. (1997). Occurrence and interrelationships of complications in insulin-dependent diabetes in Finland. *Acta Diabetol*, 34 : 33-38.
- Edelman J.L., Lutz D. et Castro M.R. (2005). Corticosteroids inhibit VEGF-induced vascular leakage in a rabbit model of blood-retinal and blood-aqueous barrier breakdown. *Exp Eye Res*, 80 : 249-258.
- Ederer F. et Hiller R. (1975). Clinical trials, diabetic retinopathy and photocoagulation. A reanalysis of five studies. *Surv Ophthalmol*, 19 : 267-286.
- Ederer F., Hiller R. et Taylor H.R. (1981). Senile lens changes and diabetes in two population studies. *Am J Ophthalmol*, 91 : 381-395.
- Eichler W., Yafai Y., Keller T. et al. (2004). PEDF derived from glial Muller cells : a possible regulator of retinal angiogenesis. *Exp Cell Res*, 299 : 68-78.
- Elliott A. et Flanagan D. (1990). Macular detachment following laser treatment for proliferative diabetic retinopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 228 : 438-441.
- Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group (2002). Effect of intensive therapy on the microvascular complications of type 1 diabetes mellitus. *JAMA*, 287 : 2563-2569.
- Fanelli C.G., Pampanelli S., Porcellati F. et al. (2002). Administration of neutral protamine Hagedorn insulin at bedtime versus with dinner in type 1 diabetes mellitus to avoid nocturnal hypoglycemia and improve control. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med*, 136 : 504-514.
- Fanelli C.G., Porcellati F., Pampanelli S. et al. (2004). Insulin therapy and hypoglycaemia : the size of the problem. *Diabetes Metab Res Rev*, 20 Suppl 2 : S32-42.
- Faulborn J. et Bowald S. (1985). Microproliferations in proliferative diabetic retinopathy and their relationship to the vitreous : corresponding light and electron microscopic studies. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 223 : 130-138.
- Ferrari-Dileo G., Davis E.B. et Anderson D.R. (1987). Angiotensin binding sites in bovine and human retinal blood vessels. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 28 : 1747-1751.
- Ferrara N., Hillan K.J. et Novotny W. (2005). Bevacizumab (Avastin), a humanized anti-VEGF monoclonal antibody for cancer therapy. *Biochem Biophys Res Commun*, 333 : 328-335.
- Ferris F. (1996). Early photocoagulation in patients with either type I or type II diabetes. *Trans Am Ophthalmol Soc*, 94 : 505-537.
- Flaxel C.J., Larkin G.B., Broadway D.B. et al. (1997). Peripheral transscleral retinal diode laser for rubeosis iridis. *Retina*, 17 : 421-429.
- Foos R.Y., Kreiger A.E., Forsythe A.B. et Zakka K.A. (1980). Posterior vitreous detachment in diabetic subjects. *Ophthalmology*, 87 : 122-128.
- François J. et Cambié E. (1971). Retinal photocoagulation (xenon arc and lasers). *Ann Ophthalmol*, 3 : 1201-1208.
- Frank R.N. (1994). Vascular endothelial growth factor - Its role in retinal vascular proliferation. *N Engl J Med*, 331 : 1519-1520.
- Freyberger H., Schifferdecker E. et Schatz H. (1994). [Regression of hard exudates in diabetic background retinopathy in therapy with etofibrate antilipemic agent]. *Med Klin (Munich)*, 89 : 594-597, 633.
- Friberg T.R. (1990). Principles of photocoagulation using binocular indirect ophthalmoscope laser delivery system. *Int Ophthalmol Clin*, 30 : 89.
- Fuchsjäger-Mayrl G., Kautzky-Willer A., Kiss B. et al. (2002). Ocular hyperperfusion following onset of intensified insulin therapy is inversely correlated with plasma endothelin-1 in type I diabetes. *Diabetologia*, 45 : 883-889.
- Gabel V.P., Birngruber R., Gunther-Koszka H. et al. (1989). Nd:YAG laser photodisruption of hemorrhagic detachment of the internal limiting membrane. *Am J Ophthalmol*, 107 : 33-37.
- Gaede P., Vedel P., Larsen N. et al. (2003). Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 348 : 383-393.
- Gandorfer A., Messmer E.M., Ulbig M.W. et al. (2000). Resolution of diabetic macular edema after surgical removal of the posterior hyaloid and the inner limiting membrane. *Retina*, 20 : 126-133.
- Gass J., Norton E. (1996). Fluorescein studies of patients with macular edema and papilledema following cataract extraction. *Trans Am Ophthalmol Soc*, 64 : 232-249.
- Gastaud P., Schauer P., Rouhette H. et al. (2002). Indications de la chirurgie des maculopathies diabétiques. *J Fr Ophtalmol*, 25 : 166-177.
- Gaucher D., Sebah C., Erginay A. et al. (2008). Optical coherence tomography features during the evolution of serous retinal detachment in patients with diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol*, 145 : 289-296.
- Gaucher D., Tadayoni R., Erginay A. et al. (2005). Optical coherence tomography assessment of the vitreoretinal relationship in diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol*, 139 : 807-813.
- Gillies M.C., Sutter F.K., Simpson J.M. et al. (2006). Intravitreal triamcinolone for refractory diabetic macular edema : two-year results of a double-masked, placebo-controlled, randomized clinical trial. *Ophthalmology*, 113 : 1533-1538.
- Gillies M.C., Islam A., Zhu M. et al. (2007). Efficacy and safety of multiple intravitreal triamcinolone injections for refractory diabetic macular oedema. *Br J Ophthalmol*.
- Glaser B.M., Campochiaro P.A., Davis J.L. Jr. et al. (1987). Retinal pigment epithelial cells release inhibitors of neovascularization. *Ophthalmology*, 94 : 780-784.
- Gonvers M. (1990). Temporary silicone oil tamponade in the treatment of complicated diabetic retinal detachments. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 228 : 415-422.
- Gordon B., Chang S., Kavanagh M. et al. (1991). The effects of lipid lowering on diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol*, 112 : 385-391.
- Gottfredsdottir M.S., Stefansson E., Jonasson F. et al. (1993). Retinal vasoconstriction after laser treatment for diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol*, 115 : 64-67.
- Grant M.B., Mames R.N., Fitzgerald C. et al. (2000). The efficacy of octreotide in the therapy of severe nonproliferative and early proliferative diabetic retinopathy : a randomized controlled study. *Diabetes Care*, 23 : 504-509.
- Grisanti S., Biester S., Peters S. et al. (2006). Intracameral bevacizumab for iris rubeosis. *Am J Ophthalmol*, 142 : 158-160.
- Growth Hormone Antagonist for Proliferative Diabetic Retinopathy Study Group (2001). The effect of a growth hormone receptor antagonist drug on proliferative diabetic retinopathy. *Ophthalmology*, 108 : 2266-2272.
- Grunwald J.E., Riva C.E., Petrig B.L. et al. (1995). Strict control of glycaemia : effects on blood flow in the large retinal vessels and in the macular microcirculation. *Br J Ophthalmol*, 79 : 735-741.
- Gupta A., Gupta V., Thapar S. et al. (2004). Lipid-lowering drug atorvastatin as an adjunct in the management of diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol*, 137 : 675-682.
- Guyer D.R., D'Amico D.J. et Smith C.W. (1992). Subretinal fibrosis after laser photocoagulation for diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol*, 113 : 652-656.
- Habib M.S., Cannon P.S. et Steel D.H. (2005). The combination of intravitreal triamcinolone and phacoemulsification surgery in patients with diabetic foveal edema and cataract. *BMC Ophthalmol*, 5 : 15.
- Hajji Z., Rouillot J.-S., Roth P. et al. (2003). L'endophotocoagulation per-opératoire et/ou la photocoagulation post-opératoire doivent-elles être systématiques en association à la vitrectomie dans la vitréorétinopathie diabétique proliférante ? *J Fr Ophtalmol*, 26 : 47-53.
- Halperin L.S., Olk R.J., Soubrane G. et al. (1990). Safety of fluorescein angiography during pregnancy. *Am J Ophthalmol*, 109 : 563-566.
- Han D.P., Lewis H., Lambrou F.H. Jr. et al. (1989). Mechanisms of intraocular pressure elevation after pars plana vitrectomy. *Ophthalmology*, 96 : 1357-1362.
- Han D.P., Mieler W.F. et Burton T.C. (1992). Submacular fibrosis after photocoagulation for diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol*, 113 : 513-521.
- Han D.P., Murphy M.L. et Mieler W.F. (1994). A modified en bloc excision technique during vitrectomy for diabetic traction retinal detachment. Results and complications. *Ophthalmology*, 101 : 803-808.
- Hansen-Smith F., Greene A.S., Cowley A.W. Jr. et al. (1990). Structural changes during microvascular rarefaction in chronic hypertension. *Hypertension*, 15 : 922-928.
- Harbour J.W., Smiddy W.E., Flynn H.W., Jr. et al. (1996). Vitrectomy for diabetic macular edema associated with a thickened and taut posterior hyaloid membrane. *Am J Ophthalmol*, 121 : 405-413.
- Haritoglou C., Kook D., Neubauer A. et al. (2006). Intravitreal bevacizumab (Avastin) therapy for persistent diffuse diabetic macular edema. *Retina*, 26 : 999-1005.
- Hee M.R., Puliafito C.A., Duker J.S. et al. (1998). Topography of diabetic macular edema with optical coherence tomography. *Ophthalmology*, 105 : 360-370.
- Heimann K., Dahl B., Dimopoulos S. et al. (1989). Pars plana vitrectomy and silicone oil injection in proliferative diabetic retinopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 27 : 152-156.
- Hellstedt T., Kaaja R., Teramo K. et al. (1997). The effect of pregnancy on mild diabetic retinopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 235 : 437-441.
- Hemachandra A., Ellis D., Lloyd C.E. et al. (1995). The influence of pregnancy on IDDM complications. *Diabetes Care*, 18 : 950-954.
- Henricsson M., Tyrberg M., Heijl A. et al. (1996). Incidence of blindness and visual impairment in diabetic patients participating in an ophthalmological control and screening programme. *Acta Ophthalmol Scand*, 74 : 533-538.
- Henricsson M., Nilsson A., Janzon L. et al. (1997). The effect of glycaemic control and the introduction of insulin therapy on retinopathy in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabet Med*, 14 : 123-131.
- Henricsson M., Nystrom L., Blohme G. et al. (2003). The incidence of retinopathy 10 years after diagnosis in young adult people with diabetes : results from the nationwide population-based Diabetes Incidence Study in Sweden (DISS). *Diabetes Care*, 26 : 349-354.
- Hershberger V.S., Augsburger J.J., Hutchins R.K. et al. (2004). Fibrovascular ingrowth at sclerotomy sites in vitrectomized diabetic eyes with recurrent vitreous hemorrhage : ultrasound biomicroscopy findings. *Ophthalmology*, 111 : 1215-1221.
- Hikichi T., Fujio N., Akiba J. J. et al. (1997). Association between the short-term natural history of diabetic macular edema and the vitreomacular relationship in type II diabetes mellitus. *Ophthalmology*, 104 : 473-478.
- Hirata A., Takano A., Inomata Y. et al. (2007). Plasmin-assisted vitrectomy for management of proliferative membrane in proliferative diabetic retinopathy : a pilot study. *Retina*, 27 : 1074-1078.
- Hirst L.W., Robin A.L., Sherman S. et al. (1982). Corneal endothelial changes after argon-laser iridotomy and panretinal photocoagulation. *Am J Ophthalmol*, 93 : 473-481.
- Ho T., Smiddy W.E. et Flynn H.W., Jr. (1992). Vitrectomy in the management of diabetic eye disease. *Surv Ophthalmol*, 37 : 190-202.
- Hopp H., Vollert W., Ebert A. et al. (1995). [Diabetic retinopathy and nephropathy -- Complications in pregnancy and labor]. *Geburtshilfe Frauenheilkd*, 55 : 275-279.
- Horvat M., Maclean H., Goldberg L. et al. (1980). Diabetic retinopathy in pregnancy : a 12-year prospective survey. *Br J Ophthalmol*, 64 : 398-403.

- Hovind P., Tarnow L., Rossing K. *et al.* (2003). Decreasing incidence of severe diabetic microangiopathy in type 1 diabetes. *Diabetes Care*, 26 : 1258-1264.
- Huamonte F.U., Peyman G.A. et Locketo A. (1976). Immediate fundus complications after retinal scatter photocoagulation. I. Clinical picture and pathogenesis. *Ophthalmic Surg*, 7 : 88-99.
- Hutchinson A., McIntosh A., Peters J. J. *et al.* (2000). Effectiveness of screening and monitoring tests for diabetic retinopathy – A systematic review. *Diabet Med*, 17 : 495-506.
- Hykin P.G., Gregson R.M., Stevens J.D. *et al.* (1993). Extracapsular cataract extraction in proliferative diabetic retinopathy. *Ophthalmology*, 100 : 394-399.
- Hypertension in Diabetes Study* (HDS) (1993). I. Prevalence of hypertension in newly presenting type 2 diabetic patients and the association with risk factors for cardiovascular and diabetic complications. *J Hypertens*, 11 : 309-317.
- Ikeda T., Sato K., Katano T. *et al.* (1999). Vitrectomy for cystoid macular oedema with attached posterior hyaloid membrane in patients with diabetes. *Br J Ophthalmol*, 83 : 12-14.
- Ikeda T., Sato K., Katano T. *et al.* (2000). Improved visual acuity following pars plana vitrectomy for diabetic cystoid macular edema and detached posterior hyaloid. *Retina*, 20 : 220-222.
- Ionides A., Dowler J.G., Hykin P.G. *et al.* (1994). Posterior capsule opacification following diabetic extracapsular cataract extraction. *Eye*, 8 (Pt 5) : 535-537.
- Irfan S., Arain T.M., Shaukat A. *et al.* (2004). Effect of pregnancy on diabetic nephropathy and retinopathy. *J Coll Physicians Surg Pak*, 14 : 75-78.
- Jacobson D.R., Murphy R.P. et Rosenthal A.R. (1979). The treatment of angle neovascularization with panretinal photocoagulation. *Ophthalmology*, 86 : 1270-1277.
- Jaffe G.J. et Burton T.C. (1988). Progression of nonproliferative diabetic retinopathy following cataract extraction. *Arch Ophthalmol*, 106 : 745-749.
- Jaffe G.J., Burton T.C., Kuhn E. *et al.* (1992). Progression of nonproliferative diabetic retinopathy and visual outcome after extracapsular cataract extraction and intraocular lens implantation. *Am J Ophthalmol*, 114 : 448-456.
- Jain I.S., Luthra C.L. et Das T. (1967). Diabetic retinopathy and its relation to errors of refraction. *Arch Ophthalmol*, 77 : 59-60.
- Jalkh A., Takahashi M., Topilow H.W., Trempe C.L. et McMeel J.W. (1982). Prognostic value of vitreous findings in diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol*, 100 : 432-434.
- Jonas J.B., Martus P., Degenring R.F. *et al.* (2005). Predictive factors for visual acuity after intravitreal triamcinolone treatment for diabetic macular edema. *Arch Ophthalmol*, 123 : 1338-1343.
- Jonas J.B., Kamppeper B.A., Harder B. *et al.* (2006a). Intravitreal triamcinolone acetonide for diabetic macular edema : a prospective, randomized study. *J Ocul Pharmacol Ther*, 22 : 200-207.
- Jonas J.B., Kreissig I., Spandau U.H. *et al.* (2006b). Infectious and noninfectious endophthalmitis after intravitreal high-dosage triamcinolone acetonide. *Am J Ophthalmol*, 141 : 579-580.
- Jonas J.B., Spandau U.H., Kamppeper B.A. *et al.* (2006c). Repeated intravitreal high-dosage injections of triamcinolone acetonide for diffuse diabetic macular edema. *Ophthalmology*, 113 : 800-804.
- Jorge R., Costa R.A., Calucci D. *et al.* (2006). Intravitreal bevacizumab (Avastin) for persistent new vessels in diabetic retinopathy (IBEPE study). *Retina*, 26 : 1006-1013.
- Jori G. et Reddi E. (1993). The role of lipoproteins in the delivery of tumour-targeting photosensitizers. *Int J Biochem*, 25 : 1369-1375.
- Joussen A.M., Murata T., Tsujikawa A. *et al.* (2001). Leukocyte-mediated endothelial cell injury and death in the diabetic retina. *Am J Pathol*, 158 : 147-152.
- Kaaja R., Sjoberg L., Hellsted T. *et al.* (1996). Long-term effects of pregnancy on diabetic complications. *Diabet Med*, 13 : 165-169.
- Kahn H.A. et Hiller R. (1974). Blindness caused by diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol*, 78 : 58-67.
- Kaiser P.K., Riemann C.D., Sears J.E. *et al.* (2001). Macular traction detachment and diabetic macular edema associated with posterior hyaloidal traction. *Am J Ophthalmol*, 131 : 44-49.
- Kaiser R.S., Maguire M.G., Grunwald J.E. *et al.* (2000). One-year outcomes of panretinal photocoagulation in proliferative diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol*, 129 : 178-185.
- Kang S.W., Sa H.S., Cho H.Y. *et al.* (2006). Macular grid photocoagulation after intravitreal triamcinolone acetonide for diffuse diabetic macular edema. *Arch Ophthalmol*, 124 : 653-658.
- Kaufman S.C., Ferris F.L. 3rd et Swartz M. (1987). Intraocular pressure following panretinal photocoagulation for diabetic retinopathy. Diabetic Retinopathy Report number. 11. *Arch Ophthalmol*, 105 : 807-809.
- Kaufman S.C., Ferris F.L. 3rd, Seigel D.G. *et al.* (1989). Factors associated with visual outcome after photocoagulation for diabetic retinopathy. Diabetic Retinopathy Study Report number 13. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 30 : 23-28.
- Kempner J.H., O'Colmain B.J., Leske M.C. *et al.* (2004). The prevalence of diabetic retinopathy among adults in the United States. *Arch Ophthalmol*, 122 : 552-563.
- Kimble J.A., Brandt B.M. et McGwin G. Jr. (2005). Clinical examination accurately locates capillary nonperfusion in diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol*, 139 : 555-557.
- Kirkegaard C., Norgaard K., Snorgaard O. *et al.* (1990). Effect of one year continuous subcutaneous infusion of a somatostatin analogue, octreotide, on early retinopathy, metabolic control and thyroid function in type I (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Acta Endocrinol (Copenh)*, 122 : 766-772.
- Klein B.E. et Klein R. (1984). Gravity and diabetic retinopathy. *Am J Epidemiol*, 119 : 564-569.
- Klein B.E., Moss S.E. et Klein R. (1990). Effect of pregnancy on progression of diabetic retinopathy. *Diabetes Care*, 13 : 34-40.
- Klein B.E., Moss S.E., Klein R. *et al.* (1991). The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. XIII. Relationship of serum cholesterol to retinopathy and hard exudate. *Ophthalmology*, 98 : 1261-1265.
- Klein R., Klein B.E. et Moss S.E. (1984a). Visual impairment in diabetes. *Ophthalmology*, 91 : 1-9.
- Klein R., Klein B.E., Moss S.E. *et al.* (1984b). The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. II. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is less than 30 years. *Arch Ophthalmol*, 102 : 520-526.
- Klein R., Klein B.E., Moss S.E. *et al.* (1984c). The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. III. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is 30 or more years. *Arch Ophthalmol*, 102 : 527-532.
- Klein R., Klein B.E., Moss S.E. *et al.* (1984d). The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. IV. Diabetic macular edema. *Ophthalmology*, 91 : 1464-1474.
- Klein R., Klein B.E., Moss S.E. *et al.* (1989a). The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. IX. Four-year incidence and progression of diabetic retinopathy when age at diagnosis is less than 30 years. *Arch Ophthalmol*, 107 : 237-243.
- Klein R., Klein B.E., Moss S.E. *et al.* (1989b). The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. X. Four-year incidence and progression of diabetic retinopathy when age at diagnosis is 30 years or more. *Arch Ophthalmol*, 107 : 244-249.
- Klein R., Moss S.E., Klein B.E. *et al.* (1989c). The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. XI. The incidence of macular edema. *Ophthalmology*, 96 : 1501-1510.
- Klein R., Klein B.E., Moss S.E. *et al.* (1992). The Beaver Dam Eye Study. Retinopathy in adults with newly discovered and previously diagnosed diabetes mellitus. *Ophthalmology*, 99 : 58-62.
- Klein R., Klein B.E., Moss S.E. *et al.* (1994). The Wisconsin Epidemiologic Study of diabetic retinopathy. XIV. Ten-year incidence and progression of diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol*, 112 : 1217-1228.
- Klein R., Klein B.E., Moss S.E. *et al.* (1995). The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. XV. The long-term incidence of macular edema. *Ophthalmology*, 102 : 7-16.
- Kohner E.M., Aldington S.J., Stratton I.M. *et al.* (1998). United Kingdom Prospective Diabetes Study, 30. Diabetic retinopathy at diagnosis of non-insulin-dependent diabetes mellitus and associated risk factors. *Arch Ophthalmol*, 116 : 297-303.
- Krepler K., Biowski R., Schrey S. *et al.* (2002). Cataract surgery in patients with diabetic retinopathy : visual outcome, progression of diabetic retinopathy, and incidence of diabetic macular oedema. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 240 : 735-738.
- Krolewski A.S., Canessa M., Warram J.H. *et al.* (1988). Predisposition to hypertension and susceptibility to renal disease in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*, 318 : 140-145.
- Kroll P., Wiegand W. et Schmidt J. J. (1999). Vitreopapillary traction in proliferative diabetic vitreoretinopathy. *Br J Ophthalmol*, 83 : 261-264.
- Krzystolik M.G., Strauber S.F., Aiello L.P. *et al.* (2007). Reproducibility of macular thickness and volume using Zeiss optical coherence tomography in patients with diabetic macular edema. *Ophthalmology*, 114 : 1520-1525.
- Kuppermann B.D., Blumenkranz M.S., Haller J.A. *et al.* (2007). Randomized controlled study of an intravitreal dexamethasone drug delivery system in patients with persistent macular edema. *Arch Ophthalmol*, 125 : 309-317.
- Kyto J.P., Angerman S., Lumiste E. *et al.* (2005). Intravitreal triamcinolone acetonide as an adjuvant therapy to panretinal photocoagulation for proliferative retinopathy with high risk characteristics in type 1 diabetes : case report with 22 weeks follow-up. *Acta Ophthalmol Scand*, 83 : 605-608.
- L'Esperance F.-A. Jr. (1969). The ocular histopathologic effect of krypton and argon laser radiation. *Am J Ophthalmol*, 68 : 263-273.
- La Heij E.C., Dieudonne S.C., Mooy C.M. *et al.* (2005). Immunohistochemical analysis of the internal limiting membrane peeled with intracyanine green. *Am J Ophthalmol*, 140 : 1123-1125.
- Lam D.S., Chan C.K., Mohamed S. *et al.* (2005). Phacoemulsification with intravitreal triamcinolone in patients with cataract and coexisting diabetic macular oedema : a 6-month prospective pilot study. *Eye*, 19 : 885-890.
- Lam D.S., Chan C.K., Mohamed S. *et al.* (2007a). Intravitreal triamcinolone plus sequential grid laser versus triamcinolone or laser alone for treating diabetic macular edema six-month outcomes. *Ophthalmology*.
- Lam D.S., Chan C.K., Mohamed S. *et al.* (2007b). A prospective randomised trial of different doses of intravitreal triamcinolone for diabetic macular oedema. *Br J Ophthalmol*, 91 : 199-203.
- Lamoreaux W.J., Fitzgerald M.E., Reiner A. *et al.* (1998). Vascular endothelial growth factor increases release of gelatinase A and decreases release of tissue inhibitor of metalloproteinases by microvascular endothelial cells in vitro. *Microvasc Res*, 55 : 29-42.
- Langeler E.G., Snelting-Havinga I. et Van Hinsbergh V.W. (1989). Passage of low density lipoproteins through monolayers of human arterial endothelial cells. Effects of vasoactive substances in an in vitro model. *Arteriosclerosis*, 9 : 550-559.
- Larsen M., Colmorn L.B., Bonnelycke M. *et al.* (2005). Retinal artery and vein diameters during pregnancy in diabetic women. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 46 : 709-713.

- Larsson L.I. et Nuija E. (2001). Increased permeability of the blood-aqueous barrier after panretinal photocoagulation for proliferative diabetic retinopathy. *Acta Ophthalmol Scand*, 79 : 414-416.
- Laursen M.L., Moeller F., Sander B. et al. (2004). Subthreshold micropulse diode laser treatment in diabetic macular oedema. *Br J Ophthalmol*, 88 : 1173-1179.
- Le Mer Y., Des Beauvais T., Raynaud J.-F. et al. (1996). La prolifération fibrovasculaire antérieure : Une complication rare de la vitrectomie pour rétinopathie diabétique proliférante. *J Fr Ophthalmol*, 19 : 369-373.
- Lecleire-Collet A., Erginay A., Angioi-Duprez K. et al. (2007). Classification simplifiée de la rétinopathie diabétique adaptée au dépistage par photographies du fond d'œil. *J Fr Ophthalmol*, 30 : 674-687.
- Lee C.M. et Olk R.J. (1991). Modified grid laser photocoagulation for diffuse diabetic macular edema. Long-term visual results. *Ophthalmology*, 98 : 1594-1602.
- Leske M.C., Wu S.Y., Hennis A. et al. (2005). Hyperglycemia, blood pressure, and the 9-year incidence of diabetic retinopathy : the Barbados Eye Studies. *Ophthalmology*, 112 : 799-805.
- Lewis H., Schachat A.P., Haimann M.H. et al. (1990). Choroidal neovascularization after laser photocoagulation for diabetic macular edema. *Ophthalmology*, 97 : 503-510 ; discussion 510-501.
- Lewis H., Abrams G.W., Blumenkranz M.S. et al. (1992). Vitrectomy for diabetic macular traction and edema associated with posterior hyaloidal traction. *Ophthalmology*, 99 : 753-759.
- Li W., Liu X., Yanoff M. et al. (1996). Cultured retinal capillary pericytes die by apoptosis after an abrupt fluctuation from high to low glucose levels : a comparative study with retinal capillary endothelial cells. *Diabetologia*, 39 : 537-547.
- Liggett P.E., Lean J.S., Barlow W.E. et al. (1987). Intraoperative argon endophotocoagulation for recurrent vitreous hemorrhage after vitrectomy for diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol*, 103 : 146-149.
- Lloyd M.A., Heur D.K., Baerveldt G. et al. (1991). Combined Molteno implantation and pars plana vitrectomy for neovascular glaucomas. *Ophthalmology*, 98 : 1401-1405.
- Lobes L.A. Jr. et Bourgon P. (1985). Pupillary abnormalities induced by argon laser photocoagulation. *Ophthalmology*, 92 : 234-236.
- Loukovaara S., Immonen I., Koistinen R. et al. (2004). Angiopoietic factors and retinopathy in pregnancies complicated with type 1 diabetes. *Diabet Med*, 21 : 697-704.
- Loukovaara S., Immonen I., Koistinen R. et al. (2005a). Inflammatory markers and retinopathy in pregnancies complicated with type I diabetes. *Eye*, 19 : 422-430.
- Loukovaara S., Immonen I.J., Yandle T.G. et al. (2005b). Vasoactive mediators and retinopathy during type 1 diabetic pregnancy. *Acta Ophthalmol Scand*, 83 : 57-62.
- Lovestam-Adrian M., Agardh C.D., Torffvit O. et al. (2003). Type 1 diabetes patients with severe non-proliferative retinopathy may benefit from panretinal photocoagulation. *Acta Ophthalmol Scand*, 81 : 221-225.
- Lundquist O. et Osterlin S. (1994). Glucose concentration in the vitreous of nondiabetic and diabetic human eyes. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 32 : 71-74.
- Luttrull J.K., Musch D.C. et Mainster M.A. (2005). Subthreshold diode micropulse photocoagulation for the treatment of clinically significant diabetic macular oedema. *Br J Ophthalmol*, 89 : 74-80.
- Machemer R., Buettner H., Norton E.W. et al. (1971). Vitrectomy : a pars plana approach. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol*, 75 : 813-820.
- Maeshima K., Utsugi-Sutoh N., Otani T. et al. (2004). Progressive enlargement of scattered photocoagulation scars in diabetic retinopathy. *Retina*, 24 : 507-511.
- Mallet B., Vialettes B., Haroche S. et al. (1992). Stabilization of severe proliferative diabetic retinopathy by long-term treatment with SMS 201-995. *Diabetes Metab*, 18 : 438-444.
- Martidis A., Duker J.S., Greenberg P.B. et al. (2002). Intravitreal triamcinolone for refractory diabetic macular edema. *Ophthalmology*, 109 : 920-927.
- Mason J.O., 3rd, Nixon P.A. et White M.F. (2006). Intravitreal injection of bevacizumab (Avastin) as adjunctive treatment of proliferative diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol*, 142 : 685-688.
- Massin-Korobelnik P., Gaudric A. et Coscas G. (1994). Spontaneous evolution and photocoagulation of diabetic cystoid macular edema. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 32 : 279-289.
- Massin P., Angioi-Duprez K., Bacin F. et al. (1996). Dépistage, surveillance et traitement de la rétinopathie diabétique. Recommandations de l'ALFEDIAM. *Diabetes Metab*, 22 : 203-209.
- Massin P., Haouchine B. et Gaudric A. (2001a). Macular traction detachment and diabetic edema associated with posterior hyaloidal traction. *Am J Ophthalmol*, 132 : 599-600.
- Massin P., Vicaut E., Haouchine B. et al. (2001b). Reproducibility of retinal mapping using optical coherence tomography. *Arch Ophthalmol*, 119 : 1135-1142.
- Massin P. et Marre M. (2002). Place de la photographie du fond d'oeil pour le dépistage de la rétinopathie diabétique. *Diabetes Metab*, 28 : 151-155.
- Massin P., Duguid G., Erginay A. et al. (2003a). Optical coherence tomography for evaluating diabetic macular edema before and after vitrectomy. *Am J Ophthalmol*, 135 : 169-177.
- Massin P., Erginay A., Ben Mehdi A. et al. (2003b). Evaluation of a new non-mydiatic digital camera for detection of diabetic retinopathy. *Diabet Med*, 20 : 635-641.
- Massin P. et Erginay A. (2003c). Vitré et diabète. In : *Pathologie du vitré* (Rapport de la Société Française d'Ophthalmologie). Masson, Paris : 297-313.
- Massin P., Audren F., Haouchine B. et al. (2004). Intravitreal triamcinolone acetate for diabetic diffuse macular edema : preliminary results of a prospective controlled trial. *Ophthalmology*, 111 : 218-224.
- Massin P., Girach A., Erginay A. et al. (2006). Optical coherence tomography : a key to the future management of patients with diabetic macular oedema. *Acta Ophthalmol Scand*, 84 : 466-474.
- Mathis A., Pagot V. et Maleceze F. (1993). Hémorragies intra-vitréennes : attitudes thérapeutiques, vitrectomie. *Diabète Metab*, 19 : 436-440.
- Matthews D.R., Stratton I.M., Aldington S.J. et al. (2004). Risks of progression of retinopathy and vision loss related to tight blood pressure control in type 2 diabetes mellitus : UKPDS 69. *Arch Ophthalmol*, 122 : 1631-1640.
- McCanna R., Chandra S.R., Stevens T.S. et al. (1982). Argon laser-induced cataract as a complication of retinal photocoagulation. *Arch Ophthalmol*, 100 : 1071-1073.
- McDonald H.R. et Schatz H. (1985). Visual loss following panretinal photocoagulation for proliferative diabetic retinopathy. *Ophthalmology*, 92 : 388-393.
- McLeod D. (1999). Diabetic tractional papillopathy : a new (and true) nosological entity? *Br J Ophthalmol*, 83 : 257-258.
- McLeod D. (2000). Entry site neovascularisation after diabetic vitrectomy. *Br J Ophthalmol*, 84 : 810-811.
- Menchini U., Bandello F., Brancato R. et al. (1993). Cystoid macular oedema after extracapsular cataract extraction and intraocular lens implantation in diabetic patients without retinopathy. *Br J Ophthalmol*, 77 : 208-211.
- Mensher J.H. (1977). Anterior chamber depth alteration after retinal photocoagulation. *Arch Ophthalmol*, 95 : 113-116.
- Meyer-Schwickerath G. (1954). [Light coagulation ; a method for treatment and prevention of the retinal detachment.]. *Albrecht Von Graefes Arch Ophthalmol*, 156 : 2-34.
- Meyer-Schwickerath G., Drance S.M. (1960). *Light coagulation*. C.V. Mosby, St. Louis.
- Meyers S.M. (1980). Macular edema after scatter laser photocoagulation for proliferative diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol*, 90 : 210-216.
- Michels R.G., Rice T.A. et Rice E.F. (1983). Vitrectomy for diabetic vitreous hemorrhage. *Am J Ophthalmol*, 95 : 12-21.
- Microalbuminuria Collaborative Study Group U.K. (1995). Intensive therapy and progression to clinical albuminuria in patients with insulin dependent diabetes mellitus and microalbuminuria. *BMJ*, 311 : 973-977.
- Miljanovic B., Glynn R.J., Nathan D.M. et al. (2004). A prospective study of serum lipids and risk of diabetic macular edema in type 1 diabetes. *Diabetes*, 53 : 2883-2892.
- Miller J.W., Adams A.P., Shima D.T. et al. (1994). Vascular endothelial growth factor/vascular permeability factor is temporally and spatially correlated with ocular angiogenesis in a primate model. *Am J Pathol*, 145 : 574-584.
- Misra A., Vikram N.K. et Kumar A. (2004). Diabetic maculopathy and lipid-lowering therapy. *Eye*, 18 : 107-108.
- Mitchell P., Smith W., Wang J.J. et al. (1998). Prevalence of diabetic retinopathy in an older community. The Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology*, 105 : 406-411.
- Mittra R.A., Borrillo J.L., Dev S. et al. (2000). Retinopathy progression and visual outcomes after phacoemulsification in patients with diabetes mellitus. *Arch Ophthalmol*, 118 : 912-917.
- Mohamed Q., Gillies M.C., Wong T.Y. (2007). Management of diabetic retinopathy : a systematic review. *JAMA*, 298 : 902-16.
- Molnar I., Poitry S., Tsacopoulos M. et al. (1985). Effect of laser photocoagulation on oxygenation of the retina in miniature pigs. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 26 : 1410-1414.
- Moravski C.J., Kelly D.J., Cooper M.E. et al. (2000). Retinal neovascularization is prevented by blockade of the renin-angiotensin system. *Hypertension*, 36 : 1099-1104.
- Moriarty A.P., Spalton D.J., Shilling J.S. et al. (1996). Breakdown of the blood-aqueous barrier after argon laser panretinal photocoagulation for proliferative diabetic retinopathy. *Ophthalmology*, 103 : 833-838.
- Morse L.S., Chapman C.B., Elliott D. et al. (1997). Subretinal hemorrhages in proliferative diabetic retinopathy. *Retina*, 17 : 87-93.
- Moss S.E., Klein R. et Klein B.E. (1988). The incidence of vision loss in a diabetic population. *Ophthalmology*, 95 : 1340-1348.
- Moss S.E., Klein R. et Klein B.E. (1994). Ten-year incidence of visual loss in a diabetic population. *Ophthalmology*, 101 : 1061-1070.
- Moss S.E., Klein R. et Klein B.E. (1998). The 14-year incidence of visual loss in a diabetic population. *Ophthalmology*, 105 : 998-1003.
- Movaffagh A., Chamot S.R., Dosso A. et al. (2002). Effect of isometric exercise on choroidal blood flow in type I diabetic patients. *Klin Monatsbl Augenheilkd*, 219 : 299-301.
- Nasrallah F.P., Jalkh A.E., Van Coppenolle F. et al. (1988). The role of the vitreous in diabetic macular edema. *Ophthalmology*, 95 : 1335-1339.
- Ng E.W., Shima D.T., Calias P. et al. (2006). Pegaptanib, a targeted anti-VEGF aptamer for ocular vascular disease. *Nat Rev Drug Discov*, 5 : 123-132.
- Novak M.A., Rice T.A., Michels R.G. et al. (1984). Vitreous hemorrhage after vitrectomy for diabetic retinopathy. *Ophthalmology*, 91 : 1485-1489.
- O'Hanley G.P. et Canny C.L. (1985). Diabetic dense premacular hemorrhage. A possible indication for prompt vitrectomy. *Ophthalmology*, 92 : 507-511.
- Okun E. et Collins E.M. (1962). Histopathology of experimental photocoagulation in the dog eye. I. Graded lesions, vitreous effect and complications. *Am J Ophthalmol*, 54 : 3-16.
- Okun E., Johnston G.P., Boniuk I. et al. (1984). Xenon arc photocoagulation of proliferative diabetic retinopathy. A review of 2 688 consecutive eyes in

- the format of the Diabetic Retinopathy Study. *Ophthalmology*, 91 : 1458-1463.
- Olk R.J. (1986). Modified grid argon (blue-green) laser photocoagulation for diffuse diabetic macular edema. *Ophthalmology*, 93 : 938-950.
- Olk R.J. (1990). Argon green (514 nm) versus krypton red (647 nm) modified grid laser photocoagulation for diffuse diabetic macular edema. *Ophthalmology*, 97 : 1101-1112; discussion 1112-1103.
- Olk R.J. et Akduman L. (2001). Minimal intensity diode laser (810 nanometer) photocoagulation (MIP) for diffuse diabetic macular edema (DDME). *Semin Ophthalmol*, 16 : 25-30.
- Oshima Y., Sakaguchi H., Gomi F. et al. (2006). Regression of iris neovascularization after intravitreal injection of bevacizumab in patients with proliferative diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol*, 142 : 155-158.
- Otani T. et Kishi S. (2000). Tomographic assessment of vitreous surgery for diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol*, 129 : 487-494.
- Ottlecz A. et Bensaoula T. (1996). Captopril ameliorates the decreased Na⁺/K⁺-ATPase activity in the retina of streptozotocin-induced diabetic rats. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 37 : 1633-1641.
- Ottlecz A., Bensaoula T., Eichberg J. J. et al. (1996). Angiotensin-converting enzyme activity in retinas of streptozotocin-induced and Zucker diabetic rats. The effect of angiotensin II on Na⁺/K⁺-ATPase activity. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 37 : 2157-2164.
- Packer A.J. (1987). Vitrectomy for progressive macular traction associated with proliferative diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol*, 105 : 1679-1682.
- Pardos G.J. et Krachmer J.H. (1981). Photocoagulation. Its effect on the corneal endothelial cell density of diabetics. *Arch Ophthalmol*, 99 : 84-86.
- Parving H.H. (1991). Impact of blood pressure and antihypertensive treatment on incipient and overt nephropathy, retinopathy, and endothelial permeability in diabetes mellitus. *Diabetes Care*, 14 : 260-269.
- Patel J.L., Hykin P.G., Schadt M. et al. (2006). Diabetic macular oedema : pilot randomised trial of pars plana vitrectomy vs macular argon photocoagulation. *Eye*, 20 : 873-881.
- Pavan P.R., Folk J.C., Weingeist T.A. et al. (1983). Diabetic rubeosis and panretinal photocoagulation. *Arch Ophthalmol*, 101 : 882-884.
- Pearson A.R., Tanner V., Keightley S.J. et al. (1998). What effect does laser photocoagulation have on driving visual fields in diabetics? *Eye*, 12 (Pt 1) : 64-68.
- Pender P.M., Benson W.E., Compton H. et al. (1981). The effects of panretinal photocoagulation on dark adaptation in diabetics with proliferative retinopathy. *Ophthalmology*, 88 : 635-638.
- Pendergast S.D., Hassan T.S., Williams G.A. et al. (2000). Vitrectomy for diffuse diabetic macular edema associated with a taut premacular posterior hyaloid. *Am J Ophthalmol*, 130 : 178-186.
- Peyman G.A. et Bok D. (1972). Peroxidase diffusion in the normal and laser-coagulated primate retina. *Invest Ophthalmol*, 11 : 35-45.
- Phelps R.L., Sakol P., Metzger B.E. et al. (1986). Changes in diabetic retinopathy during pregnancy. Correlations with regulation of hyperglycemia. *Arch Ophthalmol*, 104 : 1806-1810.
- Phillips W.B. 2nd et Tasman W.S. (1994). Postoperative endophthalmitis in association with diabetes mellitus. *Ophthalmology*, 101 : 508-518.
- PKC-DMES Study Group (2007). Effect of ruboxistaurin in patients with diabetic macular edema : thirty-month results of the randomized PKC-DMES clinical trial. *Arch Ophthalmol*, 125 : 318-324.
- Polito A., Del Borrello M., Isola M. et al. (2005). Repeatability and reproducibility of fast macular thickness mapping with stratus optical coherence tomography. *Arch Ophthalmol*, 123 : 1330-1337.
- Pollack A., Dotan S. et Oliver M. (1991a). Progression of diabetic retinopathy after cataract extraction. *Br J Ophthalmol*, 75 : 547-551.
- Pollack A., Dotan S. et Oliver M. (1991b). Course of diabetic retinopathy following cataract surgery. *Br J Ophthalmol*, 75 : 2-8.
- Pollack A., Leiba H., Bukelman A. et al. (1992). Cystoid macular oedema following cataract extraction in patients with diabetes. *Br J Ophthalmol*, 76 : 221-224.
- Porta M., Tomalino M.G., Santoro F. et al. (1995). Diabetic retinopathy as a cause of blindness in the province of Turin, north-west Italy, in 1967-1991. *Diabet Med*, 12 : 355-361.
- Porta M., Sjoelie A.K., Chaturvedi N. et al. (2001). Risk factors for progression to proliferative diabetic retinopathy in the EURODIAB Prospective Complications Study. *Diabetologia*, 44 : 2203-2209.
- Poulaki V., Qin W., Joussen A.M. et al. (2002). Acute intensive insulin therapy exacerbates diabetic blood-retinal barrier breakdown via hypoxia-inducible factor-1alpha and VEGF. *J Clin Invest*, 109 : 805-815.
- Pournaras C.J., Tsacopoulos M., Strommer K. et al. (1990). Scatter photocoagulation restores tissue hypoxia in experimental vasoproliferative microangiopathy in miniature pigs. *Ophthalmology*, 97 : 1329-1333.
- Powell J.O., Bresnick G.H., Yanoff M. et al. (1971). Ocular effects of argon laser radiation. II. Histopathology of chorioretinal lesions. *Am J Ophthalmol*, 71 : 1267-1276.
- Puthalath S., Chirayath A., Shermila M.V. et al. (2003). Frequency-doubled Nd:YAG laser treatment for premacular hemorrhage. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging*, 34 : 284-290.
- Ramsay R.C., Knobloch W.H. et Cantrill H.L. (1986). Timing of vitrectomy for active proliferative diabetic retinopathy. *Ophthalmology*, 93 : 283-289.
- Rand L.L., Prud'homme G.J., Ederer F. et al. (1985). Factors influencing the development of visual loss in advanced diabetic retinopathy. Diabetic Retinopathy Study (DRS) report number 10. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 26 : 983-991.
- Rangaswamy S., Penn M.S., Saidel G.M. et al. (1997). Exogenous oxidized low-density lipoprotein injures and alters the barrier function of endothelium in rats in vivo. *Circ Res*, 80 : 37-44.
- Rassam S.M., Patel V. et Kohner E.M. (1995). The effect of experimental hypertension on retinal vascular autoregulation in humans : a mechanism for the progression of diabetic retinopathy. *Exp Physiol*, 80 : 53-68.
- Ratner C.M., Michels R.G., Auer C. et al. (1983). Pars plana vitrectomy for complicated retinal detachments. *Ophthalmology*, 90 : 1323-1327.
- Raymond L.A. (1995). Neodymium:YAG laser treatment for hemorrhages under the internal limiting membrane and posterior hyaloid face in the macula. *Ophthalmology*, 102 : 406-411.
- Reddy V.M., Zamora R.L. et Olk R.J. (1995). Quantitation of retinal ablation in proliferative diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol*, 119 : 760-766.
- Reeser F., Fleischman J., Williams G.A. et al. (1981). Efficacy of argon laser photocoagulation in the treatment of circinate diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol*, 92 : 762-767.
- Reid M., Hadden D., Harley J.M. et al. (1984). Fetal malformations in diabetics with high haemoglobin A1c in early pregnancy. *Br Med J (Clin Res Ed)*, 289 : 1001.
- Rice T.A., Michels R.G. et Rice E.F. (1983a). Vitrectomy for diabetic rhegmatogenous retinal detachment. *Am J Ophthalmol*, 95 : 34-44.
- Rice T.A., Michels R.G. et Rice E.F. (1983b). Vitrectomy for diabetic traction retinal detachment involving the macula. *Am J Ophthalmol*, 95 : 22-33.
- Rinkoff J.S., de Juan E. Jr. et McCuen B.W. 2nd (1986). Silicone oil for retinal detachment with advanced proliferative vitreoretinopathy following failed vitrectomy for proliferative diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol*, 101 : 181-186.
- Rogell G.D. (1983). Incremental panretinal photocoagulation. Results in treating proliferative diabetic retinopathy. *Retina*, 3 : 308-311.
- Roider J., Schiller M., el Hifnawi E.S. et al. (1994). [Retinal photocoagulation with a pulsed, frequency-doubled Nd:YAG laser (532 nm)]. *Ophthalmologie*, 91 : 777-782.
- Romero P., Baget M., Mendez I. et al. (2007). Diabetic macular edema and its relationship to renal microangiopathy : a sample of type I diabetes mellitus patients in a 15-year follow-up study. *J Diabetes Complications*, 21 : 172-180.
- Rosenblatt B.J., Shah G.K., Sharma S. et al. (2005). Pars plana vitrectomy with internal limiting membranectomy for refractory diabetic macular edema without a taut posterior hyaloid. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 243 : 20-25.
- Rosenn B., Miodovnik M., Kranias G. et al. (1992). Progression of diabetic retinopathy in pregnancy : association with hypertension in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*, 166 : 1214-1218.
- Roysarkar T.K., Gupta A., Dash R.J. et al. (1993). Effect of insulin therapy on progression of retinopathy in noninsulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Ophthalmol*, 115 : 569-574.
- Rutledge B.K., Wallow I.H. et Poulsen G.L. (1993). Sub-pigment epithelial membranes after photocoagulation for diabetic macular edema. *Arch Ophthalmol*, 111 : 608-613.
- Sadiq S.A., Chatterjee A. et Vernon S.A. (1995). Progression of diabetic retinopathy and rubeotic glaucoma following cataract surgery. *Eye*, 9 (Pt 6) : 728-738.
- Satcher R., Dewey C.F. Jr. et Hartwig J.H. (1997). Mechanical remodeling of the endothelial surface and actin cytoskeleton induced by fluid flow. *Microcirculation*, 4 : 439-453.
- Savage S., Estacio R.O., Jeffers B. et al. (1997). Increased complications in noninsulin-dependent diabetic patients treated with insulin versus oral hypoglycemic agents : a population study. *Proc Assoc Am Physicians*, 109 : 181-189.
- Schachat A.P., Oyakawa R.T., Michels R.G. et al. (1983). Complications of vitreous surgery for diabetic retinopathy. II. Postoperative complications. *Ophthalmology*, 90 : 522-530.
- Schatz H., Madeira D., McDonald H.R. et al. (1991). Progressive enlargement of laser scars following grid laser photocoagulation for diffuse diabetic macular edema. *Arch Ophthalmol*, 109 : 1549-1551.
- Schatz H., Atienza D., McDonald H.R. et al. (1994). Severe diabetic retinopathy after cataract surgery. *Am J Ophthalmol*, 117 : 314-321.
- Scheiffarth O.F., Kampik A., Gunther H. et al. (1988). Proteins of the extracellular matrix in vitreoretinal membranes. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 226 : 357-361.
- Schrier R.W., Estacio R.O., Esler A. et al. (2002). Effects of aggressive blood pressure control in normotensive type 2 diabetic patients on albuminuria, retinopathy and strokes. *Kidney Int*, 61 : 1086-1097.
- Sebag J., Buckingham B., Charles M.A. et Reiser K. (1992). Biochemical abnormalities in vitreous of humans with proliferative diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol*, 110 : 1472-1476.
- Sen K., Misra A., Kumar A. et al. (2002). Simvastatin retards progression of retinopathy in diabetic patients with hypercholesterolemia. *Diabetes Res Clin Pract*, 56 : 1-11.
- Sheth B.P. (2002). Does pregnancy accelerate the rate of progression of diabetic retinopathy? *Curr Diab Rep*, 2 : 327-330.
- Shimizu K., Kobayashi Y. et Muraoka K. (1981). Midperipheral fundus involvement in diabetic retinopathy. *Ophthalmology*, 88 : 601-612.
- Shweiki D., Itin A., Soffer D. et al. (1992). Vascular endothelial growth factor induced by hypoxia may mediate hypoxia-initiated angiogenesis. *Nature*, 359 : 843-845.

- Sihota R., Sandramouli S. et Sood N.N. (1991). A prospective evaluation of anterior retinal cryoablation in neovascular glaucoma. *Ophthalmic Surg*, 22 : 256-259.
- Sinclair S.H., Nesler C., Foxman B. et al. (1984). Macular edema and pregnancy in insulin-dependent diabetes. *Am J Ophthalmol*, 97 : 154-167.
- Sjolie A.K., Stephenson J., Aldington S. et al. (1997). Retinopathy and vision loss in insulin-dependent diabetes in Europe. The EURODIAB IDDM Complications Study. *Ophthalmology*, 104 : 252-260.
- Sjolie A.K. et Chaturvedi N. (2002). The retinal renin-angiotensin system : implications for therapy in diabetic retinopathy. *J Hum Hypertens*, 16 Suppl 3 : S42-46.
- Sjolie A.K., Porta M., Parving H.H. et al. (2005). The Diabetic Retinopathy Candesartan Trials (DIRECT) Programme : baseline characteristics. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*, 6 : 25-32.
- Smith G., McLeod D., Foreman D. et al. (1999). Immunolocalisation of the VEGF receptors FLT-1, KDR, and FLT-4 in diabetic retinopathy. *Br J Ophthalmol*, 83 : 486-494.
- Somaiya M.D., Burns J.D., Mintz R. et al. (2002). Factors affecting visual outcomes after small-incision phacoemulsification in diabetic patients. *J Cataract Refract Surg*, 28 : 1364-1371.
- Sorbinil Retinopathy Trial Research Group (1990). A randomized trial of sorbinil, an aldose reductase inhibitor, in diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol*, 108 : 1234-1244.
- Soubbrane G., Canivet J.-J. et Coscas G. (1985). Influence of pregnancy on the evolution of background retinopathy. Preliminary results of a prospective fluorescein angiography study. *Int Ophthalmol*, 8 : 249-255.
- Spaide R.F. et Fisher Y.L. (2006). Intravitreal bevacizumab (Avastin) treatment of proliferative diabetic retinopathy complicated by vitreous hemorrhage. *Retina*, 26 : 275-278.
- Spandau U.H., Derse M., Schmitz-Valckenberg P. et al. (2005). Dosage dependency of intravitreal triamcinolone acetonide as treatment for diabetic macular oedema. *Br J Ophthalmol*, 89 : 999-1003.
- Spencer R., McMeel J.W. et Franks E.P. (1981). Visual outcome in moderate and severe proliferative diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol*, 99 : 1551-1554.
- Spranger J., Osterhoff M., Reimann M. et al. (2001). Loss of the antiangiogenic pigment epithelium-derived factor in patients with angiogenic eye disease. *Diabetes*, 50 : 2641-2645.
- Stefansson E., Landers M.B. 3rd et Wolbarsht M.L. (1981). Increased retinal oxygen supply following pan-retinal photocoagulation and vitrectomy and lensectomy. *Trans Am Ophthalmol Soc*, 79 : 307-334.
- Stefansson E., Hatchell D.L., Fisher B.L. et al. (1986). Panretinal photocoagulation and retinal oxygenation in normal and diabetic cats. *Am J Ophthalmol*, 101 : 657-664.
- Squirrell D., Bhola R., Bush J. et al. (2002). A prospective, case controlled study of the natural history of diabetic retinopathy and maculopathy after uncomplicated phacoemulsification cataract surgery in patients with type 2 diabetes. *Br J Ophthalmol*, 86 : 565-571.
- Srivastava B.K. et Rema M. (2005). Does hypertension play a role in diabetic retinopathy? *J Assoc Physicians India*, 53 : 803-808.
- Stolba U., Binder S., Gruber D. et al. (2005). Vitrectomy for persistent diffuse diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol*, 140 : 295-301.
- Stolk R.P., Vingerling J.R., de Jong P.T. et al. (1995). Retinopathy, glucose, and insulin in an elderly population. The Rotterdam Study. *Diabetes*, 44 : 11-15.
- Striph G.G., Hart W.M., Jr. et Olk R.J. (1988). Modified grid laser photocoagulation for diabetic macular edema. The effect on the central visual field. *Ophthalmology*, 95 : 1673-1679.
- Sunness J.S. (1988). The pregnant woman's eye. *Surv Ophthalmol*, 32 : 219-238.
- Suzuma I., Hata Y., Clermont A. et al. (2001). Cyclic stretch and hypertension induce retinal expression of vascular endothelial growth factor and vascular endothelial growth factor receptor-2 : potential mechanisms for exacerbation of diabetic retinopathy by hypertension. *Diabetes*, 50 : 444-454.
- Tachi N. et Ogino N. (1996). Vitrectomy for diffuse macular edema in cases of diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol*, 122 : 258-260.
- Tagawa H., McMeel J.W. et Trempe C.L. (1986). Role of the vitreous in diabetic retinopathy. II. Active and inactive vitreous changes. *Ophthalmology*, 93 : 1188-1192.
- Tewari H.K., Gupta V., Kumar A. et al. (1998). Efficacy of diode laser for managing diabetic macular oedema. *Acta Ophthalmol Scand*, 76 : 363-366.
- The DAMAD Study Group (1989). Effect of aspirin alone and aspirin plus dipyridamole in early diabetic retinopathy. A multicenter randomized controlled clinical trial. *Diabetes*, 38 : 491-498.
- The Diabetes Control and Complications Trial Research Group (1993). The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*, 329 : 977-986.
- The Diabetes Control and Complications Trial Research Group (1994). Effect of intensive diabetes treatment on the development and progression of long-term complications in adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus. *J Pediatr*, 125 : 177-188.
- The Diabetes Control and Complications Trial Research Group (1995). Progression of retinopathy with intensive versus conventional treatment in the Diabetes Control and Complications Trial. *Ophthalmology*, 102 : 647-661.
- The Diabetes Control and Complications Trial Research Group (1998). Early worsening of diabetic retinopathy in the Diabetes Control and Complications Trial. *Arch Ophthalmol*, 116 : 874-886.
- The Diabetes Control and Complications Trial Research Group (2000). Effect of pregnancy on microvascular complications in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes Care*, 23 : 1084-1091.
- The Diabetic Retinopathy Study Research Group (1976). Preliminary report on effects of photocoagulation therapy. *Am J Ophthalmol*, 81 : 383-396.
- The Diabetic Retinopathy Study Research Group (1978). Photocoagulation treatment of proliferative diabetic retinopathy. The second report of Diabetic Retinopathy Study findings. *Ophthalmology*, 85 : 82-106.
- The Diabetic Retinopathy Study Research Group (1987). Indications for photocoagulation treatment of diabetic retinopathy : Diabetic Retinopathy Study report number 14. *Int Ophthalmol Clin*, 27 : 239-253.
- Thomas D., Bunce C., Moorman C. et al. (2005a). Frequency and associations of a taut thickened posterior hyaloid, partial vitreomacular separation, and subretinal fluid in patients with diabetic macular edema. *Retina*, 25 : 883-888.
- Thomas D., Bunce C., Moorman C. et al. (2005b). A randomised controlled feasibility trial of vitrectomy versus laser for diabetic macular oedema. *Br J Ophthalmol*, 89 : 81-86.
- Thompson J.T., Auer C.L., de Bustros S. et al. (1986). Prognostic indicators of success and failure in vitrectomy for diabetic retinopathy. *Ophthalmology*, 93 : 290-295.
- Thompson J.T., de Bustros S., Michels R.G. et al. (1987a). Results and prognostic factors in vitrectomy for diabetic vitreous hemorrhage. *Arch Ophthalmol*, 105 : 191-195.
- Thompson J.T., de Bustros S., Michels R.G. et al. (1987b). Results and prognostic factors in vitrectomy for diabetic traction-rhegmatogenous retinal detachment. *Arch Ophthalmol*, 105 : 503-507.
- Thompson J.T., de Bustros S., Michels R.G. et al. (1987c). Results and prognostic factors in vitrectomy for diabetic traction retinal detachment of the macula. *Arch Ophthalmol*, 105 : 497-502.
- Tolentino F.I., Freeman H.M. et Tolentino F.L. (1980). Closed vitrectomy in the management of diabetic traction retinal detachment. *Ophthalmology*, 87 : 1078-1089.
- Tolentino F.I., Cajita V.N., Gancayco T. et al. (1989). Vitreous hemorrhage after closed vitrectomy for proliferative diabetic retinopathy. *Ophthalmology*, 96 : 1495-1500.
- Trautner C., Icks A., Haastert B. et al. (1997). Incidence of blindness in relation to diabetes. A population-based study. *Diabetes Care*, 20 : 1147-1153.
- Tsai J.C., Bloom P.A., Franks W.A. et al. (1996). Combined transscleral diode laser cyclophotocoagulation and transscleral retinal photocoagulation for refractory neovascular glaucoma. *Retina*, 16 : 164-166.
- UK Prospective Diabetes Study Group (1998a). Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes : UKPDS 38. *BMJ*, 317 : 703-713.
- UK Prospective Diabetes Study Group (1998b). Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes : UKPDS 39. *BMJ*, 317 : 713-720.
- UK Prospective Diabetes Study Group (1998c). Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes. UKPDS 33. *Lancet*, 352 : 837-853.
- Ulbig M.W. et Hamilton A.M. (1993). [Comparative use of diode and argon laser for panretinal photocoagulation in diabetic retinopathy]. *Ophthalmologie*, 90 : 457-462.
- Ulbig M.R., Hykin P.G., Foss A.J. et al. (1993). Anterior hyaloidal fibrovascular proliferation after extracapsular cataract extraction in diabetic eyes. *Am J Ophthalmol*, 115 : 321-326.
- Van Ballegooye E., Hooymans J.M., Timmerman Z. et al. (1984). Rapid deterioration of diabetic retinopathy during treatment with continuous subcutaneous insulin infusion. *Diabetes Care*, 7 : 236-242.
- Van Effenterre G., Guyot-Argeton C., Guiberteau B. et al. (1993). Œdèmes maculaires induits par la contraction de la hyaloïde postérieure dans la rétinopathie diabétique. Traitement chirurgical sur une série de 22 cas. *J Fr Ophthalmol*, 16 : 602-610.
- Van Hecke M.V., Dekker J.M., Nijpels G. et al. (2005). Inflammation and endothelial dysfunction are associated with retinopathy : the Hoorn Study. *Diabetologia*, 48 : 1300-1306.
- Van Leiden H.A., Dekker J.M., Moll A.C. et al. (2002). Blood pressure, lipids, and obesity are associated with retinopathy : the Hoorn study. *Diabetes Care*, 25 : 1320-1325.
- Van Wijngaarden P., Coster D.J. et Williams K.A. (2005). Inhibitors of ocular neovascularization : promises and potential problems. *JAMA*, 293 : 1509-1513.
- Vander J.F., Duker J.S., Benson W.E. et al. (1991). Long-term stability and visual outcome after favorable initial response of proliferative diabetic retinopathy to panretinal photocoagulation. *Ophthalmology*, 98 : 1575-1579.
- Varley M.P., Frank E. et Purnell E.W. (1988). Subretinal neovascularization after focal argon laser for diabetic macular edema. *Ophthalmology*, 95 : 567-573.
- Vignanelli M. (1990). [Progression of diabetic retinopathy following cataract extraction]. *Klin Monatsbl Augenheilkd*, 196 : 334-337.
- Vine A.K. (1985). The efficacy of additional argon laser photocoagulation for persistent, severe proliferative diabetic retinopathy. *Ophthalmology*, 92 : 1532-1537.
- Vote B.J., Gamble G.D. et Polkinghorne P.J. (2004). Auckland proliferative diabetic vitrectomy fellow eye study. *Clin Experiment Ophthalmol*, 32 : 397-403.
- Wallow I.H. et Bindley C.D. (1988). Focal photocoagulation of diabetic macular edema. A clinicopathologic case report. *Retina*, 8 : 261-269.

- Weill A., Ricordeau P., Vallier N. *et al.* (2000). Les modalités de suivi des diabétiques non insulino-traités en France métropolitaine durant l'année 1998. *Diabetes Metab*, 26 Suppl 6 : 39-48.
- Weiter J.J. et Zuckerman R. (1980). The influence of the photoreceptor-RPE complex on the inner retina. An explanation for the beneficial effects of photocoagulation. *Ophthalmology*, 87 : 1133-1139.
- West J.F. et Gregor Z.J. (2000). Fibrovascular ingrowth and recurrent haemorrhage following diabetic vitrectomy. *Br J Ophthalmol*, 84 : 822-825.
- Wetzig P.C. et Jepson C.N. (1966). Treatment of diabetic retinopathy by light coagulation. *Am J Ophthalmol*, 62 : 459-465.
- Wilkinson-Berka J.L. (2006). Angiotensin and diabetic retinopathy. *Int J Biochem Cell Biol*, 38 : 752-765.
- Wilkinson C.P., Ferris F.L. 3rd, Klein R.E. *et al.* (2003). Proposed international clinical diabetic retinopathy and diabetic macular edema disease severity scales. *Ophthalmology*, 110 : 1677-1682.
- Williams D.F., Williams G.A., Hartz A. *et al.* (1989). Results of vitrectomy for diabetic traction retinal detachments using the en bloc excision technique. *Ophthalmology*, 96 : 752-758.
- Wilson D.J., Finkelstein D., Quigley H.A. *et al.* (1988). Macular grid photocoagulation. An experimental study on the primate retina. *Arch Ophthalmol*, 106 : 100-105.
- Wise G.N. (1956). Retinal neovascularization. *Trans Am Ophthalmol Soc*, 54 : 729-826.
- Wong T.Y., Klein R., Islam F.M. *et al.* (2006). Diabetic retinopathy in a multi-ethnic cohort in the United States. *Am J Ophthalmol*, 141 : 446-455.
- Wu W.C., Hsu K.H., Chen T.L. *et al.* (2006). Interventions for relieving pain associated with panretinal photocoagulation : a prospective randomized trial. *Eye*, 20 : 712-719.
- Yamamoto T., Akabane N. et Takeuchi S. (2001). Vitrectomy for diabetic macular edema : the role of posterior vitreous detachment and epimacular membrane. *Am J Ophthalmol*, 132 : 369-377.
- Yanyali A., Nohutcu A.F., Horozoglu F. *et al.* (2005). Modified grid laser photocoagulation versus pars plana vitrectomy with internal limiting membrane removal in diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol*, 139 : 795-801.
- Yoganathan P., Deramo V.A., Lai J.C. *et al.* (2006). Visual improvement following intravitreal bevacizumab (*Avastin*) in exudative age-related macular degeneration. *Retina*, 26 : 994-998.
- Yoshimura N., Matsumoto M., Shimizu H. *et al.* (1995). Photocoagulated human retinal pigment epithelial cells produce an inhibitor of vascular endothelial cell proliferation. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 36 : 1686-1691.
- Younis N., Broadbent D.M., Harding S.P. *et al.* (2002). Prevalence of diabetic eye disease in patients entering a systematic primary care-based eye screening programme. *Diabet Med*, 19 : 1014-1021.
- Younis N., Broadbent D.M., Harding S.P. *et al.* (2003a). Incidence of sight-threatening retinopathy in type 1 diabetes in a systematic screening programme. *Diabet Med*, 20 : 758-765.
- Younis N., Broadbent D.M., Vora J.P. *et al.* (2003b). Incidence of sight-threatening retinopathy in patients with type 2 diabetes in the Liverpool Diabetic Eye Study : a cohort study. *Lancet*, 361 : 195-200.
- Zacks D.N. et Johnson M.W. (2005). Combined intravitreal injection of triamcinolone acetonide and panretinal photocoagulation for concomitant diabetic macular edema and proliferative diabetic retinopathy. *Retina*, 25 : 135-140.
- Zaninetti M., Petropoulos I.K. et Pournaras C.J. (2005). Rétinopathie diabétique vasoproliférante : complications vitréorétiniennes et photocoagulation rétinienne incomplète. *J Fr Ophthalmol*, 28 : 381-384.
- Zein W.M., Noureddin B.N., Jurdi F.A. *et al.* (2006). Panretinal photocoagulation and intravitreal triamcinolone acetonide for the management of proliferative diabetic retinopathy with macular edema. *Retina*, 26 : 137-142.
- Zhang L., Krzentowski G., Albert A. *et al.* (2001). Risk of developing retinopathy in Diabetes Control and Complications Trial type 1 diabetic patients with good or poor metabolic control. *Diabetes Care*, 24 : 1275-1279.
- Zheng Z., Chen H., Xu X. *et al.* (2007). Effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors and beta-adrenergic blockers on retinal vascular endothelial growth factor expression in rat diabetic retinopathy. *Exp Eye Res*, 84 : 745-752.

ATTEINTES VASCULAIRES INFLAMMATOIRES

SÉMIOLOGIE DES VASCULARITES RÉTINIENNES

D. BenEzra, S. Dreifuss, I. K. Petropoulos

Le terme vascularite signifie qu'une inflammation des vaisseaux sanguins apparaît comme une manifestation clinique évidente. Le signe caractéristique ophtalmoscopique d'une vascularite est l'engainement des vaisseaux sanguins : la lumière du vaisseau est diminuée, ses parois sont épaissies et prennent une couleur blanc-jaune (fig. 14-1 et 14-2). L'analyse histologique des vaisseaux touchés montre, dans la phase chronique, une accumulation de globules blancs, principalement de lymphocytes. Une restriction partielle ou une obstruction totale de la lumière du vaisseau sanguin concerné peuvent être observées (fig. 14-3). Durant la phase précoce de ces phénomènes obstructifs, une diffusion du plasma et un saignement périvasculaire dans le tissu rétinien peuvent survenir. Une hémorragie intravitréenne peut également se présenter comme signe associé. La vascularite rétinienne peut se manifester principalement comme une phlébite (inflammation des parois internes et externes de la veine concernée), comme une périphlébite (la paroi externe de la veine est le site principal de l'inflammation), comme une artérite (inflammation des artères), comme une capillarite (inflammation du lit capillaire) ou comme une combinaison des diverses atteintes précitées. Les vascularites oculaires peuvent survenir comme une manifestation oculaire secondaire à une maladie systémique, à une infection intraoculaire ou à une inflammation intraoculaire isolée non infectieuse, mais aussi apparaître comme une manifestation intraoculaire primaire isolée (Secchi, 1999).

Dans cette première partie de chapitre, les manifestations ophtalmologiques cliniques spécifiques et nécessaires au diagnostic des vascularites rétiniennes sont présentées. Une description détaillée

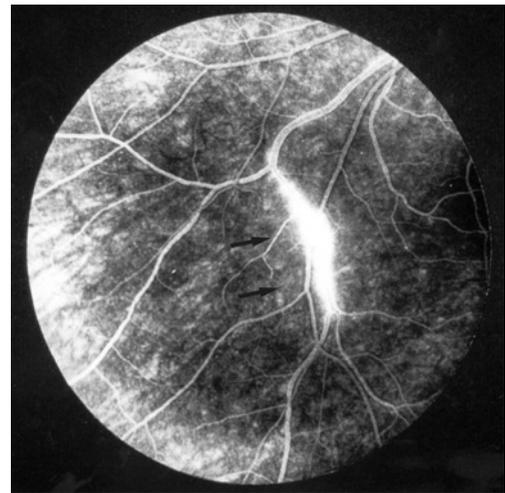


Fig. 14-2 – L'angiographie à la fluorescéine montre une fuite de colorant dans les parois de ce vaisseau fortement fluorescent. À ce stade, on n'observe pas de fuite évidente depuis le vaisseau affecté vers le tissu environnant.



Fig. 14-1 – Engainement marqué des vaisseaux rétiniens dans un cas de sarcoïdose oculaire.

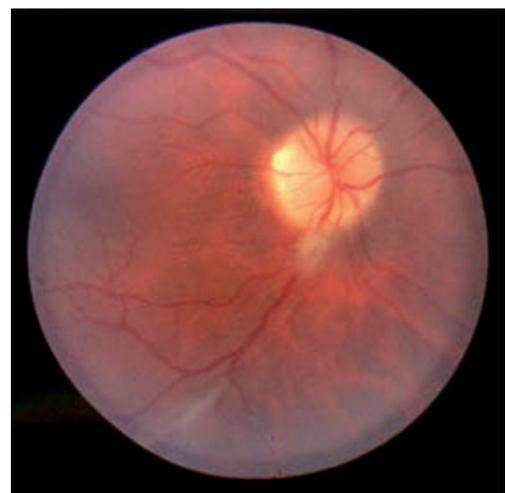


Fig. 14-3 – Engainement d'un segment d'un vaisseau rétinien avec aspect d'occlusion du segment concerné.

des diverses maladies pouvant être à l'origine des vascularites rétinienne dépasse le cadre de cet ouvrage. Le diagnostic différentiel des vascularites rétinienne selon l'association avec une origine infectieuse ou une maladie inflammatoire systémique est résumé dans le tableau 14-1. Une description des principales maladies associées à une vascularite rétinienne est proposée dans la seconde partie du chapitre.

Il faut noter que les phénomènes de vascularite situés au niveau de la circulation de la choroïde (choroïdite) sont également importants. Cependant, en raison de la configuration anatomique spécifique des vaisseaux choroïdiens, pour le clinicien ophtalmologue, la choroïdite signifie essentiellement qu'une réaction inflammatoire prend place à ce niveau. La possibilité que les parois des vaisseaux choroïdiens elles-mêmes soient concernées ou non est, dans la plupart des cas, d'une importance clinique moindre. La choroïdite reste une maladie spécifique mal définie. Cependant, dans certains cas, on reconnaît l'existence d'une atteinte primaire des choriocapillaires par une réaction inflammatoire majeure à ce niveau (choriocapillarite). Ce type de réaction inflammatoire du pôle postérieur est associé à des entités ophtalmologiques cliniques bien définies, telles que l'épithéliopathie pigmentaire en plaques multifocale postérieure.

ÉTIOLOGIE

Infection

L'infection peut être d'origine bactérienne, virale, fongique ou parasitaire. Lorsque la vascularite est d'origine infectieuse, elle est habituellement associée à une atteinte des autres tissus oculaires.

Causes non infectieuses

Les causes non infectieuses peuvent être associées à des manifestations de vascularite présentes dans d'autres organes, comme c'est le cas de la maladie de Behçet (BenEzra, 1999c), du lupus érythémateux systémique (Nag et Wadhwa, 2006), de la périartérite noueuse, de l'artérite temporale (maladie de Horton) (Arnaud et al., 2006), du purpura de Henoch-Schönlein (Coppo et al., 2006) ou de la maladie de Kawasaki (Burns et Glode, 2004).

Les vascularites oculaires d'origine non infectieuse peuvent également être la composante d'une affection systémique dont les manifestations au niveau des organes extraoculaires sont de type inflammatoire, sans que ces organes ne présentent d'atteinte primaire de leurs vaisseaux ; c'est le cas par exemple de la sarcoïdose.

Vascularites idiopathiques

Une cause dite idiopathique de la vascularite oculaire n'est retenue qu'après exclusion des maladies potentiellement associées. Les manifestations de la maladie sont strictement limitées aux yeux, sans autre atteinte systémique (Secchi, 1999).

Syndrome « mascarade » ou fausses vascularites

Diverses maladies peuvent affecter la paroi des vaisseaux sanguins oculaires et mimer l'apparence ophtalmoscopique et clinique d'une vascularite. Des phénomènes ischémiques chroniques et l'hypoxie peuvent entraîner un engainement et des modifications du calibre vasculaire. Des embolies chroniques entraînant l'occlusion de petits vaisseaux rétinienne peuvent également induire un engainement vasculaire avec des manifestations cliniques semblables à celles

observées dans les vascularites. Des lymphomes (oculaires primaires et systémiques) peuvent aussi provoquer un engainement des vaisseaux sanguins oculaires et mimer les manifestations oculaires observées dans les vascularites accompagnées d'une inflammation intraoculaire (BenEzra, 1999a ; Sawhney et al., 2001). Dans certaines hyperlipidémies, les lipides présents dans la lumière des vaisseaux rétinienne peuvent donner un aspect ophtalmoscopique semblable à celui d'un engainement d'origine inflammatoire. Ainsi, en absence d'autres signes inflammatoires, cette dernière possibilité doit être prise en considération.

MANIFESTATIONS CLINIQUES ET SYMPTÔMES

La vascularite rétinienne peut être une manifestation ophtalmologique aiguë. Dans ce cas, et surtout lorsque les vaisseaux situés à l'intérieur des arcades vasculaires du pôle postérieur sont concernés, la vascularite peut être associée à une baisse (ou à une perte) brutale de l'acuité visuelle. Cette baisse de vision peut être la conséquence d'une inflammation associée du nerf optique et/ou de ses vaisseaux, ou d'un œdème maculaire consécutif à une exsudation liée à l'inflammation des vaisseaux sanguins rétinienne.

La vascularite rétinienne peut avoir une évolution chronique. Dans ce cas, les manifestations cliniques peuvent être minimales ou asymptomatiques pour le patient, et n'être découvertes que fortuitement lors d'un examen de routine du fond de l'œil. Ce type de manifestation est le plus souvent observé chez les jeunes adultes et typiquement associé à une étiologie « idiopathique ».

Une vascularite rétinienne chronique et active peut suivre une phase initiale aiguë de la maladie ou évoluer indépendamment sans stade aigu initial et périodes de rémission partielle. La vascularite rétinienne chronique et active est probablement la forme la plus fréquemment observée en pratique clinique. Lorsqu'elle est segmentaire et éloignée des vaisseaux du pôle postérieur, elle peut n'avoir que peu de conséquences sur les fonctions visuelles. Cependant, si un ou plusieurs gros vaisseaux du segment postérieur sont concernés, une détérioration progressive de la vue peut être le motif d'une consultation ophtalmologique.

À la suite d'une inflammation des vaisseaux de la rétine, une infiltration du tissu rétinien environnant et du tissu choroïdien peut survenir, entraînant alors un trouble de la vue mal défini et dépendant de sa localisation. En outre, la présence de cellules inflammatoires dans le vitré et la formation de granulomes peuvent être responsables de signes cliniques, tels que les corps flottants, avec gêne subjective variable mentionnée par le patient.

OBSERVATIONS OPHTALMOSCOPIQUES

L'observation du fond d'œil par ophtalmoscopie permet d'objectiver les manifestations suivantes des vascularites rétinienne.

Engainement de la gaine des vaisseaux

L'engainement est l'une des manifestations les plus précoces de la vascularite rétinienne et peut également être le seul signe objectif démontrant un processus inflammatoire au niveau de la paroi des vaisseaux. L'engainement donne l'aspect jaune-blanc des bords du vaisseau, avec une constriction variable de la lumière vasculaire qui, elle, apparaît rouge (fig. 14-4). Pourtant, même si l'engainement des vaisseaux sanguins de la rétine est un signe ophtalmoscopique caractéristique de la vascularite rétinienne, le reflet normal des

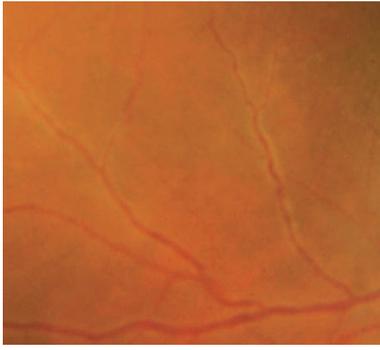


Fig. 14-4 – Aspect « saucissonné » dû aux modifications du diamètre le long du vaisseau.

vaisseaux rétinien peut chez certains jeunes patients mimer un engainement vasculaire et peut être interprété de manière erronée comme une véritable vascularite rétinienne.

Modifications du calibre des vaisseaux

En raison des réactions inflammatoires dans la paroi des vaisseaux, de leur engainement et de la restriction partielle de la lumière des vaisseaux, le calibre vasculaire varie. Ce phénomène localisé et non linéaire confère aux vaisseaux une forme « saucissonnée ». Cette configuration vasculaire particulière est un signe typique de vascularite rétinienne (fig. 14-4).

Vascularite segmentaire

La vascularite peut rester localisée à un seul segment vasculaire, sans signe clinique ou ophtalmoscopique apparent pour une atteinte d'autres segments du vaisseau affecté ou d'autres vaisseaux rétinien (fig. 14-5).

Vaisseau fantôme

Un engainement total de l'ensemble de la paroi d'un vaisseau peut donner l'aspect ophtalmoscopique d'un trait blanchâtre (fig. 14-6). Cet aspect de « vaisseau fantôme » peut être présent au niveau d'un

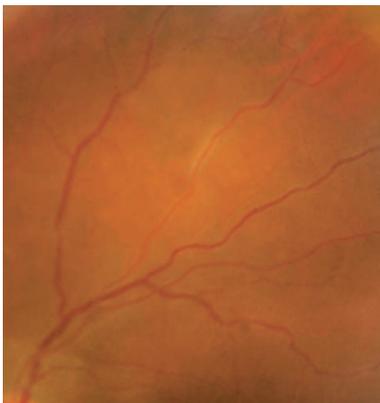


Fig. 14-5 – Engainement marqué et localisé d'un segment de vaisseau. Il n'y a pas d'atteinte apparente d'autres segments de ce vaisseau ou d'autres vaisseaux rétinien.

ou de plusieurs vaisseaux. Ce phénomène indique une infiltration étendue de la paroi des vaisseaux par les cellules inflammatoires et une constriction majeure de la lumière. Fait intéressant, on remarque dans la plupart de ces cas des altérations ischémiques du tissu environnant, sans diffusion évidente à partir de ces vaisseaux sanguins.

Phlébite

Lorsque la vascularite affecte essentiellement les veines de la rétine, on parle de phlébite rétinienne. Les veines apparaissent alors foncées. On observe une stase sanguine relative et les veines affectées présentent un aspect boudiné.

Artérite

Dans le cas d'artérites, l'image ophtalmoscopique montre que l'atteinte prédomine au niveau des artères rétinien, avec peu ou pas d'atteinte du réseau veineux. Une ischémie de la rétine peut être observée dans le territoire de distribution des vaisseaux concernés.

Phlébite et artérite combinées

Cette réaction de vascularite touche à la fois les veines et les artères rétinien. Dans ce cas, une ischémie, un œdème du tissu rétinien environnant, des hémorragies intrarétinien et un hémotovitrité peuvent également être observés.

Vascularite de type « angéite givrée »

Une forme particulière d'atteinte des vaisseaux rétinien, dans laquelle la vascularite touche à la fois les artères et les veines, entraîne un aspect ophtalmoscopique ressemblant aux branches gelées d'un arbre (fig. 14-7). Cette forme d'atteinte est la manifestation d'une vascularite rétinienne généralisée sévère et s'accompagne d'une ischémie sévère de la rétine et d'une infiltration importante du vitré par des cellules inflammatoires. Un œdème maculaire et une névrite optique associée peuvent être responsables d'une importante baisse de vision, pouvant mener à la cécité.



Fig. 14-6 – Un des vaisseaux situé dans le quadrant supéro-nasal a l'aspect d'un trait blanchâtre. On ne peut visualiser ophtalmoscopiquement de flux sanguin dans ce vaisseau « fantôme ».

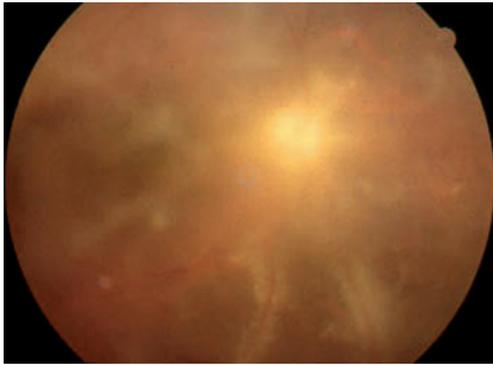


Fig. 14-7 – Vaisseaux sanguins rétiniens donnant l'aspect de givre sur les branches d'un arbre, « frosted branch angiitis ».

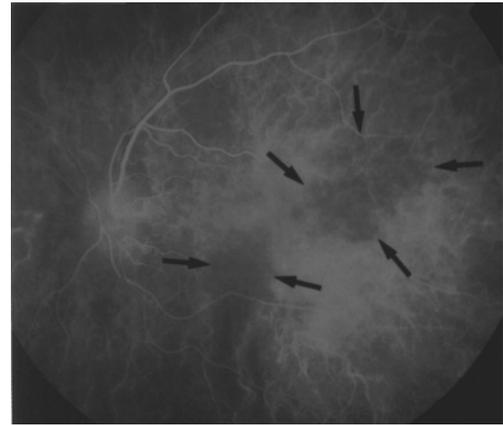


Fig. 14-9 – L'angiographie au vert d'indocyanine montre un remplissage irrégulier d'un vaisseau choroïdien. Dans ce cas, le remplissage des vaisseaux rétiniens est normal.

EXAMENS OPHTALMIQUES CONTRIBUTANT AU DIAGNOSTIC DE VASCULARITE RÉTINIENNE

Angiographie à la fluorescéine

Cet examen constitue un élément important dans le diagnostic d'une vascularite rétinienne. La fluorescéine sodique injectée par voie intraveineuse est visualisée à l'intérieur des vaisseaux rétiniens. Une altération de l'intégrité de la paroi vasculaire entraîne une imprégnation accrue du bord des vaisseaux. Lors d'une altération de la barrière hémato-rétinienne, une diffusion de la fluorescéine à partir des vaisseaux concernés peut être observée (fig. 14-8). Alors que l'angiographie à la fluorescéine est d'une importance capitale pour le diagnostic des vascularites rétiniennes, sa valeur pour la visualisation de l'atteinte d'un vaisseau choroïdien est très limitée en raison de l'effet masque lié à l'épithélium pigmentaire rétinien intact.

Angiographie au vert d'indocyanine

Le vert d'indocyanine absorbe et émet son énergie photique fluorescente à une longueur d'onde proche de l'infrarouge. Elle permet une meilleure visualisation des vaisseaux choroïdiens (fig. 14-9) (Herbort, 1999 ; Howe et Tufail, 2004).

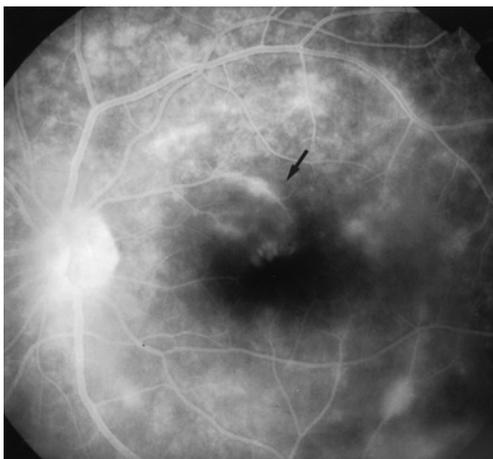


Fig. 14-8 – L'angiographie à la fluorescéine montre une imprégnation accrue des parois vasculaires et une fuite de la fluorescéine au niveau du tissu rétinien environnant.

Tomographie à cohérence optique (OCT)

La technique de l'OCT s'est popularisée pour le diagnostic des affections de la rétine et de la choroïde. Elle est particulièrement intéressante lorsque la visualisation directe du fond de l'œil est difficile ou lorsque les milieux oculaires sont troubles (Zolf et al., 2002). L'interprétation des images obtenues par OCT dans les cas d'uvéïtes, de vascularites rétiniennes ou de choroïdites doit être faite avec précaution, et leurs caractéristiques spécifiques doivent être encore bien définies. Actuellement, des informations intéressantes sont obtenues sur des anomalies vasculaires siégeant au niveau de la choroïde et l'épithélium pigmentaire de la rétine ou la rétine elle-même. En outre, l'OCT donne des informations sur l'épaisseur de la rétine et de ses différentes couches.

Analyse de l'épaisseur de la rétine

Le *Retinal Thickness Analyzer* permet d'établir une cartographie de l'épaisseur des différentes régions de la rétine concernée (Goebel et Franke, 2006). Ces informations sont complémentaires à celles obtenues par l'OCT et revêtent une valeur particulière dans l'évaluation de la réponse aux traitements et de l'évolution de l'œdème rétinien, à savoir sa résolution ou son aggravation.

COMPLICATIONS

Amincissement tissulaire

L'impact d'une vascularite sur le flux sanguin normal peut réduire la disponibilité en oxygène des tissus avoisinants. Cette hypoxie tissulaire, si elle est chronique et importante, peut provoquer un stress cellulaire et éventuellement la mort cellulaire menant finalement à un amincissement et à un dysfonctionnement tissulaire.

Hémorragies

L'occlusion partielle ou, le plus souvent, totale d'une veine inflammée peut être source d'hémorragies. Ces dernières se produisent le plus fréquemment lors d'épisodes aigus. Les saignements peuvent être localisés et limités à la proximité du siège de la vascularite ou être plus étendus. Dans le cas d'une vascularite rétinienne aiguë, l'augmentation de la pression sanguine sur la rétine environnante

peut entraîner une rupture de la membrane limitante interne et causer une hémorragie vitréenne.

Exsudation plasmatique

Une exsudation des composants du plasma entraîne un œdème intercellulaire diffus à proximité des vaisseaux inflammés. Ainsi, des exsudats localisés, aux bords clairement définis, sont rarement observés. Lorsqu'une inflammation des vaisseaux à l'intérieur des arcades vasculaires du pôle postérieur survient, l'exsudation ou la fuite de plasma peut diffuser vers la macula et être source d'œdème maculaire. Un tel œdème peut alors former de multiples kystes de liquide, prenant l'aspect d'œdème maculaire cystoïde (fig. 14-10). Lorsqu'un œdème devient chronique, il peut engendrer une détérioration importante de la vue. Ainsi, une perte rapide de la vision peut survenir lors d'une inflammation importante veineuse et artérielle, et s'accompagner d'exsudation et d'hémorragies de la région maculaire.



Fig. 14-10 – Œdème maculaire cystoïde au cours d'une vascularite périphérique chronique.

Néovascularisation

Lors d'une vascularite rétinienne chronique, l'hypoxie tissulaire qui en résulte, l'accumulation de cellules inflammatoires et la production de cytokines entraînent une prolifération de néovaisseaux (angiogenèse). Ces néovaisseaux sont très perméables et saignent facilement, augmentant encore les effets néfastes de la vascularite au niveau du tissu rétinien et au niveau de la vision.

CONSIDÉRATIONS THÉRAPEUTIQUES

Les détails concernant les différentes modalités de traitement dépassent le but de ce chapitre. Cependant, les règles d'application et les modalités employées dans les autres conditions d'inflammation intraoculaires peuvent servir de guide pour le traitement des vascularites oculaires avec des adaptations nécessaires au cas par cas (BenEzra, 1999b). Les règles suivantes peuvent être proposées :

- Les doses minimales efficaces des médicaments doivent être préférées aux doses plus importantes.
- La combinaison de plusieurs médicaments peut être considérée lorsqu'un seul médicament ne conduit pas aux résultats thérapeutiques attendus.
- Arrêter progressivement un traitement médicamenteux lorsque la maladie est en phase de rémission, plutôt que prescrire une dose d'entretien sur une longue période.
- L'utilisation d'un traitement local par gouttes dans la vascularite oculaire est inefficace. Cependant, des modalités thérapeutiques péri-oculaires et/ou régionales peuvent être considérées lorsque cela

est possible. Elles doivent être préférées à l'utilisation systémique de médicaments.

– Une administration intraoculaire de médicaments doit être prise en considération lorsque les phases chroniques ne répondent pas suffisamment au traitement péri-oculaire ou régional. Malgré les complications potentielles, l'administration intraoculaire de médicaments devient de plus en plus répandue et représente désormais la modalité de choix dans plusieurs situations difficiles.

Avec une compréhension plus approfondie des mécanismes de l'inflammation au cours des années, plusieurs agents immunosuppresseurs, seuls ou en combinaison, ont été introduits dans le traitement des atteintes vasculaires inflammatoires de l'œil. Ils jouent un rôle important d'épargne cortisonique. La ciclosporine A, l'azathioprine, le cyclophosphamide, la méthotrexate, le chlorambucil, la colchicine, le mycophénolate mofétil, le tacrolimus et l'interféron α sont les molécules les plus utilisées. Elles ont démontré des résultats favorables dans les vascularites oculaires réfractaires liées à des pathologies telles que la maladie de Behçet, la sarcoïdose, la chorioretinopathie de type *birdshot*, la maladie de Vogt-Koyanagi-Harada et l'ophtalmie sympathique (Jabs et Rosenbaum, 2000).

Depuis le début des années 1990, de nouvelles thérapies biologiques font partie de l'arsenal thérapeutique contre les atteintes vasculaires inflammatoires de l'œil ; leur rôle consiste à cibler les médiateurs spécifiques de l'inflammation, principalement certaines cytokines ou leurs récepteurs. Le *tumor necrosis factor-alpha* (TNF α), détecté dans le sérum et l'humeur aqueuse de patients avec une uvéite postérieure non infectieuse et participant activement au mécanisme d'inflammation oculaire, est une cible importante. L'infliximab, l'éta nercept et plus récemment l'adalimumab, sont des thérapies anti-TNF α ayant démontré une efficacité importante dans la vascularite liée à la maladie de Behçet, et des résultats prometteurs dans plusieurs autres uvéites sévères (Theodossiadis et al., 2007).

Par ailleurs, le daclizumab (anticorps dirigé contre le récepteur de l'interleukine 2) et l'alemtuzumab (anticorps dirigé contre le récepteur CD52) se sont avérés efficaces chez certains patients avec une uvéite intermédiaire ou postérieure ; cette dernière molécule peut malheureusement induire une lymphopénie sévère, limitant son utilisation (De Smet, 2005). Plusieurs autres molécules, par exemple l'anakinra, agent analogue du récepteur IL-1RA de l'interleukine 1, sont en phase d'essai clinique et pourraient être introduites dans le traitement des atteintes vasculaires inflammatoires de l'œil dans les prochaines années (Imrie et Dick, 2007).

CONSIDÉRATIONS CLINIQUES SPÉCIFIQUES DE QUELQUES VASCULARITES RÉTINIENNES

S. Dreifuss, D. BenEzra, I. K. Petropoulos

Les vascularites rétiniennes peuvent être idiopathiques, c'est-à-dire être la seule manifestation clinique oculaire et ne pas avoir de manifestation oculaire ou systémique associée. Elles peuvent aussi être :

- une manifestation clinique liée à une pathologie strictement oculaire, comme dans la maladie de type *birdshot*¹ ou certaines formes de pars planite ;
- une manifestation clinique oculaire liée à une pathologie systémique, comme la sarcoïdose, la maladie de Behçet, certaines connectivites, etc. ;
- une manifestation d'origine infectieuse, virale, bactérienne ou parasitaire.

1. Le terme *birdshot* traduit en anglais l'aspect « criblé de grenaille de plomb » du fond d'œil.

Tableau 14-I
 Diagnostic différentiel des vascularites rétinienes.

| Vascularites rétinienes isolées | Vascularites rétinienes d'origine infectieuse | Vascularites rétinienes associées à une maladie systémique |
|--|---|---|
| Choriorétinopathie de type <i>birdshot</i> Maladie d'Eales Uvéite intermédiaire Maladie de Vogt-Koyanagi-Harada Ophthalmie sympathique <i>Frosted Branch Uveitis</i> <i>Idiopathic Retinal Vasculitis and Aneurysm and Neuro-retinitis</i> (IRVAN) <i>Acute Multifocal Hemorrhagic Retinal Vasculitis</i> Syndrome d'Irvine-Gass | Origine bactérienne : – Tuberculose – Syphilis – Maladie de Lyme – Maladie de Whipple – Leptospirose – Brucellose – Rickettsiose – Endophtalmie bactérienne – Maladie des griffes du chat Origine parasitaire : – Toxoplasmose – Toxocarose Origine virale : – Herpes simplex – Varicella-zoster – Cytomégalo virus – Virus d'Epstein-Barr – Virus de l'hépatite B – Virus de l'hépatite C – HTLV-I (<i>Human T-cell Lymphotropic Virus</i>) – West Nile – Dengue – <i>Rift Valley fever</i> (RVF) virus Origine fongique : – Candidose – Coccidioïdomycose – Amibiase | Sarcoidose Maladie de Behçet Sclérose en plaques Maladie de Crohn Lupus érythémateux systémique Granulomatose de Wegener Spondylarthrite ankylosante Polyartérite noueuse Maladie de Buerger <i>Relapsing polychondritis</i> Syndrome des antiphospholipides Maladie de Churg-Strauss Maladie de Sjögren A Polymyosite Arthrite rhumatoïde Dermatomyosite Maladie de Takayasu Lymphome oculocérébral primitif Leucémie aiguë Rétinopathie associée à un cancer Anémie de Fanconi Syndrome de Sweet |

Le diagnostic différentiel des vascularites rétinienes est résumé dans le tableau 14-I. Seules les principales affections pouvant causer des vascularites rétinienes sont décrites ci-après.

VASCULARITE RÉTINIENNE IDIOPATHIQUE

S. Dreifuss, D. BenEzra, I.K. Petropoulos

La vascularite rétinienne idiopathique est une pathologie fréquente, d'origine inconnue, qui atteint plus souvent les veines ou les veinules rétinienes que les artères ou les artérols. Elle est également connue sous les termes de « vascularite rétinienne primaire » et de « vascularite rétinienne isolée ». Par définition, cette pathologie oculaire n'est pas associée à d'autres maladies oculaires ou extraoculaires. Elle est strictement limitée à l'inflammation des vaisseaux de la rétine. Lorsque ce type de manifestation est mis en évidence par l'ophtalmologue, les autres causes de maladies oculaires et non oculaires doivent être exclues avant que le diagnostic de vascularite rétinienne idiopathique puisse être retenu. Ainsi, il s'agit surtout d'un diagnostic d'exclusion, après élimination de toutes les autres maladies associées.

La prévalence de la vascularite rétinienne idiopathique varie selon les pays. Elle est de 4 % à 7 % dans une population se

présentant dans des centres spécialisés d'uvéites (Secchi, 1999). L'atteinte est bilatérale le plus souvent. Dans les groupes réunissant de plus grands nombres de patients, il a été observé que la vascularite rétinienne idiopathique était plus fréquente chez les femmes et touchait typiquement des patients de moins de quarante ans. Même si les manifestations de la vascularite rétinienne idiopathique peuvent être aiguës, dans la plupart des cas la maladie devient chronique. Chez un certain nombre de patients, la vascularite chronique et l'exsudation à travers les vaisseaux peut conduire à une atteinte sévère de la fonction maculaire et à une perte de la fonction visuelle (fig. 14-10 et 14-11).

Les symptômes de la maladie peuvent être minimes et les patients se plaignent alors de la présence de corps flottants les gênant surtout à la lecture. L'acuité visuelle, dans ces cas, peut rester intacte durant plusieurs années, surtout si la vascularite rétinienne idiopathique reste limitée au niveau des veinules rétinienes de la périphérie rétinienne (fig. 14-12).

Cependant, dans certaines formes de la maladie avec atteinte périphérique active de longue date, le pôle postérieur peut être atteint à son tour. Dans les formes plus sévères, l'infiltration de cellules inflammatoires peut être la cause d'une maculopathie cellophane, d'une rétraction de la membrane limitante interne et de

modifications vitréennes entraînant une détérioration de la vision. Dans la vascularite rétinienne idiopathique, une occlusion des vaisseaux rétiens périphériques est souvent observée, l'occlusion

de plus gros vaisseaux étant, quant à elle, plus rare. Cette constatation contraste avec ce que l'on peut observer dans une vascularite rétinienne se présentant en association avec d'autres maladies oculaires ou extraoculaires, où l'occlusion des gros vaisseaux est une manifestation plus fréquente.

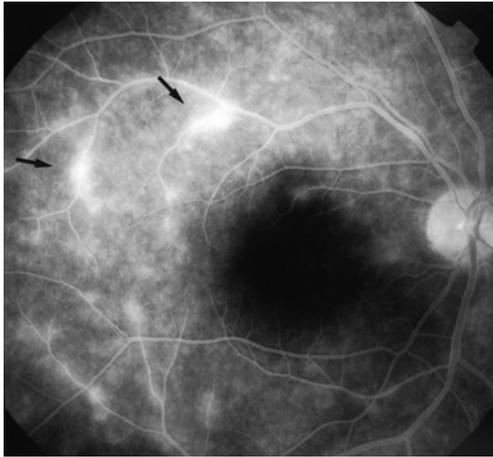


Fig. 14-11 – Angiographie à la fluorescéine du fond d'œil droit d'un patient atteint de vascularite rétinienne idiopathique. Imprégnation de la fluorescéine de certains gros vaisseaux situés dans l'arcade vasculaire postérieure et diffusion du colorant marquée à partir des plus petites veinules.

VASCULARITES RÉTINIENNES ASSOCIÉES À UNE PATHOLOGIE STRICTEMENT OCULAIRE

I. K. Petropoulos, S. Dreifuss

Choriorétinopathie de type *birdshot*

La choriorétinopathie de type *birdshot* est une uvéite postérieure bilatérale, chronique, rare, décrite initialement en 1980 par Ryan et Maumenee (Ryan et Maumenee, 1980). Elle représente 6 % à 8 % des cas d'uvéite postérieure (Shah et al., 2005). Elle se manifeste généralement vers l'âge de cinquante ans. Ses caractéristiques cliniques à l'examen du fond d'œil sont la présence de taches dépigmentées profondes typiques (fig. 14-13) associées à une vascularite rétinienne, une hyalite modérée, une uvéite antérieure de faible intensité, auxquelles est associé parfois un œdème maculaire et/ou papillaire (Kaplan et Aaberg, 1980 ; Ryan et Maumenee, 1980 ; Priem et Oosterhuis, 1988). Cette maladie est rencontrée



Fig. 14-12 – Figure composite de l'œil gauche d'un patient atteint de vascularite rétinienne idiopathique touchant principalement les veinules situées dans la périphérie rétinienne (flèches). Pendant de nombreuses années, l'acuité visuelle n'a pas été altérée chez ce patient.



Fig. 14-13 – Taches dépigmentées typiques d'une chorioretinopathie de type *birdshot*.

surtout chez les Caucasiens ; elle est quasiment absente en Asie. Une faible prédominance féminine est rapportée (Shah *et al.*, 2005).

Pathogénie

L'étiologie de la chorioretinopathie de type *birdshot* est inconnue. Toutefois, des similitudes avec l'uvéite expérimentale auto-immune ainsi qu'une réactivité augmentée des patients à l'antigène-S rétinien (Nussenblatt *et al.*, 1982) suggèrent un mécanisme pathogénique auto-immun faisant intervenir des lymphocytes T spécifiques dirigés contre des antigènes rétiens (Salvanet-Bouccara et Forestier, 1983). Cette hypothèse est soutenue par la présence d'infiltrats lymphocytaires dans la choroïde (Nussenblatt *et al.*, 1982 ; Gaudio *et al.*, 2002), autour des vaisseaux rétiens et dans la région prélaminaire de la tête du nerf optique (Gaudio *et al.*, 2002).

Une prédisposition génétique est retrouvée. En effet, 95,7 % des patients ont l'antigène HLA A29, plus spécifiquement le sous-groupe HLA A29.2, présent chez plus de 90 % des patients, alors que seulement 7 % de la population caucasienne est porteuse de cet antigène (Tabary *et al.*, 1990 ; LeHoang *et al.*, 1992 ; Shah *et al.*, 2005). C'est l'association la plus forte entre une maladie et un antigène HLA de classe I rencontrée en médecine (Priem *et al.*, 1988b). Cependant, un facteur déclenchant, inconnu jusqu'à présent, est toujours recherché. L'hypothèse d'un facteur infectieux, notamment *Borrelia burgdorferi* (Suttorp-Schulten *et al.*, 1993 ; Holak *et al.*, 2006), agissant par mimétisme moléculaire a été proposée ; toutefois les preuves manquent à ce jour pour confirmer cette hypothèse.

Diagnostic

Des critères fondés sur les résultats d'un *workshop* international d'experts ont été établis pour le diagnostic de la chorioretinopathie de type *birdshot* (tableau 14-II) (Levinson *et al.*, 2006).

Manifestations cliniques

Il n'existe pas d'associations systémiques confirmées, la chorioretinopathie de type *birdshot* étant considérée une maladie strictement oculaire. Une hypertension artérielle a été rapportée dans certaines séries (Priem et Oosterhuis, 1988 ; Vitale *et al.*, 1994 ; Rothova *et al.*, 2004) ; toutefois elle ne semble pas être plus fréquente que dans la population générale (Dannenbergh *et al.*, 1988).

En l'absence de traitement, la maladie évolue sur un mode chronique avec des périodes d'aggravation et de rémission. Initialement, les patients se plaignent d'une vision trouble et de myodopsies (Shah *et al.*, 2005). L'atteinte des deux yeux n'est pas

Tableau 14-II

Critères diagnostiques internationaux de la chorioretinopathie de type *birdshot* (Levinson *et al.*, 2006).

| | |
|-----------------------|---|
| Critères obligatoires | 1. Atteinte bilatérale |
| | 2. Présence d'au moins trois lésions de type « <i>birdshot</i> »* en inférieur ou en nasal de la papille dans un œil |
| | 3. Uvéite antérieure modérée : cellules ≤ 1+ selon le SUN Working Group (Jabs <i>et al.</i> , 2005) |
| | 4. Hyalite modérée : haze vitréen ≤ 2+ selon la standardisation de 1985 (Nussenblatt <i>et al.</i> , 1985) |
| Critères évocateurs | 1. Antigène HLA A29 positif |
| | 2. Vascularite rétinienne |
| | 3. Œdème maculaire cystoïde |
| Critères d'exclusion | 1. Précipités cornéens |
| | 2. Synéchies postérieures |
| | 3. Présence de maladie infectieuse, néoplasique, ou inflammatoire autre** qui puisse être à l'origine de lésions choroïdiennes multifocales |

* Lésions choroïdiennes d'aspect crémeux, irrégulières ou élongées, avec des bords indistincts et dont l'axe long est radiaire par rapport au disque optique.

** Sarcoidose, lymphome intraoculaire, APMPE, choroïdite multifocale, PIC, MEWDS, pars planite, sclérite postérieure, ophthalmie sympathique, maladie de Vogt-Koyanagi-Harada, syphilis, tuberculose.

toujours synchrone et peut être asymétrique. L'atteinte est généralement indolore et, au niveau du segment antérieur, les signes inflammatoires sont minimes voire absents. Au niveau du corps vitré, il existe un remaniement inflammatoire antérieur et postérieur fait de débris cellulaires et d'opacités vitréennes (Ryan et Maumenee, 1980 ; Priem et Oosterhuis, 1988).

L'examen du fond d'œil caractérisé par la présence de taches dépigmentées profondes jaune crème, disséminées au pôle postérieur et jusqu'à l'équateur (fig. 14-13). Elles sont rondes ou ovales, de taille habituelle entre un quart et un demi-diamètre papillaire, mais peuvent être plus grandes et coalescentes. Ces taches peuvent précéder les symptômes (Lim *et al.*, 2006), mais aussi échapper à l'observation ou apparaître plus tardivement, alors que le patient est déjà symptomatique (Soubrane *et al.*, 1990).

Par ailleurs, des troubles de la perméabilité des vaisseaux rétiens au cours de la maladie active se traduisent par la présence de périphlébites et d'un œdème rétinien diffus, associé suivant les cas à un œdème maculaire cystoïde et/ou un œdème papillaire (Ryan et Maumenee, 1980 ; Priem et Oosterhuis, 1988). Dans les formes avancées et inactives de la maladie, un rétrécissement artériolaire, une atrophie chorioretinienne du pôle postérieur (Oh *et al.*, 2002 ; Rothova *et al.*, 2004) et une membrane épirétinienne maculaire (Priem et Oosterhuis, 1988 ; Gasch *et al.*, 1999) peuvent être observés. Parmi les autres complications menaçant la vision, une occlusion veineuse rétinienne (Fajnkuchen *et al.*, 2002) et une néovascularisation rétinienne périphérique (Barondes *et al.*, 1989) ou choroïdienne (Brucker *et al.*, 1985 ; Priem et Oosterhuis, 1988) ont rarement été rapportées.

Examens fonctionnels

L'acuité visuelle varie fortement, de perception lumineuse à une acuité visuelle normale (Monnet et Brezin, 2006). Selon une méta-

analyse de la littérature, une cécité légale bilatérale est présente chez 9,8 % des patients après un suivi médian de trente-huit mois. La principale cause de baisse d'acuité visuelle est l'œdème maculaire cystoïde.

L'acuité visuelle ne représentant que la fonction de la fovéa, elle n'est pas considérée comme optimale pour évaluer l'activité de la maladie (Oh et al., 2002) ; en effet, des pertes sévères de la fonction visuelle périphérique malgré une bonne acuité centrale sont souvent observées. L'examen des champs visuels, automatisé ou par périmétrie cinétique de Goldmann, est plus approprié pour déterminer la perte de vision (De Courten et Herbort, 1998 ; Oh et al., 2002). Ceci est expliqué par la progression centripète de l'œdème rétinien observé au pôle postérieur, épargnant souvent la fovéa (Priem et Oosterhuis, 1988 ; Rothova et al., 2004). Une grande variabilité de déficits campimétriques a été décrite, incluant des scotomes focaux ou arciformes (Gordon et al., 2007), une constriction périphérique avec ou sans épargne centrale, une diminution généralisée de la sensibilité et un élargissement de la tache aveugle (Priem et Oosterhuis, 1988 ; Shah et al., 2005). Certains déficits sont réversibles après un traitement immunosuppresseur (Thorne et al., 2007).

L'électrorétinogramme est anormal chez plus de 80 % des patients (Shah et al., 2005), indiquant une maladie rétinienne diffuse. L'électrorétinogramme typique montre une onde b d'amplitude diminuée et avec un temps de latence augmenté, et une adaptation à l'obscurité perturbée (Kaplan et Aaberg, 1980 ; Priem et al., 1988a ; Hirose et al., 1991). À l'électro-oculogramme, le coefficient d'Arden est habituellement diminué (Kaplan et Aaberg, 1980 ; Hirose et al., 1991).

La perception des couleurs (Priem et Oosterhuis, 1988 ; Gasch et al., 1999 ; Holland et al., 2006) et la sensibilité aux contrastes (Monnet et Brezin, 2006) peuvent également être altérées au cours de l'évolution de la maladie.

Imagerie

L'angiographie à la fluorescéine peut montrer une diffusion à partir des veines et des capillaires rétinien, un œdème maculaire ou rétinien diffus et un œdème papillaire (Ryan et Maumenee, 1980 ; Gass, 1981 ; Priem et Oosterhuis, 1988) (fig. 14-14 et 14-15). Un retard de remplissage artérioveineux visible à l'angiographie à la fluorescéine mais absent à l'angiographie au vert d'indocyanine (ICG)

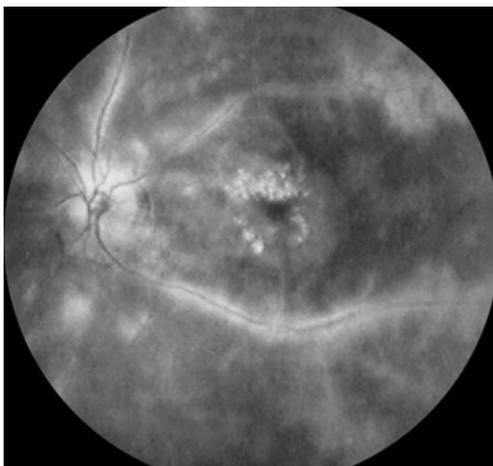


Fig. 14-14 – Angiographie à la fluorescéine chez un patient présentant une chorioretinopathie de type birdshot. Une diffusion du produit de contraste à partir des veines, un œdème maculaire cystoïde, un œdème rétinien diffus et un œdème papillaire peuvent être objectivés.

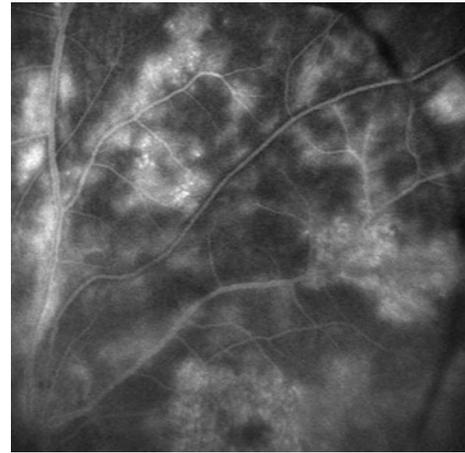


Fig. 14-15 – Angiographie à la fluorescéine chez un patient présentant une chorioretinopathie de type birdshot. Une diffusion du produit de contraste à partir des veines rétinien et des capillaires est observée. Des plages d'ischémie rétinien sont également visibles.

a également été décrit (Guex-Crosier et Herbort, 1997) ; ce signe a été attribué par ces auteurs à une altération de la barrière hémato-rétinienne résultant en une légère diffusion de fluorescéine dans les tissus adjacents avant son retour dans la circulation veineuse.

Les lésions de type birdshot sont silencieuses à l'angiographie à la fluorescéine ou apparaissent hypofluorescentes dès les temps précoces ; dans les formes avancées peu inflammatoires, elles peuvent devenir légèrement hyperfluorescentes aux temps tardifs, par imprégnation (Gass, 1981 ; Fardeau et al., 1999) ou par effet fenêtré (Herbort et al., 1996).

L'angiographie ICG est considérée plus sensible pour détecter les lésions de type birdshot (Howe et al., 1997) ; celles-ci apparaissent dès les temps intermédiaires comme des taches nodulaires hypofluorescentes (fig. 14-16) caractéristiques d'une atteinte choroïdienne (Herbort et al., 1996 ; Howe et al., 1997 ; Fardeau et al., 1999). Elles sont souvent bordées de vaisseaux choroïdiens. Le nombre de lésion angiographique est nettement plus élevé que celui des taches vues au fond d'œil ; ces dernières sont des lésions plus anciennes atrophiques, alors que les lésions non visibles à l'examen du fond

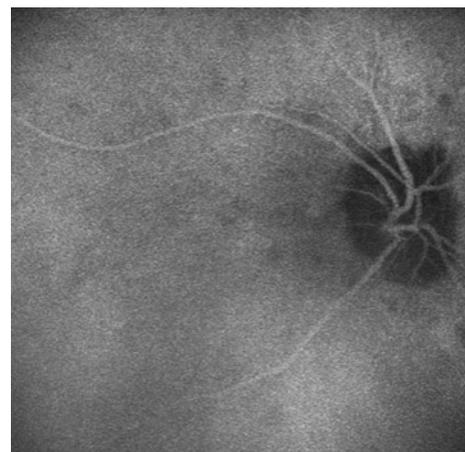


Fig. 14-16 – Angiographie au vert d'indocyanine chez un patient avec une chorioretinopathie de type birdshot. Des nodules hypofluorescents caractéristiques d'une atteinte choroïdienne sont visibles.

VASCULARITES RÉTINIENNES ASSOCIÉES À UNE PATHOLOGIE SYSTÉMIQUE

S. Dreifuss, I. K. Petropoulos

d'œil sont récentes et représentent vraisemblablement des granulomes actifs (Herbert *et al.*, 1996 ; Howe *et al.*, 1997 ; Fardeau *et al.*, 1999). Dans les cas très précoces avec maladie active, on note aux temps tardifs l'apparition d'une hyperfluorescence diffuse (Herbert *et al.*, 1996 ; Fardeau *et al.*, 1999) associée à une mauvaise définition des vaisseaux choroïdiens (Fardeau *et al.*, 1999).

L'OCT constitue la méthode de choix pour évaluer et suivre l'évolution de l'œdème maculaire cystoïde (Antcliff *et al.*, 2000). Elle est aussi utile pour déterminer la réponse au traitement. Elle peut également montrer une atrophie rétinienne du pôle postérieur dans les formes avancées (Monnet *et al.*, 2007). Des prototypes d'OCT à très haute résolution (3 µm) ont permis d'analyser les taches dépigmentées anciennes et montrer une désorganisation des couches rétinienne et une atrophie de l'épithélium pigmentaire et des photorécepteurs (Witkin *et al.*, 2005). L'OCT a également pu détecter une perte de la troisième bande hyper-réfléctive, qui est corrélée avec les symptômes et les déficits campimétriques (Gordon *et al.*, 2007 ; Monnet *et al.*, 2007).

Traitement et pronostic

La chorio-rétinopathie de type *birdshot* évolue sur plusieurs années et la fonction visuelle des patients non traités diminue progressivement (Oh *et al.*, 2002). Cependant, à ce jour, il n'existe pas d'études contrôlées pour déterminer l'efficacité des différents traitements pour prévenir la perte visuelle. Le choix du traitement reste donc largement empirique.

Le traitement classique repose sur l'administration sur de longues périodes de corticostéroïdes ou de ciclosporine A par voie générale.

Les corticostéroïdes par voie orale, péri-oculaire ou intravitréenne ont démontré une efficacité variable pour diminuer l'œdème maculaire cystoïde, l'hyalite et l'œdème papillaire (Kaplan et Aaberg, 1980 ; Ryan et Maumenee, 1980 ; Gass, 1981 ; Martidis *et al.*, 2001 ; Shah et Branley, 2005). Dans des formes sévères, des corticostéroïdes intraveineux pulsés peuvent être utilisés (Monnet et Brezin, 2006).

La ciclosporine A a démontré une certaine efficacité dans des études non contrôlées mais avec des effets secondaires importants : toxicité rénale et hypertension artérielle (Nussenblatt *et al.*, 1983 ; Le Hoang *et al.*, 1988). Pour réduire son dosage et sa toxicité, la ciclosporine A a été associée à l'azathioprine (Vitale *et al.*, 1994), au kétoconazole (Nussenblatt, 1998) et au mycophénolate mofétil (Kiss *et al.*, 2005) avec une efficacité variable.

Le traitement par immunoglobulines intraveineuses est une nouvelle approche thérapeutique (Rosenbaum *et al.*, 1999 ; LeHoang *et al.*, 2000 ; Cassoux *et al.*, 2002) permettant la réduction de la posologie quotidienne des corticostéroïdes, le maintien de l'acuité visuelle et la régression de l'œdème maculaire cystoïde chez un grand nombre de patients.

L'infliximab (Rothova *et al.*, 2004 ; Baughman *et al.*, 2005 ; Lindstedt *et al.*, 2005) et le daclizumab (Kiss *et al.*, 2005) constituent des agents thérapeutiques prometteurs.

Le pronostic visuel à long terme est conditionné par l'apparition d'un œdème maculaire cystoïde chronique ainsi que par une perte importante de la fonction visuelle périphérique, pouvant conduire à un handicap visuel majeur (Priem et Oosterhuis, 1988 ; Oh *et al.*, 2002 ; Rothova *et al.*, 2004). Un traitement immunosuppresseur avec épargne cortisonique sur une longue durée semble améliorer le pronostic visuel (Vitale *et al.*, 1994). Pourtant, en l'absence d'études randomisées contrôlées, difficiles à effectuer vu la rareté de la maladie, la stratégie thérapeutique optimale reste à déterminer.

Sarcoïdose

La sarcoïdose est une maladie systémique d'étiologie inconnue, caractérisée par une inflammation chronique granulomateuse pouvant toucher la quasi-totalité des organes (Newman *et al.*, 1997).

La maladie est retrouvée dans toutes les régions du globe et dans toutes les origines ethniques. Les deux sexes et tous les âges sont touchés avec toutefois un pic de fréquence chez les adultes entre vingt et quarante ans. Un facteur ethnique existe et l'incidence est très variable selon les régions, de 0,2 pour 100 000 habitants au Japon ou en Espagne, à soixante-quatre pour 100 000 habitants en Suède. En France, l'incidence est estimée à dix pour 100 000 habitants. Aux États-Unis, la population noire est plus à risque de développer la maladie, l'incidence y est estimée à quatre-vingt-deux pour 100 000, soit dix fois supérieure à celle de la population blanche (Bresnitz et Strom, 1983). Les manifestations cliniques sont souvent plus sévères et aiguës chez les patients d'origine africaine (Edmondstone et Wilson, 1985 ; Rybicki *et al.*, 1997). De plus, le diagnostic est généralement plus précoce et une atteinte oculaire initiale a été plus fréquemment observée dans la population noire (Evans *et al.*, 2007).

Les poumons sont le plus fréquemment atteints, suivi par les ganglions thoraciques, la peau et les yeux (Newman *et al.*, 1997). L'origine africaine, un début de la maladie tardif, une évolution persistant au-delà de six mois, l'atteinte de plus de trois organes et le stade III radiographique — infiltrat parenchymateux pulmonaire sans adénopathie — sont des facteurs de mauvais pronostic (Takada *et al.*, 1993 ; Newman *et al.*, 1997).

Pathogénie

Une réaction granulomateuse est une réponse immune retardée visant à prévenir la dissémination de pathogènes intracellulaires. Dans la sarcoïdose, cette réaction est considérée comme la conséquence d'une réponse immunologique chronique contre un antigène non identifié.

Des études épidémiologiques (Parkes *et al.*, 1987 ; Edmondstone, 1988 ; Kern *et al.*, 1993) laissent supposer qu'un élément environnemental pourrait jouer un rôle déclencheur de la maladie, et une origine infectieuse est parfois suspectée. Des mycobactéries et le virus de l'herpès 8 ont été occasionnellement retrouvés dans les granulomes sarcoïdosiens (Saboor *et al.*, 1992 ; Fidler *et al.*, 1993 ; el-Zaatari *et al.*, 1997 ; Di Alberti *et al.*, 1998).

Des facteurs génétiques déterminent le risque de développer la maladie, sa sévérité et son pronostic (Brennan *et al.*, 1984 ; Hillerdal *et al.*, 1984).

La pathogénie suppose l'exposition à un antigène encore inconnu, une réaction immunologique acquise et cellulaire induite par les cellules présentatrices d'antigène et les lymphocytes T, le relâchement de cytokines et des cellules immunes effectrices responsables d'une réponse immunitaire non spécifique et exagérée. La réponse est initiée par l'accumulation de lymphocytes CD4⁺, puis par l'organisation de granulomes non caséeux. Ces granulomes sont des structures compactes constituées de cellules mononucléaires phagocytaires et de cellules épithélioïdes et multinucléées qui en sont issues, ainsi que de lymphocytes CD8⁺ et B. En périphérie se trouvent des cellules CD4⁺ (Agostini *et al.*, 2000). La formation de granulomes non caséeux est l'élément pathologique nécessaire au diagnostic. Il n'est toutefois pas spécifique de la sarcoïdose.

Manifestations cliniques, diagnostic

La majorité des patients présente initialement des symptômes systémiques non spécifiques tels que fatigue, inappétence et perte pondérale, fièvre, parfois associés à des arthralgies ou des atteintes cutanées.

Le syndrome de Löfgren est une manifestation aiguë de la sarcoïdose associant érythème noueux, arthrite et adénopathie hilare pulmonaire. Le syndrome de Heefordt consiste en un état fébrile, une tuméfaction parotidienne et une uvéite associée à une paralysie faciale.

Atteintes pulmonaires, imagerie, biologie

Les symptômes respiratoires, dyspnée, toux, douleurs thoraciques sont souvent au premier plan. Plus de 90 % des patients vont présenter une atteinte thoracique. Ainsi, la recherche diagnostique est principalement orientée vers la recherche d'une atteinte des poumons et du médiastin.

La radiographie du thorax permet de classer la maladie en quatre stades de sévérité croissante : le stade I est caractérisé par des adénopathies hilaires bilatérales sans atteinte du parenchyme pulmonaire, le stade II par des adénopathies et une atteinte du parenchyme pulmonaire et le stade III par un infiltrat pulmonaire sans adénopathie, le stade IV étant celui de la fibrose pulmonaire (Hunninghake *et al.*, 1994, 1999 ; Gottlieb *et al.*, 1997).

La tomographie computerisée à haute résolution permet d'évaluer plus précisément une atteinte des ganglions médiastinaux et du parenchyme pulmonaire (Kosmorsky *et al.*, 1998 ; Takahashi *et al.*, 2001 ; Kaiser *et al.*, 2002) ; elle est également très utile pour localiser un éventuel site à biopsier (Hamper *et al.*, 1986). L'examen des fonctions pulmonaires recherche une limitation de la capacité de diffusion du monoxyde de carbone. Par la suite, une atteinte pulmonaire de type restrictive peut se développer. Le lavage broncho-alvéolaire est pratiqué à la recherche d'une lymphocytose avec augmentation du rapport CD4⁺/CD8⁺.

L'augmentation du taux de l'enzyme de conversion de l'angiotensine peut aider au diagnostic et est souvent utilisée comme examen de dépistage. Toutefois, cet examen manque de spécificité : ce taux est augmenté dans d'autres affections telles que la beryllose, les infections à mycobactéries, la silicose, l'histoplasmosse, la lymphangiomyomatose, le poumon de fermier, la maladie de Gaucher et la cirrhose biliaire primitive. Certaines de ces maladies, en particulier la lèpre et les autres infections à mycobactéries, touchent aussi la sphère oculaire et il convient donc de les inclure dans le diagnostic différentiel. L'enzyme de conversion de l'angiotensine est produite principalement par les macrophages pulmonaires et l'endothélium vasculaire ; elle est élevée chez 60 % à 90 % des patients lorsque la maladie est active (Lieberman, 1989). Elle peut aussi être élevée dans l'humeur aqueuse des patients souffrant d'uvéite sarcoïdique (Weinreb *et al.*, 1985).

La scintigraphie au gallium, qui permet de détecter le gallium radioactif concentré dans les granulomes, est utile pour détecter des atteintes extraoculaires comme celles des glandes lacrymales, des glandes parotides et des poumons (Karma *et al.*, 1987). La combinaison d'une augmentation du taux de l'enzyme de conversion de l'angiotensine et d'un scanner au gallium positif est un indice en faveur d'une sarcoïdose oculaire même en l'absence d'atteinte radiologique pulmonaire évidente (Power *et al.*, 1995).

Un test de Mantoux négatif ou se négativant est aussi suggestif de sarcoïdose.

Dans le bilan biologique systémique, on trouve parfois une hypercalcémie et hypercalciurie, une augmentation de la vitesse de sédimentation, du lysozyme, des gammaglobulines. Ces marqueurs manquent toutefois de spécificité.

La clinique et un faisceau d'arguments paracliniques sont nécessaires pour rendre probable le diagnostic de sarcoïdose. Le diagnostic de certitude requiert la mise en évidence histologique d'un granulome non caséeux. L'inspection des annexes oculaires est particulièrement importante et peut localiser des granulomes à biopsier. En cas d'atteinte oculaire ou pulmonaire compatible avec la sarcoïdose, la biopsie de la conjonctive a un rendement intéressant en présence de follicules faciles à biopsier (Spaide et Ward, 1990 ; Gambrelle *et al.*, 2006). Toutefois, sans lésion conjonctivale, la biopsie des glandes salivaires accessoires non dirigée, « à l'aveugle », ou la biopsie pulmonaire transbronchique étagée semble avoir un meilleur rendement pour confirmer le diagnostic (Mitchell *et al.*, 1980 ; Michon-Pasturel *et al.*, 1996 ; Leonard *et al.*, 1997 ; Chevalet *et al.*, 2004 ; Gambrelle *et al.*, 2006).

Atteintes ophtalmologiques

Une atteinte oculaire est observée dans 22 % à 50 % des cas (Obenauf *et al.*, 1978 ; Jabs et Johns, 1986). Elle est généralement bilatérale, parfois asymétrique et peut être la manifestation initiale de la maladie et précéder de plusieurs années les atteintes extraoculaires (Karma *et al.*, 1987 ; Rothova *et al.*, 1989 ; Akova et Foster, 1994). Deux pics d'incidence ont été rapportés, le premier entre vingt et trente ans et un second entre cinquante et soixante ans. Les manifestations les plus fréquentes sont l'uvéite (30 % à 70 % des cas) et les nodules conjonctivaux (Obenauf *et al.*, 1978 ; Jabs et Johns, 1986 ; Karma *et al.*, 1987). Les atteintes des glandes lacrymales ne sont pas rares (Evans *et al.*, 2007) et sont souvent asymptomatiques ou accompagnées d'un syndrome sec. L'examen soigneux de la conjonctive et de la glande lacrymale permet de retrouver des granulomes sarcoïdiques qui peuvent être biopsiés facilement. Les manifestations orbitaires sont plus rares, généralement unilatérales et miment d'autres pathologies orbitaires inflammatoires. L'atteinte de la cornée par un granulome est exceptionnelle (Rothova, 2000).

L'uvéite est une manifestation courante de la sarcoïdose. L'uvéite antérieure est la manifestation oculaire la plus fréquente : elle est présente chez presque deux tiers des patients. Elle est classiquement chronique avec des précipités rétrocornéens en « graisse de mouton » et parfois associée à des nodules iriens (Obenauf *et al.*, 1978). Les complications principales sont celles des uvéites chroniques, à savoir le développement d'une cataracte (prévalence de 8 % à 17 %) et d'un glaucome secondaire (prévalence de 11 % à 23 %). Une iridocyclite à précipités rétrocornéens fins, aiguë et récurrente est retrouvée dans 15 % à 45 % des cas (James *et al.*, 1976 ; Obenauf *et al.*, 1978 ; Jabs et Johns, 1986).

Les uvéites intermédiaires et postérieures sont plus rares, mais sont grevées d'une morbidité plus importante. Elles sont caractérisées par une hyalite, par des vascularites, généralement sous forme de périphlébites visibles à l'examen biomicroscopique ou à l'angiographie. Ces vascularites rétinienne sont caractérisées par un engainement duveteux segmentaire ou diffus (fig. 14-17) et associées à des condensations vitréennes en regard, donnant un aspect de « taches de bougie ». Les vascularites peuvent être occlusives et se compliquer dans les formes sévères de néovascularisation rétinienne ou papillaire. Un œdème maculaire cystoïde est fréquemment retrouvé. Des nodules choroïdiens hypopigmentés laissant des cicatrices pigmentées sont fréquemment associés à la sarcoïdose et peuvent faire évoquer le diagnostic de chorioretinopathie de type *birdshot* (cf. *supra*). L'atteinte est habituellement bilatérale (Stavrou *et al.*, 1997).

En cas d'uvéite intermédiaire, des exsudats pré-rétiniens inférieurs en « œufs de fourmis » et une membrane cyclétique peuvent également être observés.

L'angiographie à la fluorescéine permet une évaluation détaillée et souvent plus fine de l'atteinte vasculaire rétinienne que l'examen

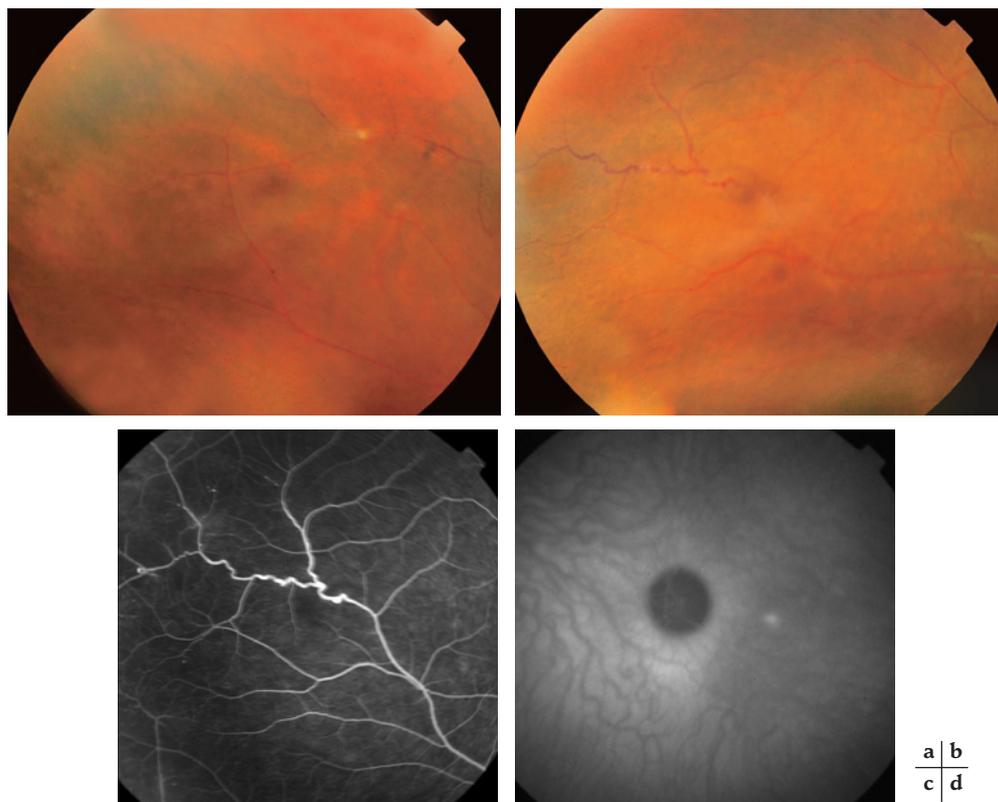


Fig. 14-17 – Atteinte chorioretinienne au cours d'une neuro-sarcoïdose.
a. Engainement segmentaire d'une veine rétinienne périphérique associé à une condensation vitrénne en regard. **b.** Périphlébite occlusive avec tortuosité et dilatation de la portion distale du vaisseau affectée. **c.** Angiographie à la fluorescéine à 3 minutes : imprégnation de la paroi du vaisseau atteint associée à des zones de non perfusion capillaire périphériques. **d.** Angiographie au vert d'indocyanine à 16 minutes : hyperfluorescence d'un granulome sarcoïdosi que actif.

du fond d'œil. Elle montre des hyperfluorescences périvasculaires dès les temps précoces (fig. 14-18). L'angiographie au vert d'indocyanine permet une meilleure observation de la choroïde. Elle est plus sensible pour détecter les granulomes choroïdiens, dont certains ne sont pas visibles à l'examen biomicroscopique. Aux temps précoces de l'angiographie au vert d'indocyanine, ces granulomes sont iso- ou hypofluorescents et disséminés au pôle postérieur et en périphérie rétinienne (fig. 14-19). Aux temps tardifs, ils peuvent rester hypofluorescents ou devenir iso- ou hyperfluorescents (fig. 14-17d). Un deuxième signe angiographique fréquemment retrouvé consiste en des petits points hyperfluorescents apparaissant dans les phases tardives. On retrouve aussi une perte de la trame des vaisseaux choroïdiens avec fuite dans les temps intermédiaires. Dans la phase active de l'affection, on note une hyperperméabilité vasculaire se traduisant par une hyperfluorescence diffuse du pôle

postérieur. L'angiographie au vert d'indocyanine s'avère utile pour suivre la régression des lésions sous traitement (Wolfensberger et Herbort, 1999 ; Matsuo et al., 2000 ; Herbort et al., 2001).

Les complications de l'uvéite sarcoïdosi que sont fréquentes et responsables notamment d'altération de l'acuité visuelle. Elles sont dues au développement d'un œdème maculaire cystoïde, d'opacité des milieux, cataracte en premier lieu, d'un glaucome secondaire, d'une néovascularisation rétinienne, d'un décollement de la rétine exsudatif ou tractionnel, ou de la formation d'une membrane épirétinienne (Dana et al., 1996 ; Stavrou et al., 1997 ; Rothova, 2000 ; Lobo et al., 2003).

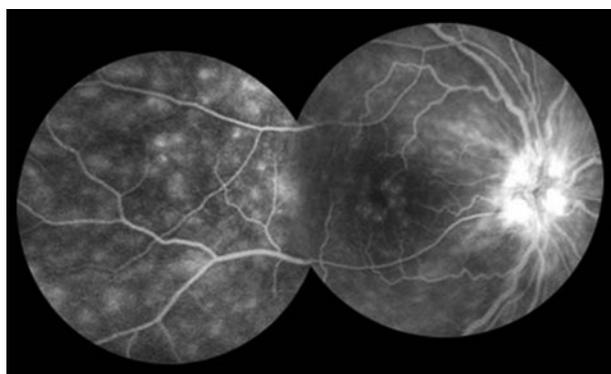


Fig. 14-18 – Granulomes sarcoïdosi ques. Angiographie à la fluorescéine. Œdème papillaire, œdème maculaire et multiples hyperfluorescences périvasculaires correspondant à des granulomes actifs.

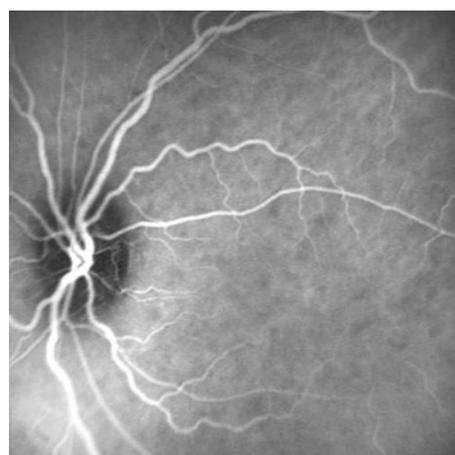


Fig. 14-19 – Granulomes sarcoïdosi ques. Angiographie au vert d'indocyanine. Hypofluorescences nodulaires correspondant aux granulomes choroïdiens. (Dr E. Bagliro, Clinique universitaire d'ophtalmologie, Genève.)

La sarcoïdose est une des uvéites les plus cécitantes avec l'arthrite juvénile idiopathique (Rothova et al., 1996).

Atteintes neuro-ophtalmologiques et neurologiques

Ces atteintes sont retrouvées dans 5 % à 10 % des cas, souvent associées à des manifestations d'autres organes, en particulier l'uvéite (Newman et al., 1997 ; Edelsten et al., 1999 ; Jones, 2002).

La neurosarcoïdose touche préférentiellement les leptoméninges de la base du crâne et affecte préférentiellement les nerfs crâniens, en premier lieu le nerf facial. Les nerfs oculomoteurs peuvent aussi être atteints (Nowak et Widenka, 2001). La présence d'un granulome au niveau des leptoméninges peut comprimer un nerf ou provoquer une hypertension intracrânienne par obstruction de l'écoulement du liquide céphalorachidien. Des lésions infiltratives sont aussi rencontrées sur le trajet des nerfs ou dans le sinus caveux. Enfin, la vascularite peut mener à une atteinte ischémique au niveau du tronc.

Une compression, un infiltrat, une ischémie des voies optiques peuvent mener à un déficit du champ visuel. Une atteinte chiasmatique avec des signes d'hypopituitarisme doit aussi faire évoquer le diagnostic de sarcoïdose (Sahel et al., 1986). En cas d'atteinte antérieure du nerf optique, on peut observer une papillite liée à l'uvéite postérieure, une neurorétinite, un œdème papillaire de stade, une névrite optique rétrobulbaire mimant une atteinte démyélinisante ou une neuropathie optique ischémique antérieure (Kosmorsky et Prayson, 1996).

L'examen du liquide céphalorachidien en cas de méningite retrouve le plus souvent une pléiocytose à prédominance lymphocytaire et une hyperprotéinorachie.

La sarcoïdose peut aussi s'accompagner d'une atteinte nerveuse périphérique, donnant un tableau de neuropathie chronique ou subaiguë.

Autres atteintes

Des nodules granulomateux sont mobiles, sous-cutanés, durs, souvent présents au niveau des extrémités inférieures. Une biopsie de ces lésions révèle souvent un granulome non caséux. Ces lésions ne doivent pas être confondues avec les nodules de l'érythème noueux. Ceux-ci sont érythémateux, surélevés, tendres à la palpation et on peut les retrouver dans d'autres maladies, entre autres des réactions allergiques à des médicaments, des infections, à streptocoques en particulier, des colites ou la maladie de Behçet.

L'atteinte inflammatoire articulaire de la sarcoïdose peut être chronique ou aiguë. Des atteintes cardiaques, principalement sous forme de troubles du rythme, de conduction et de repolarisation peuvent être la cause d'issue fatale chez les patients souffrant de sarcoïdose. Les atteintes rénales, hépatiques sont rares (Newman et al., 1997).

Traitement

En l'absence de complications, les patients doivent être surveillés régulièrement sans traitement spécifique. Une thérapie systémique est indiquée en cas d'atteinte viscérale sévère, dont les uvéites postérieures et la neurosarcoïdose. La corticothérapie est le traitement généralement proposé.

Sur le plan oculaire, l'uvéite antérieure répond généralement aux corticostéroïdes locaux. En cas d'atteinte postérieure isolée et unilatérale, des injections péribulbaires de corticoïdes sont parfois suffisantes. Dans les atteintes postérieures bilatérales, une corticothérapie systémique s'impose. La dose d'attaque est de 0,5 à 1 mg/kg par jour. Dans les cas sévères, la corticothérapie est débutée par bolus de solumédrol. En l'absence de signe d'évolutivité, elle est progressivement diminuée sur douze mois jusqu'à une dose d'entretien

minimale efficace. La corticothérapie est fréquemment maintenue plusieurs années. En cas de corticorésistance ou de corticodépendance, un traitement immunosuppresseur doit être envisagé.

Maladie de Behçet

La maladie de Behçet (ou maladie d'Adamantiades-Behçet) est une pathologie multisystémique d'origine inconnue, caractérisée par des ulcérations buccales et génitales, des lésions cutanées et une atteinte oculaire inflammatoire. Les articulations, le système nerveux central et le tube digestif sont parfois aussi touchés.

L'évolution clinique de la maladie est chronique et entrecoupée de poussées inflammatoires récidivantes.

Sur le plan oculaire, elle se manifeste souvent par une vascularite rétinienne grave, engendrant des atteintes sévères, pouvant parfois mener à la cécité.

Historique, épidémiologie

La première description de la maladie est probablement celle d'Hippocrate (Feigenbaum, 1956). En 1931, Benedictos Adamantiades, ophtalmologiste grec, décrit le cas d'un homme de vingt ans présentant une uvéite récidivante à hypopyon, une phlébite, des ulcérations orales et génitales, et une arthrite du genou. En 1937, Hulusi Behçet, dermatologiste turc, publie trois cas de patients présentant la même constellation clinique. Il donne alors son nom à ce syndrome.

La maladie de Behçet est présente dans le monde entier ; toutefois une fréquence plus élevée est retrouvée dans le bassin méditerranéen, au Moyen-Orient et en Extrême-Orient, traçant ainsi une prévalence augmentée le long de l'ancienne route de la soie. La prévalence varie entre les pays, de quatre-vingts à trois cents cas pour 100 000 habitants en Turquie, huit à dix cas pour 100 000 habitants au Japon et six cas pour 100 000 habitants en Grèce (Zafirakis, 2002). La maladie est généralement plus sévère chez les hommes. L'âge moyen au moment du diagnostic se situe dans la troisième décennie.

Pathogénie

L'étiologie de la maladie de Behçet est inconnue. La lésion anatomopathologique principale est une vascularite leucocytoclastique, avec prolifération des cellules endothéliales et constitution de thrombus veineux (George et al., 1997). Une susceptibilité génétique, des facteurs environnementaux (infections virales ou bactériennes), des anomalies de la réponse inflammatoire (protéines du choc thermique, dysrégulation de la production de NO) et immunitaire ont été proposés comme mécanismes pathogéniques (Amoura et al., 2006).

L'association entre la maladie de Behçet et l'antigène HLA B51 a été décrite pour la première fois dans la population japonaise (Ohno et al., 1982), puis retrouvée dans d'autres populations. La fréquence de l'HLA B51 chez les patients atteints est de 79 % en Grèce, 77 % en Turquie, 75 % en Israël et 57 % au Japon (Verity et al., 1999). Le rôle exact de cet antigène n'est pas connu, mais il pourrait favoriser un dysfonctionnement des neutrophiles (Amoura et al., 2006). En outre, les gènes *MICA*, situés à proximité du locus HLA B sur le bras court du chromosome 6 pourraient également être impliqués (Amoura et al., 2006). Les mécanismes exacts restent à élucider.

Diagnostic

Le diagnostic de la maladie de Behçet repose sur l'association de plusieurs manifestations cliniques. Des critères diagnostiques ont été proposés (tableau 14-III) (ISGBD, 1990). Des présentations cliniques atypiques et des formes incomplètes de la maladie rendent parfois le diagnostic difficile (Pandrea et al., 2007).

Tableau 14-III
Critères diagnostiques internationaux validés pour la maladie de Behçet (*International Study Group for Behçet's Disease, 1990*).

Ulcérations buccales récidivantes (aphteuses ou herpétiformes, récidivant au moins trois fois par année)

Et au moins deux des quatre critères suivants :

Ulcérations génitales récidivantes

Lésions oculaires (uvéïte, hyalite ou vascularite rétinienne)

Lésions cutanées (érythème noueux, pseudo-folliculite, papulo-pustules ou nodules acnéiformes en dehors de toute corticothérapie)

Test pathergique positif (lu à 24-48 heures)

Manifestations cliniques extraoculaires

Ulcérations buccales. — Les aphtes constituent la manifestation la plus fréquente de la maladie de Behçet ; elle est nécessaire au diagnostic. Les ulcérations buccales sont douloureuses, superficielles ou profondes, uniques ou en grappes. Toutes les régions de la cavité buccale peuvent être atteintes, la localisation antérieure étant toutefois plus fréquente. Elles ont habituellement un aspect blanchâtre disciforme, avec des bords érythémateux bien délimités et un fond nécrotique jaunâtre. Elles peuvent, rarement, être punctiformes, plus nombreuses et coalescentes (aspect herpétiforme). Les aphtes persistent une à deux semaines et disparaissent sans laisser de cicatrice. Elles récidivent dans un intervalle de quelques semaines ou mois. Elles constituent souvent la manifestation inaugurale de la maladie et peuvent précéder l'apparition des signes oculaires de plusieurs d'années. Il convient de les différencier des aphtes de la maladie de Reiter, qui sont indolores et de localisation plus postérieure.

Ulcérations génitales. — Elles ressemblent aux ulcérations buccales, mais elles sont plus grandes, plus profondes et moins fréquentes. Les deux sexes sont atteints.

Lésions cutanées. — Elles consistent en un érythème noueux, une pseudo-folliculite, des papulo-pustules ou des nodules acnéiformes.

Des mono- ou oligoartrites et synovites non spécifiques, séronégatives, de courte durée peuvent apparaître. Elles ne sont pas déformantes et touchent préférentiellement les genoux et les chevilles.

Des thrombophlébites superficielles ou profondes surviennent chez un quart des patients. Une atteinte artérielle est moins fréquente et se traduit par une aortite ou des anévrismes périphériques et des thromboses. Les embolies pulmonaires et les infarctus du myocarde liés à la maladie de Behçet sont plus rares.

L'atteinte du système nerveux central (dénommée « neuro-Behçet ») concerne essentiellement le parenchyme. Elle traduit une évolution sévère de la maladie et le pronostic est réservé.

Manifestations cliniques oculaires

L'atteinte oculaire survient chez plus de 50 % des patients souffrant d'une maladie de Behçet (jusqu'à 70 % à 90 % chez les hommes). Elle est inaugurale dans environ un cas sur cinq mais typiquement apparaît dans les deux à quatre ans après le début de la maladie. Elle est plus fréquente et sévère chez les hommes jeunes et chez les patients d'origine japonaise ou turque. L'atteinte oculaire est généralement bilatérale (80 %).

Uvéïte antérieure

L'uvéïte antérieure est de meilleur pronostic visuel que l'atteinte postérieure. Elle est caractérisée par des épisodes récurrents et souvent bilatéraux de vision floue avec douleur péri-orbitaire ou oculaire et photophobie. L'uvéïte antérieure est non granuloma-

teuse, avec des précipités rétrocornéens fins localisés typiquement en inférieur.

La présence d'un hypopyon doit faire évoquer le diagnostic ; c'est toutefois un signe qui n'est pas toujours retrouvé et qui n'est pas spécifique : il correspond à une accumulation de cellules inflammatoires visibles en inférieur dans la chambre antérieure. Il est typiquement mobile et disparaît rapidement, pouvant ainsi échapper à l'observation.

Uvéïte postérieure

L'uvéïte postérieure se manifeste par une baisse de vision indolore et des myodésopsies. L'examen du fond d'œil révèle une hyalite, souvent sévère, et des plages de nécrose rétinienne. Il s'agit d'infiltrats disséminés blanchâtres de la rétine interne, dont les bords sont mal délimités, donnant à la rétine un aspect de nuage obstruant les vaisseaux sous-jacents (fig. 14-20). Ces infiltrats sont typiquement transitoires et disparaissent sans laisser de cicatrice (Dominguez et Irvine, 1997). Ils sont très souvent accompagnés d'hémorragies (Dominguez et Irvine, 1997 ; Gedik et al., 2005). Des infiltrats rétinien plus profonds, touchant également la rétine externe et associés à des occlusions vasculaires, sont aussi observés.

L'atteinte du nerf optique sous forme d'hyperémie papillaire (Gedik et al., 2005), d'œdème papillaire, de neuropathie optique inflammatoire ou ischémique, est fréquente.

Vascularite rétinienne

Les vascularites rétiniennes observées au cours de la maladie de Behçet sont un signe redouté ; elles peuvent évoluer rapidement vers une cécité (fig. 14-21).

Tous les vaisseaux peuvent être atteints. On observe le plus souvent une périphlébite occlusive, caractérisée par un aspect de « brume » floconneuse blanchâtre entourant la colonne sanguine. L'atteinte est segmentaire. Des occlusions veineuses rétiniennes thrombotiques, avec ou sans ischémie maculaire, sont observées.

Une périartérite est moins fréquente, caractérisée par un engaiement de la paroi artériolaire pouvant entraîner des occlusions des branches artériolaires.

À un stade avancé de la maladie, l'atteinte peut résulter en une atrophie papillaire et rétinienne diffuse avec atténuation et sclérose des vaisseaux apparaissant alors comme de fins fils blanchâtres. La cécité est fréquente à ce stade de l'évolution.

Observations angiographiques

L'angiographie à la fluoresceïne est importante pour le bilan de l'atteinte rétinienne et permet d'observer des atteintes infraclini-

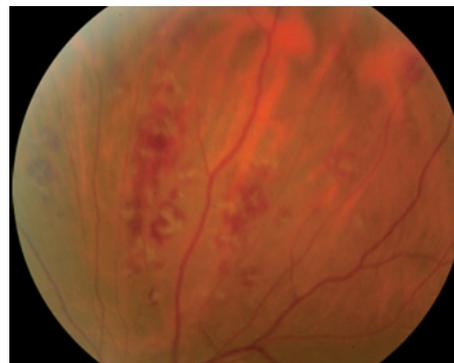


Fig. 14-20 – Plages de nécrose rétinienne périphériques chez un patient atteint de maladie de Behçet. Des infiltrats blanchâtres typiques associés à des hémorragies rétiniennes sont visibles. (Dr Y. Guex-Crosier, hôpital ophtalmique Jules-Gonin, Lausanne.)

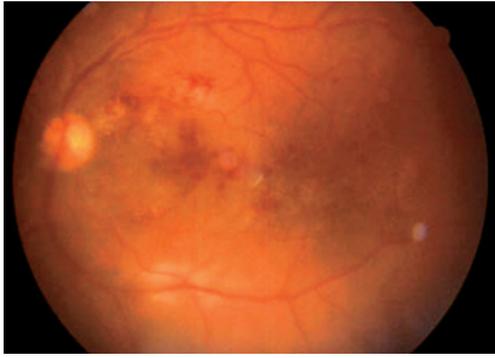


Fig. 14-21 – Inflammation des veines et des artères dans un cas de maladie de Behçet, accompagnée d'œdème maculaire et d'hémorragies entraînant une perte conséquente de la vision.

ques. Le signe le plus fréquent est une diffusion du colorant à partir du nerf optique observée dès les temps précoces, avec imprégnation de la région péripapillaire (Evereklioglu, 2005 ; Gedik et al., 2005). Un œdème papillaire, une imprégnation périvasculaire de la rétine, une fuite du colorant au niveau des vaisseaux rétinien, des plages d'œdème rétinien, d'hémorragies et d'exsudats sont aussi observés.

Un œdème maculaire cystoïde est souvent présent, touchant plus de la moitié des patients avec atteinte oculaire. Il constitue une complication souvent difficile à traiter. Une atteinte ischémique de la macula est plus rare. L'angiographie à la fluorescéine peut révéler la présence de néovaisseaux rétinien ou papillaires.

L'angiographie au vert d'indocyanine est normale dans environ un cas sur cinq avec une maladie oculaire active (Gedik et al., 2005). Elle est utile pour objectiver les atteintes choroïdiennes et papillaires. L'observation la plus fréquente est une hyperfluorescence papillaire tardive, indiquant une inflammation des vaisseaux papillaires (Gedik et al., 2005). L'angiographie au vert d'indocyanine peut objectiver également des taches hyperfluorescentes, des plaques hypofluorescentes, une fuite du colorant au niveau des vaisseaux choroïdiens et des choriocapillaires, un remplissage irrégulier des choriocapillaires, une imprégnation tardive du tissu stromal choroïdien (Matsuo et al., 1999 ; Klaeger et al., 2000 ; Atmaca et Sonmez, 2003 ; Gedik et al., 2005).

Les lésions constatées à l'angiographie au vert d'indocyanine répondent plus rapidement au traitement par rapport à celles observées à l'angiographie à la fluorescéine (Klaeger et al., 2000).

Complications oculaires tardives

Outre l'œdème maculaire cystoïde chronique, qui peut aboutir à des changements structurels de la macula, voire un trou maculaire, les autres complications tardives comprennent la formation d'une cataracte, de synéchies irido-cristaliniennes, une déformation et/ou une atrophie de l'iris, un glaucome secondaire (Elgin et al., 2004) qui peut être néovasculaire, un décollement du vitré, un décollement de la rétine exsudatif ou rhégmotogène, une membrane épirétinienne, une atrophie rétinienne ou optique, une néovascularisation irienne ou rétinienne, et des hémorragies intravitréennes.

Traitement

Le traitement de l'atteinte oculaire doit être évalué au cas par cas. Une combinaison de plusieurs médicaments est souvent nécessaire. En général, la durée du traitement doit être au moins de deux à six mois avec un suivi rapproché. Si un agent immunosuppresseur a été introduit, le traitement doit idéalement être continu jusqu'à vingt-

quatre mois avec réduction progressive et arrêt pendant les six mois suivants (Evereklioglu, 2005).

Les corticostéroïdes constituent la base du traitement initial. Ils sont débutés à de hautes doses ; la dose est diminuée progressivement sur quelques semaines. Ils sont administrés par voie topique en cas d'atteinte légère d'uvéïte antérieure. Une voie péri-oculaire est préférée en cas d'atteinte modérée d'uvéïte intermédiaire ou postérieure, surtout unilatérale, avec vitrite et œdème maculaire cystoïde. Des corticostéroïdes par voie systémique doivent être administrés en cas d'aggravation aiguë et sévère d'uvéïte antérieure, postérieure, ou panuvéïte, et en cas d'atteinte bilatérale. La corticothérapie au long court est à éviter ; elle n'améliore pas le pronostic visuel et l'inflammation devient souvent corticorésistante.

Plusieurs autres agents immunosuppresseurs, tels que l'azathioprine, la méthotrexate, la ciclosporine A, le chlorambucil, le cyclophosphamide, la colchicine, le tacrolimus et l'interféron α ont été utilisés, seuls ou en combinaison, avec succès variable.

Une augmentation du nombre de récepteurs au TNF (Turan et al., 1997) et des concentrations de TNF augmentées (Evereklioglu et al., 2002) ont été retrouvées chez les patients avec une maladie de Behçet ; les agents anti-TNF ont ainsi été introduits récemment avec succès dans l'arsenal thérapeutique. L'infliximab a montré un effet rapide et efficace, au moins à court terme, sur la panuvéïte (Munoz-Fernandez et al., 2001 ; Sfikakis et al., 2001) et la vitrite (Arayssi et al., 2005) réfractaires aux traitements conventionnels. Une étude récente (Sfikakis et al., 2004) prospective a montré un effet favorable de l'infliximab dans les cas d'uvéïtes récidivantes sévères menaçant la vision avec résolution de l'œdème maculaire cystoïde chez 90 % des patients et régression complète sans autres récurrences chez 60 % après un suivi de trente-deux semaines. Les facteurs anti-TNF constituent des médicaments prometteurs pour la maladie de Behçet oculaire, mais la durée du traitement nécessite d'être définie par des études contrôlées.

Un traitement chirurgical est indiqué en cas d'apparition de membrane épirétinienne, de trou maculaire, de décollement de la rétine, de cataracte ou de glaucome réfractaire.

Pronostic oculaire

Malgré le traitement approprié, un sur quatre à un sur dix des patients avec une maladie de Behçet oculaire aboutissent à la cécité (Evereklioglu, 2005). Une collaboration multidisciplinaire est importante pour la prise en charge des patients souffrant de cette maladie grave. La durée moyenne entre la première ulcération buccale et le diagnostic est en moyenne de quatre ans (Alpsoy et al., 2003). Or la maladie de Behçet peut aboutir à la cécité dans un délai plus court si elle n'est pas reconnue et traitée (Rosenbaum, 2004). La reconnaissance des signes cliniques de la maladie et un diagnostic précoce sont cruciaux.

Vascularites rétiniennes associées à la sclérose en plaques

La sclérose en plaques est une maladie inflammatoire auto-immune du système nerveux central caractérisée par une démyélinisation focale aiguë et une perte axonale. La remyélinisation incomplète laisse place à de multiples plaques sclérosées, d'où la maladie tire son nom. La maladie commence chez la majorité des patients par des dysfonctions neurologiques épisodiques, largement réversibles, c'est la forme dite de poussées-rémissions. L'évolution est ensuite généralement progressive et caractérisée par une aggravation irréversible des atteintes neurologiques. Un patient sur cinq présente une forme progressive dès le début de la maladie (Compston et Coles, 2002).

La maladie touche principalement les adultes jeunes, les femmes deux fois plus fréquemment que les hommes. Il existe une distribution géographique avec une incidence augmentée dans les latitudes nord en Europe et aux États-Unis. Des facteurs environnementaux et génétiques favorisent le développement de la maladie. Ainsi certains agents infectieux sont suspectés (Challoner *et al.*, 1995 ; Sriram *et al.*, 1999 ; Derfuss *et al.*, 2001) et les allèles DR15 et DR6 des antigènes d'histocompatibilité de classe II ont été retrouvés dans certaines populations (Compston et Coles, 2002).

Le diagnostic clinique se base sur la dissémination temporelle et spatiale des lésions, c'est-à-dire la survenue d'un deuxième épisode clinique dans une localisation différente du système nerveux central. Récemment des critères radiologiques fondés sur la résonance magnétique nucléaire ont été établis et permettent un diagnostic plus précoce avant la dissémination (McDonald *et al.*, 2001 ; Polman *et al.*, 2005).

Manifestations neuro-ophtalmologiques

Les manifestations neuro-ophtalmologiques liées à la sclérose en plaques sont fréquentes et peuvent toucher les voies visuelles afférentes et efférentes (Jacobs et Galetta, 2004 ; Chen et Gordon, 2005 ; Frohman *et al.*, 2005). La névrite optique démyélinisante est caractérisée par une baisse de l'acuité visuelle progressant en quelques jours, accompagnée dans plus de 90 % des cas par des douleurs exacerbées aux mouvements oculaires. La vision des contrastes et des couleurs est souvent altérée (*Optic Neuritis Study Group*, 1991). Dans deux tiers des cas, le disque optique apparaît normal à l'examen du fond d'œil. L'évolution est marquée par une atrophie du nerf optique.

La présence ou l'absence de lésions de la substance blanche est un facteur important pour évaluer le risque de développer une sclérose en plaques en présence d'une névrite optique. Dans une étude longitudinale, dix ans après un épisode de névrite optique isolé, 56 % des patients qui avaient une ou plusieurs atteintes de la substance blanche au moment du diagnostic de la névrite optique ont développé une sclérose en plaques. Alors que 22 % des patients avec une IRM normale ont développé d'autres lésions démyélinisantes au cours du suivi. En cas de névrite optique isolée, le risque de développer d'autres lésions démyélinisantes est accru chez les femmes jeunes, lorsque la névrite est unilatérale et douloureuse et que l'aspect du nerf optique au fond d'œil est normal (Thrower, 2007).

Le traitement de la névrite optique par corticoïdes à haute dose (généralement 1 g par jour en intraveineux pendant trois jours avec ou sans relais par prednisonne orale) aboutit à une récupération plus rapide de l'acuité visuelle, mais n'a pas montré de bénéfice sur le pronostic visuel à long terme (*Optic Neuritis Study Group*, 1997).

Un traitement immunomodulateur initié au moment du premier épisode de démyélinisation diminue le risque d'évolution vers une sclérose en plaques (Beck *et al.*, 2002).

Hormis les nerfs optiques, toutes les voies visuelles peuvent être atteintes — le chiasma, les tractus, les radiations optiques et le cortex strié —, donnant une large variété de déficits du champ visuel.

L'atteinte du système visuel afférent peut être supranucléaire, intranucléaire, nucléaire ou fasciculaire. Sur le plan clinique, les manifestations les plus fréquentes sont une ophtalmoplégie internucléaire, un nystagmus, des anomalies des saccades et des poursuites, un *skew deviation*. L'atteinte nucléaire ou fasciculaire la plus fréquente est celle de la sixième paire crânienne (Jacobs et Galetta, 2004 ; Frohman *et al.*, 2005).

Une atteinte vaso-occlusive rétinienne associée à des troubles auditifs et neurologiques doit faire évoquer un syndrome de Susac. Une étiologie vasospastique a aussi été proposée (*cf.* chapitre 18).

Atteintes inflammatoires oculaires

Les atteintes inflammatoires oculaires surviennent dans environ 1 % des cas (Biousse *et al.*, 1999 ; Smith et Rosenbaum, 2004). La prévalence de l'uvéïte chez les patients avec sclérose en plaques est dix fois supérieure à celle de la population générale (Raja *et al.*, 1999). L'inflammation est intermédiaire ou postérieure dans la majorité des cas ; elle est bilatérale plus de neuf fois sur dix et aiguë huit fois sur dix. Une atteinte antérieure concomitante est fréquente et de nature granulomateuse dans la majorité des cas. Dans plus de la moitié des cas, les symptômes neurologiques précèdent l'atteinte inflammatoire oculaire. Une vascularite rétinienne est retrouvée dans près de la moitié des cas (Biousse *et al.*, 1999 ; Zein *et al.*, 2004) (fig. 14-22).

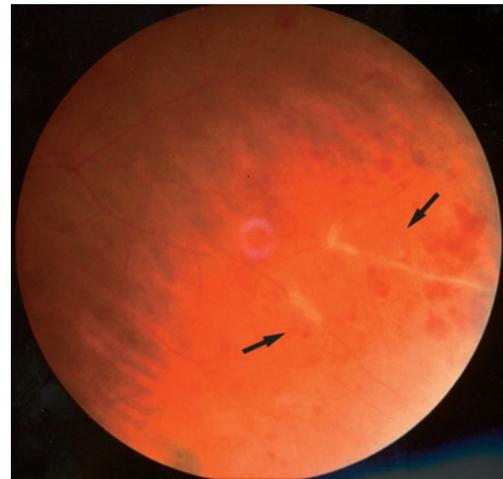


Fig. 14-22 – **Vascularite rétinienne chez un patient atteint de sclérose en plaques.** Vascularite avec engainement marqué des vaisseaux situés à la périphérie de la rétine.

L'uvéïte intermédiaire est caractérisée par une inflammation intraoculaire prédominant au niveau du vitré et de la rétine périphérique (Bloch-Michel et Nussenblatt, 1987). Des agrégats cellulaires blanc jaunâtre, inflammatoires s'observent parfois dans le vitré inférieur. La rétine périphérique peut être le siège d'un exsudat blanchâtre — communément dénommé « banquise ». Un engainement autour des veinules est parfois observé, dans une moindre mesure autour des artéioles. C'est une cause fréquente d'uvéïte chez les enfants et l'adulte jeune. Le terme de *pars planite* est généralement utilisé pour décrire les formes d'uvéïte intermédiaire qui ne sont pas associées à une cause systémique.

La présence d'une uvéïte intermédiaire doit faire rechercher hormis la sclérose en plaques, une sarcoïdose, une maladie de Behçet, une maladie inflammatoire intestinale et, sur le plan infectieux, une maladie de Lyme, une toxocarose, une maladie de Whipple ou une infection virale. Enfin, un lymphome intraoculaire doit aussi être évoqué devant une uvéïte intermédiaire, en particulier chez un patient âgé (Lai et Pulido, 2002).

Les patients présentant une *pars planite* sont à risque de développer une atteinte démyélinisante. Ce risque est plus grand lorsque l'uvéïte intermédiaire est accompagnée au moment du diagnostic de vascularites rétinienues (Malinowski *et al.*, 1993 ; Prieto *et al.*, 2001). De même, les patients souffrant de *pars planite* liée à une sclérose en plaques ont plus fréquemment des vascularites rétinienues (Raja *et al.*, 1999). Une atteinte vasculaire de la rétine est aussi

un facteur de risque quant à la survenue de nouvelles poussées de démyélinisation (Sepulcre *et al.*, 2007) ; elle est plus fréquente dans les phases d'activité de la sclérose en plaques (Engell, 1986 ; Tola *et al.*, 1993), et peut être asymptomatique.

Une association entre uvéite intermédiaire et sclérose en plaques et l'antigène HLA DR2, particulièrement le HLA DR15, a été démontrée dans certaines populations (Raja *et al.*, 1999 ; Oruc *et al.*, 2001).

Les vascularites rétinienne se compliquent parfois d'ischémie rétinienne et de la formation de néovaisseaux rétiens (fig. 14-23), (Katsimpris, *et al.*, 2002) pouvant mener à des hémorragies intravitréennes et des décollements de rétine (Malinowski *et al.*, 1993 ; Towler et Lightman, 2000 ; Valentincic *et al.*, 2007). Les hémorragies du vitré sont une complication particulièrement fréquente chez les enfants souffrant de *pars planite* (Lauer *et al.*, 2002).

La complication la plus fréquente de la *pars planite* responsable de troubles de la vision est l'œdème maculaire. La formation d'une cataracte ou d'une membrane épitréiniennne, la présence d'opacités vitréennes, une papillite sont d'autres complications classiquement rencontrées. Le pronostic visuel est dans la grande majorité des cas bon (Raja *et al.*, 1999 ; Prieto *et al.*, 2001 ; Zein *et al.*, 2004).

Récemment, l'OCT, par la mesure de l'épaisseur de la couche de fibres rétinienne et la mesure du volume maculaire, s'est montrée utile pour évaluer l'atteinte axonale chez les patients souffrant de sclérose en plaques. Ceux-ci peuvent avoir une épaisseur de la couche des fibres diminuée même en l'absence d'atteinte clinique du nerf optique (Parisi *et al.*, 1999 ; Trip *et al.*, 2005). Par sa fiabilité et sa reproductibilité, l'OCT pourrait s'avérer être une mesure de l'effet neuroprotecteur de nouveaux traitements (Frohman *et al.*, 2006).

Lupus érythémateux systémique

Le lupus érythémateux systémique est une maladie dans laquelle de nombreux organes sont la cible d'auto-anticorps et des complexes immuns circulants. La maladie évolue par poussées dont les manifestations cliniques variées incluent des atteintes vasculaires rétinienne à prédominance artériolaire.

Le lupus érythémateux systémique touche les femmes dans plus de 80 % des cas (Arevalo *et al.*, 2002), principalement entre dix-huit et quarante-cinq ans. L'âge moyen d'apparition se situe vers trente ans (Arevalo *et al.*, 2002). La prévalence mondiale est estimée entre dix-sept et quarante-huit cas pour 100 000 habitants (Kurien

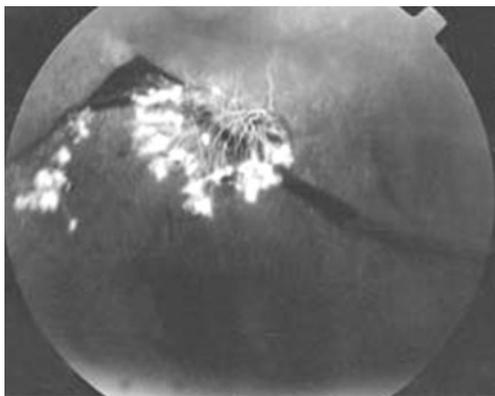


Fig. 14-23 – Néovascularisation rétinienne périphérique chez un patient de 32 ans présentant une sclérose en plaques. (D'après Katsimpris *et al.*, J Fr Ophthalmol, 2002. Avec l'autorisation de l'éditeur.)

et Scofield, 2006) ; elle est particulièrement élevée chez les Afro-Américains (D'Cruz *et al.*, 2007), qui développent en outre une forme de la maladie particulièrement sévère.

Pathogénie

L'hypothèse pathogénique du lupus érythémateux systémique suppose une anomalie des mécanismes régulateurs de la réponse immune induite par des agents environnementaux (microbes ou substances chimiques) chez un individu génétiquement prédisposé (Arevalo *et al.*, 2002). Cette réponse anormale conduit à une hyperactivité et une hypersensibilité des lymphocytes B et T et à la production d'auto-anticorps et de complexes immuns, capables d'activer des protéines du complément et d'initier le relargage de chimiokines, de peptides vasoactifs et d'enzymes responsables de la destruction de certains tissus (Hahn, 2006).

Dans le lupus érythémateux systémique, divers types d'auto-anticorps sont produits ; la plupart sont dirigés contre des complexes ADN/protéine ou ARN/protéine. Les plus fréquemment retrouvés sont les anticorps antinucléaires (FAN), présents chez environ 98 % des patients. C'est un élément diagnostique important à rechercher en cas de suspicion de lupus.

La prédisposition génétique du sujet lupique est liée à la présence de gènes de susceptibilité, qui sont multiples et qui interagissent entre eux. Certains sont liés à l'HLA, comme ceux de classe II DR et DQ et ceux de classe III codant le complément C2 et C4 ; d'autres sont liés à différentes régions chromosomiques indépendantes du HLA, comme l'allèle FcγRIIA présent chez les Afro-Américains et favorisant une glomérulonéphrite lupique.

Plusieurs stimuli environnementaux peuvent induire ou influencer le lupus érythémateux systémique. L'exposition aux rayons ultraviolets entraîne des poussées de lupus, probablement par l'altération de l'ADN ou des protéines intracellulaires. En outre, chez les enfants et les adultes lupiques, on trouve plus souvent une notion d'infection par le virus d'Epstein-Barr. Les femmes sous contraceptifs ou traitement de substitution contenant des œstrogènes ont un risque deux fois plus élevé de développer un lupus. Enfin, plus de cent médicaments ont été rapportés comme pouvant induire un lupus, dont l'hydralazine, la procainamide, l'isoniazide, la méthildopa, la chlorpromazine, la quinidine, la minocycline, l'étanercept et l'infliximab (Solinger, 1988 ; Antonov *et al.*, 2004).

Anatomopathologie oculaire

Une vascularite leucocytoclasique est typique mais n'est pas spécifique du lupus érythémateux systémique (Hahn, 2006). Une nécrose fibrinoïde étendue des parois des vaisseaux rétiens avait déjà été décrite en 1932 par Goldstein et Wexler. Elle est associée à une occlusion vasculaire au niveau des fibres nerveuses rétinienne (Clifton et Greer, 1955). Des dépôts d'immunoglobulines et de complément le long des membranes basales des vaisseaux rétiens et choroïdiens, des processus ciliaires et de l'épithélium conjonctival ont été observés par des méthodes d'immunofluorescence (Aronson *et al.*, 1979 ; Karpik *et al.*, 1985 ; Heiligenhaus *et al.*, 1996).

Toutefois, pour certains auteurs, l'atteinte vasculaire serait davantage liée à des anticorps favorisant la formation de thrombus — par exemple, les antiphospholipides. En effet, dans bon nombre de cas, les vaisseaux atteints ne présentent pas de signes d'inflammation active (Arevalo *et al.*, 2002).

Dans les atteintes rétinienne sévères, une nécrose étendue de la rétine avec infiltration lymphocytaire et plasmocytaire peut être observée.

Diagnostic

Le diagnostic de lupus érythémateux systémique est posé devant un éventail de manifestations cliniques et la présence d'anticorps sanguins. Les critères de classification sont rapportés sur le tableau 14-IV. Aucune manifestation oculaire ne fait partie des critères diagnostiques.

Tableau 14-IV
Critères de l'*American College of Rheumatology* pour le diagnostic de lupus érythémateux systémique.

Ces critères sont ceux révisés par Tan *et al.* (Tan *et al.*, 1982) et mis à jour par Hochberg (Hochberg, 1997). Si quatre critères sont présents au cours de l'évolution, le diagnostic de lupus érythémateux systémique est posé avec une spécificité de 96 % et une sensibilité de 96 % (Tan *et al.*, 1982).

Les anticorps antinucléaires sont positifs chez 98 % des patients au cours de l'évolution de la maladie, le seuil de positivité étant de 1/160° ; des tests répétés négatifs ou un titre inférieur à 1/40° rendent peu probable le diagnostic de lupus érythémateux systémique (Kurien et Scofield, 2006).

Manifestations cliniques

Initialement, le lupus érythémateux systémique peut atteindre un seul ou plusieurs organes, d'autres manifestations survenant plus tardivement. Ces manifestations sont résumées dans le tableau 14-V. La plupart des patients présentent des épisodes d'exacerbations entrecoupés de périodes de quiescence relative.

Manifestations oculaires

Les manifestations oculaires du lupus érythémateux systémique touchent 3 % à 30 % des patients (Soo *et al.*, 2000 ; Arevalo *et al.*, 2002) ; elles sont résumées dans le tableau 14-V.

Le syndrome sec, ou syndrome de Gougerot-Sjögren secondaire, affecte environ 20 % des patients. Les tests de Schirmer et au rose Bengale sont pathologiques. Il peut dans certains cas se compliquer d'opacités du stroma cornéen central.

Les manifestations neuro-ophtalmologiques comprennent une neuropathie optique inflammatoire (Borruat *et al.*, 1994 ; Giorgi et Balacco Gabrieli, 1999 ; Teoh *et al.*, 2001) isolée ou associée à une atteinte chiasmatique (Siatkowski *et al.*, 2001) ou à une myélite (syndrome de Devic), une neuropathie optique ischémique (anté-

rieure ou postérieure), une orbitopathie inflammatoire associée parfois à une ischémie oculaire aiguë (Stavrou *et al.*, 2002). Des accidents vasculaires cérébraux ischémiques peuvent se compliquer de troubles oculomoteurs (atteinte nucléaire ou supranucléaire des nerfs crâniens III, IV, VI, VII, ophtalmoplégie internucléaire) ou d'atteintes des voies visuelles rétrociasmatiques avec déficit campimétrique (Borruat *et al.*, 1994), voire une cécité corticale en cas d'infarctus occipital (Borruat *et al.*, 1994 ; Cassoux, 2004).

Rétinopathie et vascularite lupiques

La rétinopathie lupique est un marqueur important d'activité de la maladie systémique (Klinkhoff *et al.*, 1986). Ses signes cliniques sont présentés dans le tableau 14-VI. Depuis l'introduction des stéroïdes et des immunosuppresseurs dans le traitement du lupus, la prévalence de la rétinopathie lupique a baissé considérablement (Uy, 2002).

Les lésions rétinienne du lupus érythémateux systémique suivent parallèlement l'évolution de la maladie systémique et peuvent servir d'indicateur pour évaluer la réponse au traitement (Gold *et al.*, 1972).

Les manifestations rétinienne du lupus sont étroitement liées au syndrome des anticorps antiphospholipides ; ce dernier est retrouvé chez 77 % des patients lupiques avec rétinopathie associée, alors qu'il n'est présent que chez 29 % des patients lupiques sans rétinopathie (Montehermoso *et al.*, 1999). L'atteinte la plus souvent observée est celle d'une rétinopathie dysorique (Laroche *et al.*, 1984), caractérisée par la présence de nodules cotonneux et d'hémorragies en flammèche généralement sans répercussion sur l'acuité visuelle. Il s'agit d'infarctus des fibres nerveuses rétinienne (Gold *et al.*, 1977 ; Nag et Wadhwa, 2006). Plus graves sont les occlusions vasculaires rétinienne (fig. 14-24), typiquement sous la forme d'une occlusion de l'artère centrale de la rétine ou de ses branches, et les occlusions veineuses rétinienne (Lanham *et al.*, 1982 ; Hall *et al.*, 1984 ; Laroche *et al.*, 1984 ; Kremer *et al.*, 1985 ; Jabs *et al.*, 1986a ; Snyers *et al.*, 1990 ; Montehermoso *et al.*, 1999 ; Ushiyama *et al.*, 2000). Une occlusion combinée artérielle et veineuse rétinienne, inaugurale d'un lupus érythémateux systémique, a également été décrite (Kremer *et al.*, 1985).

Une thrombose des artères issues de l'artère ophtalmique peut induire des neuropathies optiques ischémiques, antérieures ou postérieures, et des occlusions des artères ciliaires menant à une ischémie choroïdienne (Nguyen *et al.*, 2000).

En outre, les patients présentant une néphropathie due au lupus avec hypertension artérielle sévère peuvent présenter des signes d'une rétinopathie hypertensive, voire d'une hypertension maligne avec ischémie choroïdienne, décollements séreux rétinienne et œdème papillaire.

Observations angiographiques

Hormis l'effet masque lié à la présence d'exsudats cotonneux et d'hémorragies, l'angiographie fluorescéinique peut montrer des signes de non-perfusion artériolaire et/ou capillaire de la rétine (fig. 14-25), une imprégnation de la paroi des vaisseaux affectés (fig. 14-26) et, parfois, un aspect grêle des artérioles (Laroche *et al.*, 1984). Une perméabilité anormale de la paroi vasculaire est observée également sur des vaisseaux qui apparaissent cliniquement normaux (Lanham *et al.*, 1982). Une occlusion artérielle ou — moins souvent — veineuse rétinienne peut également être observée (Lanham *et al.*, 1982 ; Hall *et al.*, 1984 ; Laroche et Sarau, 1984 ; Kremer *et al.*, 1985 ; Jabs *et al.*, 1986a). L'atteinte est le plus souvent bilatérale mais il existe des exceptions (Laroche et Sarau, 1984). La vascularite rétinienne du lupus peut évoluer vers une rétinopathie proliférative, avec diffusion massive du colorant aux sites de néovascularisation.

Tableau 14-V

Manifestations cliniques du lupus érythémateux systémique (d'après : Hahn, 2006 ; Cassoux, 2004 ; Uy et Chan, 2002 ; Arevalo *et al.*, 2002 ; Borruat *et al.*, 1994 ; Gold *et al.*, 1972).

| | | |
|----------------------|-----------|--|
| Non spécifiques | (95 %) | Asthénie, malaise, fièvre anorexie, amaigrissement |
| Musculosquelettiques | (95 %) | Arthralgies/myalgies Polyarthrite non érosive Déformations des mains Myopathie/myosite Ostéonécrose ischémique |
| Hématologiques | (85 %) | Anémie hémolytique Leucopénie (< 4 000/ μ l) Lymphopénie (< 1 500/ μ l) Thrombopénie (< 100 000/ μ l) Adénopathies Splénomégalie |
| Cutanées | (80 %) | Photosensibilité Éruption malaire (en « ailes de papillon ») Ulcérations buccales/nasopharyngées Alopécie Éruption discoïde Vascularite cutanée Phénomène de Raynaud Autres éruptions (urticair, lupus cutané subaigu) |
| Neuropsychiatriques | (60 %) | Troubles cognitifs (de mémorisation/raisonnement) Troubles de l'humeur Céphalées Crises comitiales Mono- ou polynévrites Pathologie vasculaire cérébrale État confusionnel aigu ou troubles des mouvements Méningite aseptique, myélopathie |
| Cardiopulmonaires | (60 %) | Pleurésie, péricardite, épanchements Myocardite Pneumonie lupique Insuffisance coronaire Fibrose interstitielle Hypertension artérielle pulmonaire Syndrome de détresse respiratoire aiguë de l'adulte |
| Rénales | (30-50 %) | Protéinurie > 500 mg par 24 heures, cylindres cellulaires Syndrome néphrotique/glomérulonéphrite Insuffisance rénale |
| Gastro-intestinales | (40 %) | Non spécifiques (nausées, douleurs abdominales modérées, diarrhée) Anomalies des enzymes hépatiques Vascularite |
| Thromboses | (15 %) | Veineuse Artérielle |
| Oculaires | (3-30 %) | Syndrome sec Conjonctivite/épisclérite/sclérite Kératopathie Uvéite antérieure Microangiopathie rétinienne et/ou choroïdienne Vascularite rétinienne occlusive Neuropathie optique ischémique ou inflammatoire Syndrome chiasmatique Neuropathie crânienne Ophtalmoplégie inter- ou supranucléaire Pseudo-tumeur inflammatoire orbitaire Éruption discoïde palpébrale |

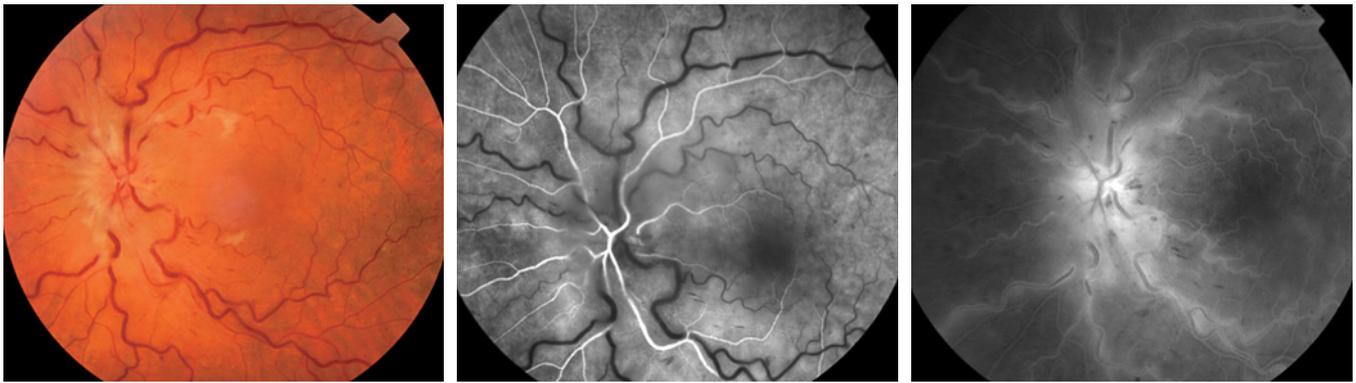


Fig. 14-24 – **Stase veineuse rétinienne importante chez un patient atteint de lupus érythémateux systémique.** a. Une tortuosité vasculaire, un œdème papillaire, des exsudats cotonneux et des hémorragies en flammèches sont visibles au fond d’œil. b. Angiographie fluorescéinique à 18 secondes. Retard de remplissage artérioveineux avec perméabilité anormale péripapillaire et maculaire. c. Angiographie fluorescéinique à 11 minutes et 43 secondes. Perméabilité anormale diffuse à travers la paroi vasculaire, associée à une absence de perfusion des veines rétinienne. (Dr Y. Guex-Crosier, hôpital ophthalmique Jules-Gonin, Lausanne.)

Tableau 14-VI
Signes de la rétinopathie lupique (Uy et Chan, 2002).

| |
|---|
| Exsudats cotonneux |
| Hémorragies rétinienne (punctiformes ou en flammèche) |
| Microanévrismes |
| Rétrécissement focal des artérioles rétinienne |
| Occlusions artériolaires avec exsudats |
| Occlusion artérielle rétinienne |
| Occlusion veineuse rétinienne |
| Néovascularisation rétinienne |
| Hémorragie pré-rétinienne |
| Hémorragie vitréenne |
| Décollement de la rétine par traction |
| Signes cliniques de rétinopathie hypertensive : rétrécissement artériolaire, exsudats durs, hémorragies en flammèche, œdème papillaire |
| Vascularite papillaire |

L’angiographie au vert d’indocyanine peut montrer des régions hypofluorescentes focales transitoires aux temps précoces, signant un retard du remplissage choroïdien (Dhingra et Stavrou, 2004 ; Gharbiya et al., 2006). Elle peut montrer également des taches hyperfluorescentes punctiformes — ressemblant à des druses — dès les temps intermédiaires et jusqu’aux temps tardifs ; elles représentent des sites d’imprégnation due à une fixation anormale du colorant sur des dépôts immuns. Souvent ces lésions ne sont pas visibles à l’angiographie fluorescéinique (Gharbiya et al., 2006).

Dans les situations plus graves, l’angiographie au vert d’indocyanine peut mettre en évidence une choroïdopathie occlusive entraînant des décollements séreux multiples de la rétine et de l’épithélium pigmentaire, pouvant évoluer vers de larges décollements exsudatifs de la rétine (Jabs et al., 1988 ; Nguyen et al., 2000). Ces décollements séreux rétinien doivent être différenciés d’une épithéliopathie rétinienne diffuse observée parfois chez les patients lupiques et qui, elle, est induite par le traitement par corticostéroïdes (Cunningham et al., 1996 ; Khng et al., 2000 ; Schalenbourg et al., 2002). Les exsudations choroïdiennes sont aggravées en présence d’une hypertension artérielle.



Fig. 14-25 – **Angiographie fluorescéinique chez un patient avec un lupus érythémateux systémique.** On observe des plages étendues de non-perfusion capillaire avec ischémie majeure au niveau maculaire.

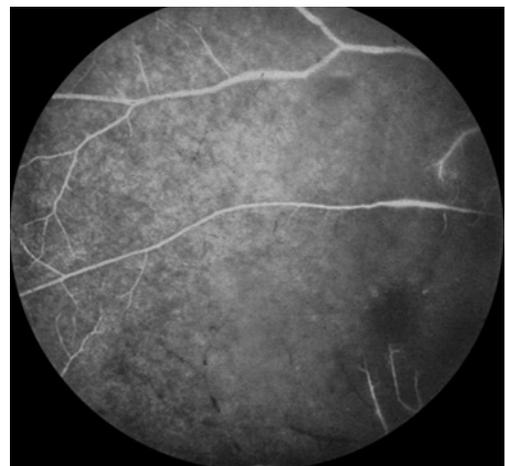


Fig. 14-26 – **Angiographie fluorescéinique chez un patient avec un lupus érythémateux systémique.** Une périvasculite périphérique est visible avec imprégnation localisée de la paroi des vaisseaux affectés, associée à des occlusions de petites branches artériolaires rétinienne en inférieur.

Syndrome des antiphospholipides

La rétinopathie lupique est étroitement liée au syndrome dit des anticorps antiphospholipides. Ce syndrome, décrit en premier en 1986 (Hughes *et al.*, 1986), est caractérisé par l'association d'anticorps antiphospholipides et des thromboses artérielles et/ou veineuses ou d'avortements spontanés à répétition (Wilson *et al.*, 1999). On distingue le syndrome primaire, où la présence d'anticorps n'est pas associée à une autre maladie (dans 53 % des cas), du syndrome secondaire, surtout associé à un lupus érythémateux systémique (36 %), mais aussi à d'autres maladies auto-immunes, à des néoplasies ou encore à d'autres affections (Cervera *et al.*, 2002).

Le diagnostic du syndrome des antiphospholipides est d'autant plus important aujourd'hui que le pronostic oculaire voire vital de ces patients souvent jeunes peut être engagé (Vielpeau *et al.*, 2001). En effet, ce syndrome est la première cause de thrombophilie acquise (Gezer, 2003) et il est important de le rechercher chez tous les patients jeunes (moins de cinquante ans) présentant une occlusion vasculaire rétinienne (Suvajac *et al.*, 2007). En outre, la coexistence d'une anomalie de la coagulation — par exemple, une mutation du facteur V de Leiden — accentue le risque de thrombose chez ces patients (Simantov *et al.*, 1996). Enfin, il existe des cas extrêmement sévères (0,8 % des cas) (Cervera *et al.*, 2002) avec insuffisance fulminante de plusieurs organes : on parle alors du syndrome des antiphospholipides catastrophique.

Il convient de noter que les anticorps antiphospholipides sont aussi trouvés chez des individus sains (1 % à 5 %) (Gezer, 2003). Chez les patients lupiques, leur prévalence varie entre 12 % et 30 % pour les anticorps anti-cardiolipine et entre 15 % et 34 % pour l'anticoagulant circulant (Gezer, 2003).

Diverses manifestations oculaires ont été décrites dans le syndrome des antiphospholipides primaire ou secondaire : nodules cotonneux ; occlusion de l'artère ou de la veine centrale de la rétine ; vasculopathie vaso-occlusive rétinienne diffuse parfois sévère pouvant se compliquer d'une néovascularisation rétinienne, d'hémorragie vitréenne ou de décollement de la rétine tractionnel ; neuropathie optique ischémique ; d'autres plus rares (télangiectasies conjonctivales, kératite limbique, épisclérite) (Castanon *et al.*, 1995). Le signe le plus fréquent du syndrome primaire est un aspect tortueux des veines rétiniennes (Castanon *et al.*, 1995) ; en revanche, le syndrome secondaire, surtout lorsqu'il est associé à un lupus érythémateux systémique, se traduit par des occlusions vasculaires rétiniennes multiples, à prédominance artériolaires (Suvajac *et al.*, 2007).

Traitement

Le traitement des manifestations oculaires du lupus érythémateux systémique repose sur le traitement de la maladie systémique active. Ainsi, les corticostéroïdes systémiques sans ou avec immunosuppresseur associé se sont avérés efficaces pour la neuropathie optique (Jabs *et al.*, 1986b), la choroïdopathie (Jabs *et al.*, 1988) et l'inflammation orbitaire (Fossaluzza et Dal Mas, 1987) liées au lupus érythémateux systémique.

Les formes modérées de lupus érythémateux systémique sont traitées par les antipaludéens de synthèse, qui permettent une amélioration clinique dans plus de 80 % des cas de lupus cutané. L'hydroxychloroquine (*Plaquenil*) est administrée à raison de 200 à 800 mg par jour (Arevalo *et al.*, 2002). Ils sont prescrits comme traitement d'entretien et en prévention des atteintes rénales (Fessler *et al.*, 2005 ; Kasitanon *et al.*, 2006). La présence de symptômes articulaires peut légitimer l'adjonction d'un agent anti-inflammatoire non stéroïdien ou des petites doses de corticostéroïdes (Wechsler *et al.*, 1990 ; Arevalo *et al.*, 2002).

Le traitement des formes sévères justifie une corticothérapie à plus forte dose (de 0,5 mg/kg par jour de prednisonne dans les sérites à 1 ou 2 mg/kg par jour pour les atteintes rénales et neurologiques) (Papo et Piette, 1994).

Le cyclophosphamide, l'azathioprine, le chlorambucil, la méthotrexate, la ciclosporine A, le mycophénolate mofétil et des thérapies anti-cytokines ont été utilisés également avec une efficacité variable (Arevalo *et al.*, 2002 ; D'Cruz *et al.*, 2007).

Les manifestations thrombotiques, surtout associées au syndrome des antiphospholipides, nécessitent une anticoagulation prolongée. En cas de syndrome des antiphospholipides, l'INR (*International Normalized Ratio*) visé est de 3 à 3,5 (Khamashta *et al.*, 1995 ; Piette et Piette, 1996).

Enfin, une panphotocoagulation rétinienne est nécessaire en cas de néovascularisation rétinienne ; elle peut occasionnellement se compliquer d'une ischémie du segment antérieur (Jost *et al.*, 1988).

Pronostic

Le pronostic de la maladie lupique s'est considérablement amélioré depuis vingt ans, le taux de survie à cinq et à dix ans dépassant aujourd'hui 90 % et 80 % respectivement (Ginzler et Schorn, 1988 ; Boumpas *et al.*, 1995). La mort survient par insuffisance rénale, infection, accident vasculaire cérébral ou infarctus du myocarde. Le risque d'événements vasculaires est jusqu'à cinquante fois plus élevé chez les femmes lupiques de moins de quarante-cinq ans. En effet, le lupus érythémateux systémique est un facteur de risque de développement d'athérosclérose accélérée précoce (Asanuma *et al.*, 2003 ; Roman *et al.*, 2003 ; El-Magadmi *et al.*, 2004).

Le rôle de l'ophtalmologiste dans le pronostic du lupus érythémateux systémique est important. L'atteinte oculaire peut précéder les manifestations systémiques. Ainsi, un diagnostic précoce du lupus oculaire par l'ophtalmologiste peut non seulement prévenir les complications oculaires mais aussi mener à un diagnostic plus précoce des atteintes systémiques.

VASCULARITES RÉTINIENNES D'ORIGINE INFECTIEUSE

I. K. Petropoulos, S. Dreifuss

Tuberculose

Il y a cinquante ans, la tuberculose était la première cause de vascularite rétinienne (Shah *et al.*, 1988). Aujourd'hui, bien que beaucoup plus rare, la tuberculose demeure une des étiologies à exclure lors d'une vascularite rétinienne, surtout chez les patients venant de pays où cette maladie reste un problème de santé publique majeur (Gupta *et al.*, 2007).

Un intérêt particulier concernant cette maladie a émergé ces dernières années ; la maladie est retrouvée fréquemment chez les patients infectés par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) ; l'apparition de mycobactéries résistantes aux agents antituberculeux inquiète et rend la prise en charge difficile ; de nouveaux tests diagnostiques moléculaires plus sensibles ont récemment été développés.

Microbiologie, épidémiologie

La tuberculose est causée par des bactéries du complexe *Mycobacterium tuberculosis*, ou mycobactéries, ou bacilles de Koch, découverts initialement en 1882. Ce sont des microbes aérobies qui ne se colorent que difficilement et qui sont acido-alcool-résistants.

La tuberculose reste une cause importante de morbidité et de mortalité de par le monde, entraînant trois millions de décès

chaque année (Dye et al., 1999). Deux milliards d'individus, soit un tiers de la population mondiale, sont affectés par *M. tuberculosis*, dont 10 % vont développer une tuberculose symptomatique : 5 % dans les deux premières années et 5 % plus tardivement. Il est estimé qu'environ 8,7 millions de nouveaux cas surviennent dans le monde chaque année, surtout en Asie et en Afrique (Gupta et al., 2007). Une recrudescence de tuberculose a été observée à la fin des années quatre-vingts dans les pays industrialisés.

Pathogénie

La transmission se fait habituellement par l'intermédiaire de gouttelettes infectées émises avec la toux, l'éternuement et la parole par des patients atteints de tuberculose pulmonaire active. Alors que la plupart des bacilles inhalés sont piégés dans les voies aériennes supérieures et expulsés par les cellules ciliées de la muqueuse, une partie (moins de 10 %) atteint les alvéoles. Des macrophages alvéolaires activés non spécifiques ingèrent les bacilles ; puis, soit ces macrophages contiennent la multiplication bacillaire en produisant des enzymes protéolytiques et des cytokines, soit les bacilles se multiplient. Les macrophages sont lysés et des monocytes du sang circulant, attirés par chimiotactisme, ingèrent les bacilles libérés. Ce stade initial d'infection est habituellement asymptomatique.

Deux à quatre semaines après l'infection, deux nouvelles réponses de l'hôte se développent : une hypersensibilité de type retardé pour détruire les macrophages contenant des bacilles et une nouvelle activation de macrophages. Avec l'accumulation d'un grand nombre de macrophages activés au site de la lésion primaire, des lésions granulomateuses (tubercules) sont formées, constituées de lymphocytes et de macrophages activés, tels que des cellules épithélioïdes et des cellules géantes. Une nécrose solide apparaît au centre du tubercule (nécrose caséuse, ressemblant à du fromage mou). Certaines lésions peuvent ainsi guérir par fibrose et calcification dans le parenchyme pulmonaire, alors que d'autres continuent leur évolution.

L'immunité cellulaire joue un rôle crucial dans ce stade. Les macrophages stimulent la libération par les lymphocytes T de diverses lymphokines, en particulier l'interféron γ .

Aux stades initiaux de l'infection, des bacilles sont habituellement transportés par des macrophages. Chez les patients ayant une immunité faible, la dissémination hémotogène peut entraîner une tuberculose miliaire ou une méningite tuberculeuse potentiellement mortelles (Raviglione, 2006).

Manifestations cliniques

La maladie clinique succédant immédiatement à l'infection est dénommée tuberculose primaire ; elle s'observe surtout chez les enfants de moins de quatre ans. Des bacilles dormants peuvent persister des années avant d'être réactivés et d'entraîner alors une tuberculose secondaire (ou post-primaire), qui est plus contagieuse.

Le principal facteur de risque de développer une tuberculose active est la co-infection par le VIH (Daley et al., 1992). Le risque de voir une infection latente à *M. tuberculosis* devenir active dépend du taux des cellules CD4⁺ dans le sang circulant (Jones et al., 1993).

Tuberculose pulmonaire

Elle peut être primaire ou post-primaire (secondaire).

Dans la tuberculose pulmonaire primaire, la lésion est habituellement périphérique, accompagnée d'adénopathie hilare ou paratrachéale. Dans la majorité des cas, la lésion guérit spontanément et devient visible sous forme de petit nodule calcifié (lésion de Ghon). Chez les enfants et chez les personnes dont l'immunité est altérée, la tuberculose pulmonaire primaire évolue rapidement vers une maladie symptomatique.

La maladie post-primaire est due à la réactivation endogène d'une infection latente ; elle est habituellement localisée dans le lobe supérieur, là où la concentration élevée en oxygène favorise la croissance des mycobactéries. Une cavitation d'une ou plusieurs lésions pulmonaires se produit.

Tuberculose extrapulmonaire

Les sites le plus souvent concernés par la tuberculose extrapulmonaire sont, par ordre de fréquence décroissante : les ganglions lymphatiques, la plèvre, l'appareil génito-urinaire, les os et les articulations, les méninges. Cependant, pratiquement n'importe quel organe peut être atteint, y compris l'œil.

La méningite tuberculeuse présente un intérêt particulier du point de vue neuro-ophtalmologique. Elle est retrouvée dans environ 5 % des cas de tuberculose extrapulmonaire et touche surtout de jeunes enfants, mais aussi des adultes, en particulier ceux infectés par le VIH. Des paralysies de nerfs crâniens — nerfs oculomoteurs, en particulier — sont fréquentes ainsi qu'une hydrocéphalie. La ponction lombaire est cruciale pour le diagnostic car, non reconnue, la méningite tuberculeuse est toujours mortelle.

Tuberculose oculaire

La tuberculose oculaire est relativement rare et représente 1 % à 1,4 % de tous les cas de tuberculose (Biswas et Badrinath, 1995 ; Bouza et al., 1997). La plupart de ces patients n'ont pas d'anamnèse de tuberculose pulmonaire ou extrapulmonaire (Helm et Holland, 1993 ; Sarvananthan et al., 1998) et chez 50 % de ces patients la radiographie du thorax est normale (Bodaghi et LeHoang, 2000).

Tous les tissus de l'œil peuvent être affectés. L'atteinte oculaire peut être d'origine infectieuse par dissémination hémotogène du *M. tuberculosis* ou d'origine immunologique par l'intermédiaire d'une hypersensibilité aux antigènes bactériens. Dans des situations plus rares, l'œil est la porte d'entrée initiale de la mycobactérie, on parle alors d'une tuberculose oculaire primaire ; la quasi-totalité de ces cas ne présentent qu'une atteinte de la conjonctive et/ou de la cornée. En revanche, lors d'une tuberculose oculaire post-primaire (secondaire), l'atteinte est plutôt intraoculaire ou orbitaire (Helm et Holland, 1993).

Divers types d'uvéites peuvent être rencontrées.

L'uvéite antérieure est typiquement granulomateuse, avec des précipités rétro-descémétiques en « grasse de mouton », des nodules granulomateux de l'iris (« Busacca ») et/ou du bord pupillaire (« Koeppe »), et des synéchies irido-cristalliniennes (Abbott, 1983 ; Weiner et BenEzra, 1991). Une présentation atypique avec un hypopion pigmenté a été décrite (Rathinam et Rao, 2004).

L'uvéite intermédiaire peut simuler une *pars planite* évoluant à bas bruit, avec une hyalite modérée, des exsudats de la pars plana, un engainement vasculaire périphérique et des granulomes blanchâtres du corps ciliaire (Gupta et al., 2007) ; ces granulomes présentent une hyperfluorescence précoce lors d'une gonio-angiographie à la fluorescéine (Kimura, 1982).

L'atteinte choroïdienne tuberculeuse par dissémination hémotogène est fréquente, en raison d'un débit sanguin et d'une oxygénation élevés dans cette structure.

Les tubercules choroïdiens — tubercules de Bouchut, décrits en 1860 avant que le bacille de Koch ne fût connu — sont des nodules multiples jaunâtres aux bords indistincts, de taille inférieure à un quart de diamètre papillaire, uni- ou bilatéraux, se situant à proximité du pôle postérieur. Ils sont habituellement observés au cours d'une méningite tuberculeuse ou d'une tuberculose miliaire pulmonaire (Espinasse et al., 1984).

Les tuberculomes choroïdiens sont des lésions plus grandes, mesurant de 4 mm à 14 mm (Gupta et al., 2007), d'aspect blanc jaunâtre, et pouvant disséminer dans le vitré, entraînant une hyalite

voire une panophtalmie (Cangemi *et al.*, 1980 ; Biswas *et al.*, 1995). Leurs bords sont distincts, ils peuvent être localisés partout dans la choroïde. Ils peuvent mimer une tumeur (Demirci *et al.*, 2004) et sont parfois associés à des décollements rétinien exsudatifs.

Les abcès sous-rétiens résultent d'une liquéfaction nécrotique du centre caséux des tuberculomes. Ils sont jaunâtres, le plus souvent isolés, et peuvent présenter une hémorragie rétinienne sous-jacente (Biswas *et al.*, 1995 ; Gupta *et al.*, 2007). Ils peuvent se compliquer d'une néovascularisation sous-rétinienne (Chung *et al.*, 1989) ou d'hémorragies choroïdiennes (Shiono *et al.*, 1990).

Une choroïdite de type serpiginieuse (*serpiginous-like choroiditis*) peut apparaître comme une manifestation tardive de tuberculose (Gupta *et al.*, 2003) ; une hypothèse d'hypersensibilité aux mycobactéries a été proposée pour expliquer sa survenue (Laatikainen et Erkkila, 1974).

Une neuropathie optique, qui est presque toujours rétrobulbaire (Bodaghi et LeHoang, 2000), un tubercule de la papille (Mansour, 1998) et une neurorétinite tuberculeuse (Stechschulte *et al.*, 1999) ont également été décrits.

Enfin, une endophtalmie (Raina *et al.*, 2000), parfois liée à des mycobactéries atypiques (Grenzebach *et al.*, 1996), ou une panophtalmie (Menezo *et al.*, 1987) peuvent survenir et sont une complication grave.

Rétinite et vascularite rétinienne

L'atteinte rétinienne tuberculeuse est presque toujours secondaire à l'atteinte choroïdienne, mais il existe des exceptions (Knapp, 1913 ; Saini *et al.*, 1986). Une rétinite et/ou une vascularite rétinienne peuvent être rencontrées. Une chorioretinite bilatérale a aussi été décrite suite à l'administration intravésicale de bacille de Calmette et Guérin (BCG) pour un carcinome *in situ* de la vessie (Guex-Crosier *et al.*, 2003) (fig. 14-27).

La vascularite rétinienne tuberculeuse est typiquement une périphlébite (Shah *et al.*, 1988 ; Reny *et al.*, 1996 ; Hoh *et al.*, 1998 ; Romero Aroca *et al.*, 2004), souvent bilatérale, pouvant être accompagnée d'une hyalite, d'un œdème maculaire, d'une neurorétinite, d'hémorragies rétinien, de zones d'ischémie et d'une néovascularisation rétinienne (Gupta *et al.*, 2001).

Une occlusion de la veine centrale de la rétine peut survenir (Fountain et Werner, 1984 ; Shah *et al.*, 1988). Les occlusions artériolaires rétinien sont plus rares (Binaghi *et al.*, 1982).



Fig. 14-27 – Vascularite rétinienne chez un patient avec une tuberculose pulmonaire. L'image ophtalmoscopique de l'œil droit montre une périphlébite rétinienne segmentaire en inférieur, de nombreuses hémorragies rétinien en temporal, et une neurorétinite avec des exsudats durs en nasal supérieur de la fovéa. (Dr N. Markomichelakis, Hôpital général d'Athènes, Grèce.)

Des lésions granulomateuses choroïdiennes peuvent entourer les vaisseaux affectés. En l'absence de ces granulomes, la périphlébite rétinienne tuberculeuse peut ressembler à celle observée lors d'une sarcoïdose ou d'une maladie de Behçet.

La périphlébite rétinienne constatée au cours de la maladie de Eales a été associée à la tuberculose (Biswas *et al.*, 1999 ; Therese *et al.*, 2007). La maladie de Eales, décrite initialement en 1880, affecte surtout des hommes jeunes et se manifeste par des hémorragies rétinien et vitréennes récidivantes unilatérales, avec atteinte de l'œil controlatéral dans les mois qui suivent (Biswas *et al.*, 2002). Ces hémorragies peuvent être associées à des périphlébites rétinien, des occlusions vasculaires, des zones d'ischémie, une néovascularisation, une prolifération vitréorétinienne et un décollement de rétine par traction (*cf.* chapitre 23). La périphlébite rétinienne liée à une maladie de Eales est similaire à la périphlébite rétinienne tuberculeuse, mais la dernière présente en plus une choroïdite focale ou multifocale. Il n'est pas clair aujourd'hui si la maladie de Eales est une manifestation de la tuberculose (Therese *et al.*, 2007). De l'ADN de *M. tuberculosis* a été détecté par des méthodes d'amplification génomique (*Polymerase Chain Reaction*, PCR) dans le corps vitré de patients souffrant d'une maladie de Eales (Biswas *et al.*, 1999). Toutefois, la culture de ces échantillons vitréens n'a pas été positive. L'hypothèse de la présence de mycobactéries non viables mais capables de provoquer une réaction d'hypersensibilité a été proposée (Gupta *et al.*, 2007) (fig. 14-28).

Observations angiographiques à la fluorescéine

Les tubercules choroïdiens actifs sont hypofluorescents aux temps précoces et intermédiaires et deviennent légèrement hyperfluorescents aux temps tardifs (Espinasse *et al.*, 1984 ; Grewal *et al.*, 1998). Les tubercules choroïdiens cicatrisés inactifs peuvent être hyperfluorescents par imprégnation (Gupta *et al.*, 2007).

En revanche, les grands granulomes choroïdiens (les tuberculomes) montrent une hyperfluorescence précoce avec un lit capillaire dilaté, une augmentation progressive de cette hyperfluorescence au cours de l'examen, et une accumulation (*pooling*) du produit de contraste aux temps tardifs correspondant au décollement exsudatif associé (Gupta *et al.*, 2006).

L'angiographie à la fluorescéine peut également montrer une membrane néovasculaire choroïdienne ou une prolifération angiogénique rétinienne qui peut compliquer un tuberculome, un abcès sous-rétinien ou un tubercule (Gupta *et al.*, 2007).

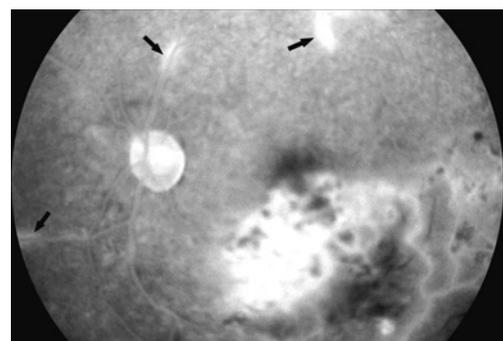


Fig. 14-28 – Angiographie à la fluorescéine à 10 minutes chez un patient avec un tuberculome choroïdien actif. Une accumulation du produit de contraste à l'endroit du tuberculome est observée, associée à des zones de non-perfusion capillaire en inférieur. Plusieurs sites de périphlébite rétinienne avec imprégnation péri-vasculaire sont également visibles (flèches). (Dr N. Markomichelakis, Hôpital général d'Athènes, Grèce.)

En cas de choroïdite de type serpiginieuse, les lésions actives montrent une hypofluorescence précoce avec hyperfluorescence tardive des bords actifs. Les lésions cicatrisées inactives apparaissent hyperfluorescentes par imprégnation ou présentent une hypofluorescence par effet masque dû à une prolifération focale de l'épithélium pigmentaire (Gupta *et al.*, 2003).

Enfin, en cas de vascularite rétinienne, l'angiographie à la fluorescéine montre une diffusion à travers la paroi des vaisseaux rétiens, les veines étant surtout concernées. On peut également observer des zones de non-perfusion capillaire avec ou sans néovascularisation en périphérie rétinienne (Gupta *et al.*, 2007) (fig. 14-29).

Observations angiographiques au vert d'indocyanine

Les lésions choroïdiennes de la tuberculose sont souvent infracliniques, non détectables à l'observation du fond d'œil ou à l'angiographie à la fluorescéine, mais elles sont visibles à l'angiographie au vert d'indocyanine. L'aspect angiographique au vert d'indocyanine est variable et peut être confondu avec une sarcoïdose (Wolfensberger *et al.*, 1999).

En ce qui concerne les tubercules et les tuberculomes choroïdiens, ils entraînent un blocage de la fluorescence du colorant aux temps précoces et intermédiaires et apparaissent hypofluorescents (Berinstein *et al.*, 1997 ; Milea *et al.*, 1999 ; Wolfensberger *et al.*, 1999 ; Tayanc *et al.*, 2004). Ces lésions peuvent rester hypofluorescentes tout au long de l'examen, représentant des atrophies, ou devenir isofluorescentes voire hyperfluorescentes aux temps tardifs, signant alors des lésions actives (Wolfensberger *et al.*, 1999). Les tuberculomes actifs peuvent présenter des bords hyperfluorescents aux temps tardifs, le centre nécrotique dense restant hypofluorescent par effet masque (Gupta *et al.*, 2006).

Au cours de l'examen, on peut également observer de nombreux spots hyperfluorescents de petite taille, probablement cicatriciels, liés à une maladie évoluant depuis plus longtemps (Wolfensberger *et al.*, 1999). Souvent, les vaisseaux choroïdiens apparaissent mal délimités aux temps intermédiaires en raison d'une diffusion du colorant ; cette hyperfluorescence devient diffuse aux temps tardifs (Wolfensberger *et al.*, 1999).

En cas de choroïdite de type serpiginieuse, les lésions choroïdiennes apparaissent hypofluorescentes tout au long de l'examen (Gupta *et al.*, 2007).

Une grande partie des lésions choroïdiennes visibles au vert d'indocyanine sont réversibles après le traitement antituberculeux, d'où l'intérêt de l'angiographie au vert d'indocyanine dans l'évalua-

tion de la réponse au traitement (Wolfensberger *et al.*, 1999 ; Gupta *et al.*, 2007).

Diagnostic

Le diagnostic de la tuberculose intraoculaire est difficile et souvent controversé en raison de l'absence de critères diagnostiques établis (Cunningham et Rathinam, 2001). La preuve formelle est fournie par l'isolement et l'identification du bacille de Koch dans un échantillon diagnostique — le plus souvent un échantillon d'expectoration. L'anatomopathologie d'une lésion suspecte révèle un granulome épithélio-giganto-cellulaire avec du caséum (El Bakkali *et al.*, 2001).

En l'absence d'échantillon diagnostique ou de lésion accessible à un examen anatomopathologique, le diagnostic de tuberculose à l'origine d'une uvéite ou vascularite rétinienne se fonde sur des éléments de présomption. Ce sont la notion anamnestique, la présence de lésions pulmonaires typiques, l'exclusion d'autres maladies, la positivité de l'intradermoréaction (IDR) à la tuberculine, et la positivité de la recherche du génome du bacille de Koch par méthode de PCR. Cette dernière peut être fort révélatrice d'une tuberculose et se pratique dans l'humeur aqueuse (Gupta *et al.*, 1998) ou dans le corps vitré (Biswas *et al.*, 1999).

De nouveaux tests sanguins reposant sur la mesure de l'interféron γ ont été développés récemment. Ils sont fondés sur l'observation que les lymphocytes T d'un individu infecté par le bacille de tuberculose relarguent l'interféron γ lorsqu'ils sont mis en contact avec des antigènes mycobactériens (Pai *et al.*, 2004 ; Heym et Chinet, 2007). Les antigènes mycobactériens utilisés dans ces tests sont les antigènes ESAT-6 et CFP-10 qui se trouvent dans une région génomique du *M. tuberculosis* dénommée RD1. Actuellement, deux tests sont disponibles sur le marché : le *QuantIFERON-TB-Gold* de Cellestis et le *T-SPOT.TB* d'Oxford Immunotec (Ferrara *et al.*, 2006 ; Heym et Chinet, 2007). Leur sensibilité atteint 85 % à 92 % pour le premier test et 92 % à 99 % pour le second. Ces nouveaux tests ont l'avantage d'être indépendants de la vaccination par le BCG (Heym et Chinet, 2007), contrairement au test de Hautoux qui peut être positif après vaccination.

Traitement

Le traitement de la tuberculose intraoculaire rejoint celui de la forme pulmonaire. Il repose essentiellement sur les agents antituberculeux. Il se dirige à la fois contre l'infection et l'inflammation intraoculaire.



Fig. 14-29 – Vascularite rétinienne occlusive associée à une néovascularisation rétinienne chez un patient avec tuberculose pulmonaire. **a.** Image ophtalmoscopique présentant des hémorragies rétiniennes multiples et des vaisseaux « fantômes ». **b.** Angiographie à la fluorescéine démontrant de nombreux sites de néovascularisation rétinienne associée à des zones de non-perfusion capillaire périphériques. (Dr N. Markomichelakis, Hôpital général d'Athènes, Grèce.)

L'émergence de mycobactéries résistantes rend difficile la prise en charge de cette affection qui peut compromettre à la fois le pronostic visuel et vital (Kim *et al.*, 1993). Selon une étude, 10 % des patients atteints de tuberculose sont résistants à l'isoniazide et/ou à la rifampicine (Dye et Williams, 2000). Pour éviter la sélection de germes résistants, le traitement antituberculeux doit toujours comprendre une combinaison de plusieurs agents antituberculeux. Le protocole thérapeutique le plus utilisé est celui du schéma court, avec une quadrithérapie sur six mois (isoniazide + rifampicine + pyrazinamide + éthambutol pendant deux mois, puis isoniazide + rifampicine pendant quatre mois). Un schéma long est administré chez les patients immunodéprimés ou ceux présentant une maladie disséminée ; il comprend une trithérapie sur neuf mois (isoniazide + rifampicine + éthambutol pendant trois mois, puis isoniazide + rifampicine pendant six mois) (Bodaghi et LeHoang, 2000).

Certaines complications de la tuberculose intraoculaire, telles qu'un œdème maculaire cystoïde, une vascularite rétinienne et une inflammation intraoculaire réfractaire, nécessitent l'adjonction d'une corticothérapie par voie péribulbaire, intravitréenne ou générale. Une uvéite antérieure nécessite une corticothérapie locale.

Il est important de signaler que la corticothérapie ne doit pas être administrée en l'absence de traitement antituberculeux, l'infection pouvant s'aggraver et engendrer des risques vitaux pour le patient.

Maladie de Lyme

La borréliose de Lyme est une maladie des zones tempérées de l'hémisphère nord. Elle est présente ainsi dans de nombreuses régions de France et de Suisse, à l'exception des régions situées au-dessus de 1 500 mètres d'altitude (Aeschlimann *et al.*, 1987). Elle est endémique dans de nombreuses régions des États-Unis et d'Asie (Campbell *et al.*, 1998). La maladie est causée par des agents infectieux de la famille des spirochètes, regroupés dans l'espèce des *Borrelia burgdorferi* sensu stricto qui comprend au moins onze espèces génomiques. Les trois espèces pathogéniques pour l'homme reconnues sont *Borrelia burgdorferi*, *Borrelia afzelii*, *Borrelia garinii* (Picken *et al.*, 1996). Les deux dernières espèces sont principalement retrouvées en Europe. Le réservoir est constitué par de nombreux vertébrés. Le vecteur est une tique de la famille *Ixodes ricinus*.

Manifestations cliniques

Il existe plusieurs stades de la maladie. Le stade 1 correspond au stade initial ; il est caractérisé par l'érythème migrant localisé, parfois accompagné de symptômes systémiques, tels que fièvre, céphalées, arthralgies et myalgies. Le stade 2, plusieurs jours ou semaines après, correspond à la dissémination de l'infection et touche le système nerveux central, le cœur, les articulations et les yeux. Le stade 3 consiste en une infection tardive et persistante qui touche principalement le système nerveux central et les articulations. Il existe des variations régionales des manifestations cliniques : ainsi, la maladie rencontrée aux États-Unis causée par *Borrelia burgdorferi* atteint principalement les articulations, alors qu'en Europe, où la maladie est souvent causée par *Borrelia afzelii* ou *Borrelia garinii*, les manifestations neurologiques sont au premier plan (Steere, 2001). Une présentation clinique complète de la maladie est rare. L'érythème migrant est le signe le plus fiable pour évoquer une borréliose de Lyme. Un lymphocytome du lobe de l'oreille, une méningoradiculonévrite et une acrodermatitis chronica atrophicans sont aussi très suggestifs (Nadelman et Wormser, 1998 ; Strle, 1999).

Manifestations cutanées

La manifestation la plus fréquente et la plus précoce de l'infection est l'érythème migrant. Il survient quelques jours ou semaines après la piqûre de la tique et apparaît comme une macule ou une papule habituellement au site de la piqûre. Alors que la lésion érythémateuse augmente de taille, le centre s'éclaircit donnant à la lésion une forme annulaire. Dans le stade initial de la maladie, la plupart des patients européens sont séronégatifs, contrairement aux patients américains, et on ne trouve pas généralement de paramètres biologiques inflammatoires (Steere, 2001). Une lésion cutanée dans les vingt-quatre premières heures suivant une piqûre de tique doit faire suspecter une réaction toxique ou allergique davantage qu'une infection à *Borrelia* (Stanek et Strle, 2003). Le lymphocytome est une tuméfaction bleu rouge d'une dimension pouvant aller jusqu'à quelques centimètres et correspondant à une infiltration lymphocytaire du tissu cutané et sous-cutané. Elle est fréquemment située au niveau du lobe de l'oreille chez les enfants et au niveau du mamelon chez l'adulte. Une acrodermatitis chronica atrophicans est parfois retrouvée à un stade tardif. Elle touche surtout la région des extenseurs des pieds et des mains. Elle consiste initialement en une discrète décoloration et un léger œdème de la face dorsale des pieds et des mains et évolue en quelques mois vers une atrophie de la peau qui devient fine, ridée et violacée.

Manifestations neurologiques

Dans les semaines qui suivent la période précoce de dissémination, 15 % à 20 % des patients vont développer des atteintes neurologiques (Steere, 1989). Les manifestations aiguës les plus fréquentes sont une méningite avec céphalée et raideur de nuque, et une atteinte des nerfs crâniens ou périphériques (Pachner et Steere, 1985). Les troubles neurologiques régressent en quelques semaines, parfois même en l'absence de traitement spécifique. Toutefois, un certain nombre de patients non traités peuvent évoluer vers une neuroborréliose chronique, parfois après une longue période de latence. Les manifestations sont alors une polyneuropathie axonale chronique se manifestant par des douleurs radiculaires, des paresthésies distales ou une encéphalomyélite pouvant mimer une sclérose en plaques (Logigian et Steere, 1992 ; Oschmann *et al.*, 1998).

Les atteintes neuro-ophtalmologiques peuvent survenir précocement au cours de la maladie. Les atteintes du nerf optique, sous forme de névrite optique difficile à différencier d'une maladie démyélinisante, ou une neurorétinite sont des manifestations classiques. Enfin, une atteinte des nerfs crâniens au cours de la neuroborréliose est classiquement retrouvée, la paralysie faciale étant l'atteinte la plus fréquente.

À l'analyse du liquide céphalorachidien, on trouve une pléiocytose lymphocytaire pouvant aller jusqu'à plusieurs centaines de cellules par microlitre. La recherche d'une production intrathécale d'anticorps contre le spirochète ou la PCR sont des éléments importants pour confirmer le diagnostic (Gooskens *et al.*, 2006).

Manifestations cardiaques

Un petit nombre de patients non traités vont développer une atteinte cardiaque sous la forme de trouble de la conduction résultant en un bloc atrioventriculaire. Une péricardite aiguë, une dysfonction ventriculaire gauche et, rarement, une cardiomégalie ou une pancardite qui peut être fatale ont également été décrites (Steere, 1989).

Manifestations articulaires

Plusieurs mois après la primo-infection, deux tiers des patients non traités vont développer des poussées douloureuses avec tuméfaction d'une ou de plusieurs articulations. Les grosses articulations sont plus fréquemment atteintes, en particulier le genou. L'atteinte est souvent asymétrique et récurrente. L'arthrite peut devenir chroni-

que, même après un traitement bien conduit (Steere, 1989). Le diagnostic repose sur l'histoire clinique et la recherche de l'ADN de *Borrelia* par PCR dans le liquide synovial (Nocton et al., 1994).

Manifestations oculaires

Les manifestations oculaires sont plutôt rares. L'atteinte oculaire peut survenir à tous les stades de la maladie (précoce et tardive). Elle est rapportée dans près de 1 % des cas de maladie systémique (Bodaghi, 2007). La première description d'une atteinte oculaire remonte à 1985. Il s'agissait d'un patient souffrant d'une panophtalmie, où le spirochète a été retrouvé dans le vitré (Steere et al., 1985). Une conjonctivite est une des manifestations la plus fréquente au stade précoce de la maladie (Steere et al., 1983). Des cas d'épisclérites et de sclérites postérieures (Krist et Wenkel, 2002) ont été décrits, de même que des atteintes cornéennes (Baum et al., 1988 ; Kornmehl et al., 1989).

Winward et al. (1989) ont rapporté une série de six patients souffrant d'une maladie de Lyme avec atteinte oculaire. Parmi ces six patients, cinq présentaient une uvéite antérieure et intermédiaire. Une maladie de Lyme peut mimer en tout point une pars planite et doit être incluse dans le diagnostic différentiel de cette affection (Breeveld et al., 1992 ; Hilton et al., 1996).

Mikkilä et al., dans une région de Finlande endémique, ont retrouvé une maladie de Lyme chez 4,3 % de leurs patients se présentant avec une uvéite (Mikkilä et al., 1997, 2000). Dans une série de vingt patients souffrant d'une atteinte oculaire liée à une borréliose de Lyme prouvée, ces auteurs ont retrouvé une inflammation intraoculaire dans dix cas, des manifestations neuro-ophtalmologiques dans quatre cas, une atteinte des structures externes de l'œil dans cinq cas et une occlusion d'une branche veineuse rétinienne dans un cas. Parmi les dix cas présentant une uvéite, neuf avaient une atteinte postérieure, dont sept présentaient des signes de vascularite rétinienne (fig. 14-30). Trois patients ont présenté une périphlébite occlusive ou proliférative.

Leys et al. (1995) ont également rapporté sept cas de vascularite rétinienne liée à une infection à *Borrelia*. Trois patients présentaient au fond d'œil un engorgement veineux, des hémorragies, des infiltrats périveineux, des taches blanches rétiniennes. L'angiographie à la fluorescéine montrait une diffusion à partir des veines, des taches rétiniennes et du nerf optique. Chez deux de ces patients, des occlusions artérielles ont été observées. Quatre patients présentaient des signes d'uvéite chronique avec œdème maculaire cystoïde, vitrite et vascularite rétinienne pouvant se compliquer de néovascularisation.

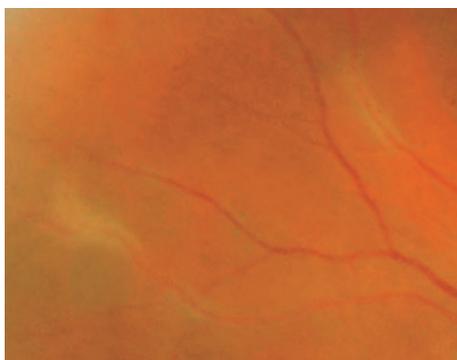


Fig. 14-30 – Vascularites rétiniennes focales périphériques au cours d'une maladie de Lyme. (Dr E. Baglivo, Clinique universitaire d'ophtalmologie, Genève.)

Diagnostic

Le diagnostic repose sur une histoire de piqûre de tique dans une région endémique et des signes cliniques ainsi que sur l'absence d'autre étiologie expliquant l'atteinte oculaire (Stanek et Strle, 2003 ; Bodaghi, 2007). Des examens microbiologiques et sérologiques sont nécessaires pour confirmer le diagnostic, sauf en cas d'érythème migrant caractéristique. Le diagnostic biologique repose sur une sérologie par la méthode ELISA confirmée par un test d'immunofluorescence indirecte. Ces tests toutefois manquent de sensibilité et de spécificité. Une recherche par PCR du génome de *Borrelia* est aussi possible dans les liquides oculaires ou dans les urines en cas de suspicion d'une atteinte oculaire liée à la maladie de Lyme (Pleyer et al., 2001).

Traitement

Le traitement repose sur l'antibiothérapie. Le choix de l'antibiotique et la durée du traitement sont dictés par le type d'atteinte clinique. Pour une infection localisée précoce, un traitement de doxycycline (2 × 100 mg) pendant deux à trois semaines est recommandé. Chez les enfants de moins de huit ans et chez les femmes enceintes, l'amoxicilline (25 à 50 mg/kg et 3 × 500 à 3 × 1 000 mg respectivement) est le traitement de choix. La céfuroxime (2 × 500 mg) est un traitement alternatif en cas d'allergie aux antibiotiques précités. Dans les atteintes neurologiques et/ou oculaires un traitement par voie parentérale de ceftriaxone (2 g par jour) ou de pénicilline G (20 millions d'unités par jour) est recommandé (Steere, 2001 ; Stanek et Strle, 2003). La corticothérapie est utilisée localement en cas de conjonctivite, d'épisclérite, de sclérite ou d'uvéite antérieure. Une corticothérapie systémique est parfois proposée dans les formes sévères d'uvéite postérieure ou dans les atteintes neuro-ophtalmologiques (Bodaghi, 2007).

Une tique doit généralement rester attachée au moins vingt-quatre heures pour que le spirochète se transmette. Si la tique peut être enlevée rapidement, un traitement n'est pas nécessaire. Toutefois, une dose unique de doxycycline (200 mg) prévient efficacement le développement de la maladie de Lyme lorsqu'elle est prise dans les soixante-douze premières heures suivant une piqûre (Nadelman et al., 2001). La prévention des piqûres de tique par le port d'habits longs, l'usage de répulsifs et le contrôle régulier de la peau afin de s'assurer de l'absence de tique est importante dans les zones endémiques. Un vaccin a été approuvé aux États-Unis en 1998 avant d'être retiré trois ans plus tard (Nigrovic et Thompson, 2007).

Vascularites rétiniennes virales

Les atteintes rétiniennes d'origine virale sont principalement causées par les virus de la famille des *herpesviridae*. L'atteinte clinique est caractérisée par un tableau :

- de nécrose rétinienne aiguë : ARN, *Acute Retinal Necrosis* ou PORN, *Progressive Outer Retinal Necrosis* ;
- ou de rétinite à cytomégalovirus (CMV) ;
- ou d'atteinte non spécifique, non nécrosante, caractérisée par des uvéites postérieures ou des vascularites rétiniennes.

Des virus d'autres familles sont parfois responsables d'atteintes rétiniennes inflammatoires. Un exemple, celui du virus HTLV-I, est décrit. Les autres virus incriminés sont résumés dans le tableau des diagnostics différentiels des vascularites rétiniennes (cf. tableau 14-1).

Rétinites nécrosantes d'origine herpétique

Syndromes ARN et PORN

Le syndrome de nécrose rétinienne aiguë (ARN) est une rétinite virale nécrosante sévère. Il est lié aux virus de la famille des

herpesviridae, principalement le varicella-zoster virus (VZV), les virus *herpes simplex* I et II (HSV-I et HSV-II), mais aussi occasionnellement le cytomégalo virus (CMV) et le virus d'Epstein-Barr (EBV) (Tran *et al.*, 2003 ; Bonfioli et Eller, 2005 ; Lau *et al.*, 2007).

Ce syndrome affecte des patients immunocompétents et habituellement sans antécédent médical particulier. Une distribution bimodale de l'âge existe avec des pics de fréquence vers vingt et cinquante ans. L'HSV-II touche plus fréquemment les patients plus jeunes (Van Gelder *et al.*, 2001 ; Tran *et al.*, 2004). L'atteinte peut être bilatérale d'emblée ou différée de plusieurs mois ou années.

La clinique est caractérisée par un ou plusieurs foyers de rétinite nécrosante périphérique à extension circonférentielle vers le pôle postérieur, une artérite rétinienne occlusive et une réaction inflammatoire importante dans le vitré et la chambre antérieure (Holland, 1994a). Une atteinte du nerf optique est fréquente et de mauvais pronostic (fig. 14-31).

La vascularite rétinienne est caractérisée dans la phase active par un engainement vasculaire et la présence de petites hémorragies intrarétiniennes autour des vaisseaux. L'ischémie secondaire aux occlusions vasculaires est un facteur contribuant à la perte de vision qui est souvent sévère (Chang et Young, 2007).

Le diagnostic est posé devant le tableau clinique et nécessite la mise en route d'un traitement sans délais. La confirmation du diagnostic peut se faire, après ponction de la chambre antérieure, par la recherche des génomes des virus herpès en PCR ou par le dosage des anticorps sanguins et intraoculaires et le calcul du

coefficient de charge immunitaire. L'amplification du génome est plus volontiers positive dans les premiers jours de la maladie, alors que le coefficient de charge est plus contributif dans les deux ou trois semaines suivant le début des signes cliniques (Abe *et al.*, 1996 ; De Boer *et al.*, 1996 ; Tran *et al.*, 2003).

Le traitement est une urgence et repose sur l'administration d'un traitement antiviral par voie systémique. L'acyclovir, à la dose de 10 mg/kg toutes les huit heures, est le traitement de référence. Il permet de limiter l'extension des lésions et une régression de celles-ci est généralement observée après trois ou quatre jours (Blumenkranz *et al.*, 1986). Le traitement diminue aussi le risque d'une atteinte de l'œil controlatéral (Palay *et al.*, 1991). Le traitement est poursuivi deux à trois semaines jusqu'à cicatrisation des plages nécrotiques, puis est relayé par un traitement oral préventif au long court. Le foscarnet, à un dosage de 90 à 120 mg/kg toutes les douze heures, est un traitement alternatif à l'acyclovir, surtout en l'absence de réponse clinique de ce dernier. Un traitement intravitréen de ganciclovir permet de contrôler plus rapidement la progression des zones de nécrose ; il est proposé en cas d'atteinte sévère menaçant le nerf optique ou la macula, d'une nécrose à VZV potentiellement résistant à l'acyclovir, ou chez un patient immunodéprimé (Luu *et al.*, 2000 ; Chau Tran *et al.*, 2003). Des traitements antiviraux par voie orale ont été proposés et semblent avoir une efficacité comparable aux traitements intraveineux (Emerson *et al.*, 2006 ; Guex-Crosier et Meylan, 2006 ; Aizman *et al.*, 2007). Les anticoagulants et les antiagrégants plaquettaires sont prescrits pour diminuer les complications occlusives artérielles. La corticothérapie est parfois proposée pour atténuer l'inflammation intraoculaire ; elle est introduite une fois le contrôle complet de l'extension nécrotique, en l'absence d'immunosuppression et sous couverture antivirale à dose efficace (Fardeau, 2004).

Le décollement de rétine est une complication fréquente et survient habituellement dans les semaines suivant le début des symptômes ; il est souvent accompagné d'une importante prolifération vitréorétinienne (Lau *et al.*, 2007). La rétinopexie préventive au laser permet de diminuer le risque de décollement de rétine (Han *et al.*, 1987 ; Sternberg *et al.*, 1988 ; Lau *et al.*, 2007).

Chez les patients sévèrement immunodéprimés, une forme d'évolution fulgurante, le syndrome PORN (*Progressive Outer Retinal Necrosis*), est rencontrée. Il est souvent d'emblée bilatéral et les lésions nécrosantes, multiples, localisées au pôle postérieur progressent en quelques jours à toute l'étendue de la rétine. En raison du déficit immunitaire — et contrairement à ce qui est observé dans le syndrome ARN —, il n'y a pas ou peu d'inflammation dans le vitré (Engstrom *et al.*, 1994 ; Holland, 1994b ; Pavesio *et al.*, 1995). Les décollements de rétine secondaires sont fréquents et le pronostic visuel est réservé. Le VZV est le plus fréquemment responsable et un épisode antérieur d'infection à VZV est souvent rapporté (Moorthy *et al.*, 1997). De même, une atteinte du système nerveux central concomitante doit être recherchée. Le traitement repose sur l'association de foscarnet et de ganciclovir par voie intraveineuse et intravitréenne (Spaide *et al.*, 1996 ; Perez-Blazquez *et al.*, 1997).

Rétinite à cytomégalo virus

La rétinite à CMV est la complication oculaire opportuniste la plus fréquente chez les patients atteints du sida. Elle touche 30 % à 40 % des patients à un stade profond d'immunosuppression — lymphocytes CD4 le plus souvent inférieurs à 50 par mm³. Le recours des traitements antirétroviraux a permis de diminuer son incidence de 80 % (Palella *et al.*, 1998). La rétinite pouvant être asymptomatique, un examen systématique du fond d'œil chez les patients à risque permet de diagnostiquer des atteintes périphériques précoces et asymptomatiques (*Ocular Complications of AIDS Research Group*, 1996).

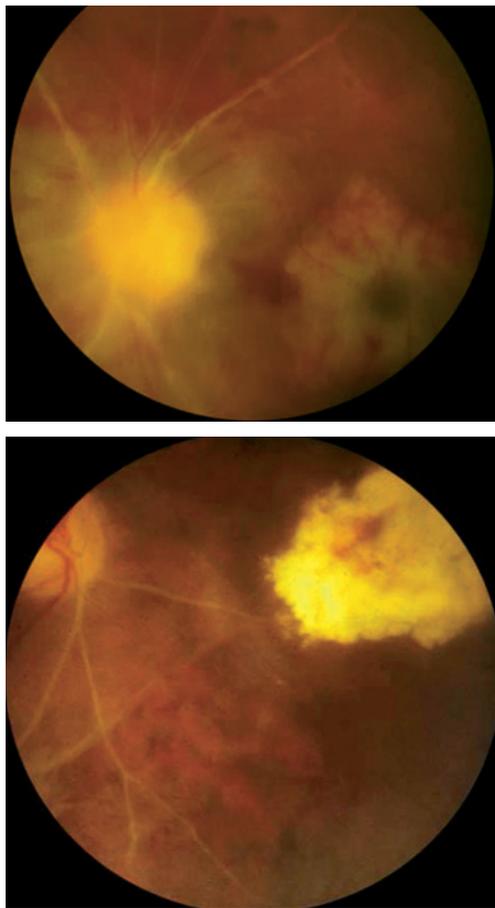


Fig. 14-31 – Vascularite occlusive diffuse dans un cas de syndrome de nécrose rétinienne aiguë. a. Vascularite occlusive diffuse avec œdème papillaire et ischémie maculaire. b. Foyer de nécrose rétinienne de l'œil controlatéral chez le même patient.

L'aspect clinique est variable. Une forme œdémateuse est caractérisée par une ou plusieurs plages d'œdème et de nécrose de la rétine, associées à des hémorragies rétinienne. Ces lésions suivent souvent le trajet d'un vaisseau (fig. 14-32). Une vascularite rétinienne est parfois associée. La deuxième forme, plus fréquemment observée en périphérie rétinienne, est caractérisée par des lésions blanc jaunâtre d'aspect granulaire. Les hémorragies rétinienne sont alors absentes ou peu nombreuses. Sans traitement les lésions progressent en périphérie et s'atrophient en son centre (fig. 14-33). Plus rarement, la présentation clinique est celle d'une vascularite diffuse, donnant l'aspect de vascularite givrée (« *frosted branch angiitis* »).

Le diagnostic différentiel est celui d'une chorioretinite toxoplasmique qui, chez le patient immunodéprimé, peut donner des larges zones de nécrose. L'angiographie à la fluorescéine peut aider à les différencier : lésion hypofluorescente s'imprégnant progressivement depuis le centre dans les atteintes virales à CMV, tandis que l'imprégnation se fait depuis la périphérie de la lésion en cas de foyer toxoplasmique (Fardeau, 2004). Une nécrose rétinienne à HSV, VZV, une syphilis, cause fréquente de co-infection, une rétinite fongique, un lymphome non hodgkinien oculocérébral primitif peuvent donner un tableau clinique semblable.

Le traitement initial repose sur l'administration de traitements antiviraux intraveineux à haute dose, le ganciclovir (5 à 10 mg/kg deux fois par jour) ou le foscarnet (90 à 120 mg/kg deux fois par jour), jusqu'à cicatrisation complète des lésions, soit en moyenne trois semaines (*Ocular Complications of AIDS Research Group*, 1994). Un traitement oral de valganciclovir (900 mg deux fois par jour) est aussi efficace comme traitement d'induction et permet, dans cer-



Fig. 14-32 – Rétinite à cytomegalovirus. Multiples foyers nécrotiques et hémorragiques suivant le trajet des vaisseaux.



Fig. 14-33 – Rétinite à cytomegalovirus. Multiples foyers étendus de nécrose rétinienne.

tains cas, une prise en charge ambulatoire (Martin *et al.*, 2002). Le cidofovir, en raison de la survenue d'uvéïte antérieure et d'hypertonie oculaire, est moins volontiers utilisé, bien que sa longue demi-vie permette d'espacer dans le temps les injections. Le traitement d'entretien correspond à la mi-dose du traitement d'attaque ; il est débuté une fois la rétinite cicatrisée. Une rechute de la rétinite est traitée avec la reprise du traitement d'attaque. Le traitement local est une alternative et peut s'administrer sous forme d'injections intravitréennes (à raison d'une injection par semaine) ou d'un dispositif intravitréen contenant du ganciclovir relargué en continu pendant huit mois. Ce dispositif permet d'obtenir des hautes concentrations intraoculaires ; c'est un traitement d'entretien très efficace. Il n'a en revanche aucun effet préventif sur l'œil contrôlé et les atteintes viscérales. Un traitement d'entretien *per os* associé est donc nécessaire.

Le meilleur traitement préventif d'une récurrence de rétinite à CMV est l'amélioration de l'immunité par les traitements antirétroviraux efficaces. Chez les patients répondant favorablement à ces traitements efficaces, le traitement d'entretien peut être arrêté lorsque le compte des lymphocytes CD4 est supérieur à 150 cellules par mm³ pendant une période d'au moins trois mois (MacDonald *et al.*, 1998).

Certains patients traités efficacement par des traitements antirétroviraux permettant une augmentation des lymphocytes CD4, peuvent présenter une réaction inflammatoire chronique oculaire (*immune recovery vititis*) se manifestant par une inflammation du segment antérieur, une hyalite, une vascularite des gros troncs, une papillite et un œdème maculaire cystoïde et une membrane épirétinienne (Karavellas *et al.*, 1998 ; Cassoux *et al.*, 1999).

Atteintes rétinienne non nécrosantes

Les virus de la famille des *herpesviridae* sont occasionnellement responsables d'atteintes rétinienne et vasculaires sans nécrose associée. Ainsi, les virus HSV-I et VZV ont été retrouvés dans des cas d'uvéïtes postérieures sévères résistantes aux traitements de corticostéroïdes et/ou d'immunosuppresseurs. Ces patients présentaient un tableau clinique d'atteinte vasculaire rétinienne, principalement sous forme de vascularites rétinienne, d'œdème rétinien et de papillite. L'atteinte s'est stabilisée avec un traitement antiviral (Bodaghi *et al.*, 2003).

Atteintes rétinienne liées à des virus d'autres familles

En dehors de la famille des *herpesviridae*, un certain nombre de virus peuvent être associés à des atteintes inflammatoires et vasculaires du segment postérieur.

Le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) induit une microangiopathie se traduisant par la présence de nodules cotonneux et d'hémorragies en flammèche. La résolution est généralement spontanée en quelques semaines.

Une péri-vascularite rétinienne est parfois observée chez les enfants présentant des signes cliniques aspécifiques liés au VIH ; devant ce tableau clinique, une infection au VIH doit être recherchée (Kesteln *et al.*, 1985).

Le virus HTLV-I est un rétrovirus ayant un tropisme pour les lymphocytes CD4 ; il est responsable de lymphomes et de leucémie chez l'adulte (*Adult T-cell leukemia*). Ce virus est principalement présent au Japon, où plus d'un million de personnes sont porteurs asymptomatiques. Il existe d'autres zones endémiques aux Philippines et dans certaines régions d'Afrique centrale, des Caraïbes et d'Amérique du Sud. Les atteintes oculaires inflammatoires se présentent généralement sous forme de vitrite importante avec vascularite rétinienne et inflammation modérée du segment antérieur chez un patient habituellement porteur sain. Des atteintes postérieures,

choroïdiennes visibles à l'angiographie au vert d'indocyanine — points hyper- ou hypofluorescents, fuite vasculaire choroïdienne — sont aussi parfois observées (Sakurai et al., 2002). Des vascularites rétiniennes nécrosantes liées au HTLV-I ont aussi été décrites (Levy-Clarke et al., 2002).

L'inflammation répond généralement favorablement au traitement par corticostéroïdes. Le traitement est réservé aux formes sévères avec baisse de l'acuité visuelle (Bugbage, 2003).

À RETENIR

- ✓ Devant un patient présentant une vascularite rétinienne, une anamnèse détaillée, un examen clinique détaillé et des examens paracliniques orientés permettent souvent de mettre en évidence une pathologie oculaire ou systémique associée.
- ✓ Il est important pour la prise en charge thérapeutique de reconnaître une cause infectieuse d'une origine non infectieuse.
- ✓ Le type de vascularite (artérite, phlébite) et les atteintes rétiniennes associées sont des éléments importants d'orientation diagnostique :
 - Ainsi, des vascularites rétiniennes associées à des occlusions du réseau artériel évoquent une maladie de Behçet, une connectivite ou une maladie apparentée (lupus, périartérite noueuse, purpura rhumatoïde, maladie de Takayasu), une toxoplasmose, une atteinte herpétique, une maladie de Lyme, une syphilis ou une tuberculose.
 - Une occlusion du réseau veineux associée à des vascularites rétiniennes oriente plutôt vers une maladie de Behçet, une sarcoïdose, une connectivite (lupus et périartérite noueuse), une pars planite, une toxoplasmose, une nécrose rétinienne virale, une rickettsiose ou une vascularite liée au virus d'Epstein-Barr.
 - La présence de foyers de rétinite nécessite la recherche d'une origine infectieuse en premier lieu.
- ✓ Les vascularites rétiniennes et les affections associées sont souvent un défi diagnostique et thérapeutique nécessitant une prise en charge multidisciplinaire et spécialisée.
- ✓ Une vascularite rétinienne peut être d'origine idiopathique infectieuse liée à une pathologie systémique inflammatoire ou associée à une maladie strictement oculaire.

BIBLIOGRAPHIE

- Abbott C.J. (1983). Tuberculous uveitis. *Am J Ophthalmol*, 95 : 126-127.
- Abe T., Tsuchida K. et Tamai M. (1996). A comparative study of the polymerase chain reaction and local antibody production in acute retinal necrosis syndrome and cytomegalovirus retinitis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 234 : 419-424.
- Aeschlimann A., Chamot E., Gigon F. et al. (1987). *B. burgdorferi* in Switzerland. *Zentralbl Bakteriol Mikrobiol Hyg [A]*, 263 : 450-458.
- Agostini C., Adami F. et Semenzato G. (2000). New pathogenetic insights into the sarcoid granuloma. *Curr Opin Rheumatol*, 12 : 71-76.
- Aizman A., Johnson M.W. et Elnor S.G. (2007). Treatment of acute retinal necrosis syndrome with oral antiviral medications. *Ophthalmology*, 114 : 307-312.
- Akova Y.A. et Foster C.S. (1994). Cataract surgery in patients with sarcoidosis-associated uveitis. *Ophthalmology*, 101 : 473-479.
- Alpsoy E., Donmez L., Bacanli A. et al. (2003). Review of the chronology of clinical manifestations in 60 patients with Behcet's disease. *Dermatology*, 207 : 354-356.
- Amoura Z., Guillaume M., Caillaud-Zucman S. et al. (2006). Physiopathologie de la maladie de Behçet. *Rev Med Interne*, 27 : 843-853.
- Antcliff R.J., Stanford M.R., Chauhan D.S. et al. (2000). Comparison between optical coherence tomography and fundus fluorescein angiography for the detection of cystoid macular edema in patients with uveitis. *Ophthalmology*, 107 : 593-599.
- Antonov D., Kazandjieva J., Etugov D. et al. (2004). Drug-induced lupus erythematosus. *Clin Dermatol*, 22 : 157-166.
- Arayssi T., Hamra R., Homeidan F. et al. (2005). The efficacy of a single dose of infliximab in the treatment of Behcet's disease uveitis. *Clin Exp Rheumatol*, 23 : 427.
- Arevalo J.F., Lowder C.Y. et Muci-Mendoza R. (2002). Ocular manifestations of systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Ophthalmol*, 13 : 404-410.
- Arnaud L., Kahn J.E., Girszyn N. et al. (2006). Takayasu's arteritis : An update on physiopathology. *Eur J Intern Med*, 17 : 241-246.
- Aronson A.J., Ordonez N.G., Diddie K.R. et al. (1979). Immune-complex deposition in the eye in systemic lupus erythematosus. *Arch Intern Med*, 139 : 1312-1313.
- Asanuma Y., Oeser A., Shintani A.K. et al. (2003). Premature coronary-artery atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med*, 349 : 2407-2415.
- Atmaca L.S. et Sonmez P.A. (2003). Fluorescein and indocyanine green angiography findings in Behcet's disease. *Br J Ophthalmol*, 87 : 1466-1468.
- Barondes M.J., Fastenberg D.M., Schwartz P.L. et al. (1989). Peripheral retinal neovascularization in birdshot retinochoroidopathy. *Ann Ophthalmol*, 21 : 306-308.
- Baughman R.P., Bradley D.A. et Lower E.E. (2005). Infliximab in chronic ocular inflammation. *Int J Clin Pharmacol Ther*, 43 : 7-11.
- Baum J., Barza M., Weinstein P. et al. (1988). Bilateral keratitis as a manifestation of Lyme disease. *Am J Ophthalmol*, 105 : 75-77.
- Beck R.W., Chandler D.L., Cole S.R. et al. (2002). Interferon beta-1a for early multiple sclerosis : CHAMPS trial subgroup analyses. *Ann Neurol*, 51 : 481-490.
- BenEzra D. (1999a). Masquerade syndrome. In : BenEzra D. (éd.). *Ocular Inflammation - Basic and Clinical Concept*. London, Martin Dunitz : 463-480.
- BenEzra D. (1999b). Immunosuppression and immunomodulation. In : BenEzra D. (éd.). *Ocular Inflammation - Basic and Clinical Concept*. London, Martin Dunitz : 3-24.
- BenEzra D. (1999c). Behçet's disease. In : BenEzra D. (éd.). *Ocular Inflammation - Basic and Clinical Concept*. London, Martin Dunitz : 313-345.
- Berinstein D.M., Gentile R.C., McCormick S.A. et al. (1997). Primary choroidal tuberculoma. *Arch Ophthalmol*, 115 : 430-431.
- Binaghi M., Gaudric A., Farcet J.-P. et al. (1982). Artérite rétinienne bilatérale extensive dans le syndrome d'hyperéosinophilie chez un patient tuberculeux. *Bull Soc Ophthalmol Fr*, 82 : 59-63.
- Biousse V., Trichet C., Bloch-Michel E. et al. (1999). Multiple sclerosis associated with uveitis in two large clinic-based series. *Neurology*, 52 : 179-181.
- Biswas J. et Badrinath S.S. (1995). Ocular morbidity in patients with active systemic tuberculosis. *Int Ophthalmol*, 19 : 293-298.
- Biswas J., Madhavan H.N., Gopal L. et al. (1995). Intraocular tuberculosis. Clinicopathologic study of five cases. *Retina*, 15 : 461-468.
- Biswas J., Therese L. et Madhavan H.N. (1999). Use of polymerase chain reaction in detection of *Mycobacterium tuberculosis* complex DNA from vitreous sample of Eales' disease. *Br J Ophthalmol*, 83 : 994.
- Biswas J., Sharma T., Gopal L. et al. (2002). Eales disease – An update. *Surv Ophthalmol*, 47 : 197-214.
- Bloch-Michel E. et Nussenblatt R.B. (1987). International Uveitis Study Group recommendations for the evaluation of intraocular inflammatory disease. *Am J Ophthalmol*, 103 : 234-235.
- Blumenkranz M.S., Culbertson W.W., Clarkson J.G. et al. (1986). Treatment of the acute retinal necrosis syndrome with intravenous acyclovir. *Ophthalmology*, 93 : 296-300.
- Bodaghi B. et LeHoang P. (2000). Ocular tuberculosis. *Curr Opin Ophthalmol*, 11 : 443-448.
- Bodaghi B., Rozenberg F., Cassoux N. et al. (2003). Nonnecrotizing herpetic retinopathies masquerading as severe posterior uveitis. *Ophthalmology*, 110 : 1737-1743.
- Bodaghi B. (2007). Manifestations oculaires de la maladie de Lyme. *Med Mal Infect*, 37 : 518-522.
- Bonfioli A.A. et Eller A.W. (2005). Acute retinal necrosis. *Semin Ophthalmol*, 20 : 155-160.
- Borruat F.X., Prado T., Strominger M. et al. (1994). [Neuro-ophthalmologic complications of disseminated lupus erythematosus]. *Klin Monatsbl Augenheilkd*, 204 : 403-406.

- Boumpas D.T., Fessler B.J., Austin H.A., 3rd *et al.* (1995). Systemic lupus erythematosus : emerging concepts. Part 2 : Dermatologic and joint disease, the antiphospholipid antibody syndrome, pregnancy and hormonal therapy, morbidity and mortality, and pathogenesis. *Ann Intern Med*, 123 : 42-53.
- Bouza E., Merino P., Munoz P. *et al.* (1997). Ocular tuberculosis. A prospective study in a general hospital. *Medicine (Baltimore)*, 76 : 53-61.
- Breeveld J., Rothova A. et Kuiper H. (1992). Intermediate uveitis and Lyme borreliosis. *Br J Ophthalmol*, 76 : 181-182.
- Brennan N.J., Crean P., Long J.P. *et al.* (1984). High prevalence of familial sarcoidosis in an Irish population. *Thorax*, 39 : 14-18.
- Bresnitz E.A. et Strom B.L. (1983). Epidemiology of sarcoidosis. *Epidemiol Rev*, 5 : 124-156.
- Brucker A.J., Deglin E.A., Bene C. *et al.* (1985). Subretinal choroidal neovascularization in birdshot retinochoroidopathy. *Am J Ophthalmol*, 99 : 40-44.
- Buggage R.R. (2003). Ocular manifestations of human T-cell lymphotropic virus type 1 infection. *Curr Opin Ophthalmol*, 14 : 420-425.
- Burns J.C. et Glode M.P. (2004). Kawasaki syndrome. *Lancet*, 364 : 533-544.
- Campbell G.L., Fritz C.L., Fish D. *et al.* (1998). Estimation of the incidence of Lyme disease. *Am J Epidemiol*, 148 : 1018-1026.
- Cangemi F.E., Friedman A.H. et Josephberg R. (1980). Tuberculoma of the choroid. *Ophthalmology*, 87 : 252-258.
- Cassoux N., Lumbroso L., Bodaghi B. *et al.* (1999). Cystoid macular oedema and cytomegalovirus retinitis in patients with HIV disease treated with highly active antiretroviral therapy. *Br J Ophthalmol*, 83 : 47-49.
- Cassoux N., Goichot-Bonnat L., Karmochkine M. *et al.* (2002). Efficacité et tolérance des immunoglobulines intraveineuses dans le traitement de la rétinochoroïdopathie de type Birdshot. *J Fr Ophthalmol*, 25 : 23-30.
- Cassoux N., Andreu M.-R. (2004). Affections immunitaires générales : Lupus érythémateux systémique. In : Safran A.B., Vighetto A., Landis T., Cabanis E. (éd.). *Neuro-Ophthalmologie*. Rapport de la Société Française d'Ophthalmologie. Paris, Masson : 569-572.
- Castanon C., Amigo M.C., Banales J.L. *et al.* (1995). Ocular vaso-occlusive disease in primary antiphospholipid syndrome. *Ophthalmology*, 102 : 256-262.
- Cervera R., Piette J.-C., Font J. *et al.* (2002). Antiphospholipid syndrome : clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. *Arthritis Rheum*, 46 : 1019-1027.
- Challoner P.B., Smith K.T., Parker J.D. *et al.* (1995). Plaque-associated expression of human herpesvirus 6 in multiple sclerosis. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 92 : 7440-7444.
- Chang S. et Young L.H. (2007). Acute retinal necrosis : an overview. *Int Ophthalmol Clin*, 47 : 145-154.
- Chau Tran T.H., Cassoux N., Bodaghi B. *et al.* (2003). Successful treatment with combination of systemic antiviral drugs and intravitreal ganciclovir injections in the management of severe necrotizing herpetic retinitis. *Ocul Immunol Inflamm*, 11 : 141-144.
- Chen L. et Gordon L.K. (2005). Ocular manifestations of multiple sclerosis. *Curr Opin Ophthalmol*, 16 : 315-320.
- Chevalet P., Clement R., Rodat O. *et al.* (2004). Sarcoidosis diagnosed in elderly subjects : retrospective study of 30 cases. *Chest*, 126 : 1423-1430.
- Chung Y.M., Yeh T.S., Sheu S.J. *et al.* (1989). Macular subretinal neovascularization in choroidal tuberculosis. *Ann Ophthalmol*, 21 : 225-229.
- Clifton F. et Greer C.H. (1955). Ocular changes in acute systemic lupus erythematosus. *Br J Ophthalmol*, 39 : 1-10.
- Compston A. et Coles A. (2002). Multiple sclerosis. *Lancet*, 359 : 1221-1231.
- Coppo R., Andrulli S., Amore A. *et al.* (2006). Predictors of outcome in Henoch-Schönlein nephritis in children and adults. *Am J Kidney Dis*, 47 : 993-1003.
- Cunningham E.T. et Rathinam S.R. (2001). TB or not TB ? The perennial question. *Br J Ophthalmol*, 85 : 127-128.
- Cunningham E.T. Jr., Alfred P.R. et Irvine A.R. (1996). Central serous chorioretinopathy in patients with systemic lupus erythematosus. *Ophthalmology*, 103 : 2081-2090.
- D'Cruz D.P., Khamashta M.A. et Hughes G.R. (2007). Systemic lupus erythematosus. *Lancet*, 369 : 587-596.
- Daley C.L., Small P.M., Schecter G.F. *et al.* (1992). An outbreak of tuberculosis with accelerated progression among persons infected with the human immunodeficiency virus. An analysis using restriction-fragment-length polymorphisms. *N Engl J Med*, 326 : 231-235.
- Dana M.R., Merayo-Llaves J., Schaumberg D.A. *et al.* (1996). Prognosticators for visual outcome in sarcoid uveitis. *Ophthalmology*, 103 : 1846-1853.
- Dannenberg A.L., Garrison R.J. et Kannel W.B. (1988). Incidence of hypertension in the Framingham Study. *Am J Public Health*, 78 : 676-679.
- De Boer J.H., Verhagen C., Bruinenberg M. *et al.* (1996). Serologic and polymerase chain reaction analysis of intraocular fluids in the diagnosis of infectious uveitis. *Am J Ophthalmol*, 121 : 650-658.
- De Smet M.D. (2005). Actualités sur les modalités thérapeutiques des uvéites. *J Fr Ophthalmol*, 28 : 556-561.
- De Courten C. et Herborn C.-P. (1998). Potential role of computerized visual field testing for the appraisal and follow-up of birdshot chorioretinopathy. *Arch Ophthalmol*, 116 : 1389-1391.
- Demirci H., Shields C.L., Shields J.A. *et al.* (2004). Ocular tuberculosis masquerading as ocular tumors. *Surv Ophthalmol*, 49 : 78-89.
- Derfuss T., Hohlfeld R. et Meinl E. (2001). [Multiple sclerosis. Chlamydia hypothesis in debate]. *Nervenarzt*, 72 : 820-823.
- Dhingra S. et Stavrou P. (2004). Indocyanine green angiography in systemic lupus erythematosus-associated uveitis. *Ocul Immunol Inflamm*, 12 : 69-73.
- Di Alberti L., Porter S.R., Piatelli A. *et al.* (1998). Human herpesvirus 8 and sarcoidosis. *Lancet*, 351 : 1589-1590.
- Dominguez L.N. et Irvine A.R. (1997). Fundus changes in Behcet's disease. *Trans Am Ophthalmol Soc*, 95 : 367-382.
- Dye C., Scheele S., Dolin P. *et al.* (1999). Consensus statement. Global burden of tuberculosis : estimated incidence, prevalence, and mortality by country. WHO Global Surveillance and Monitoring Project. *JAMA*, 282 : 677-686.
- Dye C. et Williams B.G. (2000). Criteria for the control of drug-resistant tuberculosis. *Proc Natl Acad Sci USA*, 97 : 8180-8185.
- Edelsten C., Pearson A., Joynes E. *et al.* (1999). The ocular and systemic prognosis of patients presenting with sarcoid uveitis. *Eye*, 13 (Pt 6) : 748-753.
- Edmondstone W.M. et Wilson A.G. (1985). Sarcoidosis in Caucasians, Blacks and Asians in London. *Br J Dis Chest*, 79 : 27-36.
- Edmondstone W.M. (1988). Sarcoidosis in nurses : is there an association ? *Thorax*, 43 : 342-343.
- El Bakkali M., Halhal M., Chefchaoumi M. *et al.* (2001). Uvéite tuberculeuse. *J Fr Ophthalmol*, 24 : 396-399.
- El-Magadmi M., Bodill H., Ahmad Y. *et al.* (2004). Systemic lupus erythematosus : an independent risk factor for endothelial dysfunction in women. *Circulation*, 110 : 399-404.
- El-Zaatar F.A., Graham D.Y., Samuelson K. *et al.* (1997). Detection of *Mycobacterium avium* complex in cerebrospinal fluid of a sarcoid patient by specific polymerase chain reaction assays. *Scand J Infect Dis*, 29 : 202-204.
- Elgin U., Berker N. et Batman A. (2004). Incidence of secondary glaucoma in Behçet disease. *J Glaucoma*, 13 : 441-444.
- Emerson G.G., Smith J.R., Wilson D.J. *et al.* (2006). Primary treatment of acute retinal necrosis with oral antiviral therapy. *Ophthalmology*, 113 : 2259-2261.
- Engell T. (1986). Neurological disease activity in multiple sclerosis patients with periphlebitis retinae. *Acta Neurol Scand*, 73 : 168-172.
- Engstrom R.E. Jr., Holland G.N., Margolis T.P. *et al.* (1994). The progressive outer retinal necrosis syndrome. A variant of necrotizing herpetic retinopathy in patients with AIDS. *Ophthalmology*, 101 : 1488-1502.
- Espinasse M.-A., Perrenoud F., Gaudric A. *et al.* (1984). À propos de deux cas de tuberculose de Bouchut (Étude angiographique). *Bull Soc Ophthalmol Fr*, 84 : 537-540.
- Evans M., Sharma O., LaBree L. *et al.* (2007). Differences in clinical findings between Caucasians and African Americans with biopsy-proven sarcoidosis. *Ophthalmology*, 114 : 325-333.
- Evereklioglu C., Er H., Turkoz Y. *et al.* (2002). Serum levels of TNF-alpha, sIL-2^R, IL-6, and IL-8 are increased and associated with elevated lipid peroxidation in patients with Behçet's disease. *Mediators Inflamm*, 11 : 87-93.
- Evereklioglu C. (2005). Current concepts in the etiology and treatment of Behçet disease. *Surv Ophthalmol*, 50 : 297-350.
- Fajnkuchen F., Giraud C., Gatinel D. *et al.* (2002). Central retinal vein occlusion in birdshot retinochoroidopathy. *Arch Ophthalmol*, 120 : 987-989.
- Fardeau C., Herborn C.-P., Kullmann N. *et al.* (1999). Indocyanine green angiography in birdshot chorioretinopathy. *Ophthalmology*, 106 : 1928-1934.
- Fardeau C. (2004). Rétinites nécrosantes herpétiques. *J Fr Ophthalmol*, 27 : 538-546.
- Feigenbaum A. (1956). Description of Behçet's syndrome in the Hippocratic third book of endemic diseases. *Br J Ophthalmol*, 40 : 355-357.
- Ferrara G., Losi M., D'Amico R. *et al.* (2006). Use in routine clinical practice of two commercial blood tests for diagnosis of infection with *Mycobacterium tuberculosis* : a prospective study. *Lancet*, 367 : 1328-1334.
- Fessler B.J., Alarcon G.S., McGwin G. Jr. *et al.* (2005). Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups : XVI. Association of hydroxychloroquine use with reduced risk of damage accrual. *Arthritis Rheum*, 52 : 1473-1480.
- Fidler H.M., Rook G.A., Johnson N.M. *et al.* (1993). *Mycobacterium tuberculosis* DNA in tissue affected by sarcoidosis. *BMJ*, 306 : 546-549.
- Fossaluzza V. et Dal Mas P. (1987). Proptosis and systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol*, 5 : 192-193.
- Fountain J.A. et Werner R.B. (1984). Tuberculous retinal vasculitis. *Retina*, 4 : 48-50.
- Frohman E., Costello F., Zivadinov R. *et al.* (2006). Optical coherence tomography in multiple sclerosis. *Lancet Neurol*, 5 : 853-863.
- Frohman E.M., Frohman T.C., Zee D.S. *et al.* (2005). The neuro-ophthalmology of multiple sclerosis. *Lancet Neurol*, 4 : 111-121.
- Gambrelle J., Jacob M., Le Breton F. *et al.* (2006). Biopsie conjonctivale : une aide précieuse pour le diagnostic de sarcoidose. *J Fr Ophthalmol*, 29 : 579-582.
- Gasch A.T., Smith J.A. et Whitcup S.M. (1999). Birdshot retinochoroidopathy. *Br J Ophthalmol*, 83 : 241-249.
- Gass J.D. (1981). Vitiliginous chorioretinitis. *Arch Ophthalmol*, 99 : 1778-1787.
- Gaudio P.A., Kaye D.B. et Crawford J.B. (2002). Histopathology of birdshot retinochoroidopathy. *Br J Ophthalmol*, 86 : 1439-1441.
- Gedik S., Akova Y., Yilmaz G. *et al.* (2005). Indocyanine green and fundus fluorescein angiographic findings in patients with active ocular Behçet's disease. *Ocul Immunol Inflamm*, 13 : 51-58.
- George R.K., Chan C.C., Whitcup S.M. *et al.* (1997). Ocular immunopathology of Behçet's disease. *Surv Ophthalmol*, 42 : 157-162.
- Gezer S. (2003). Antiphospholipid syndrome. *Dis Mon*, 49 : 696-741.
- Gharbiya M., Pecci G., Baglio V. *et al.* (2006). Indocyanine green angiographic findings for patients with systemic lupus erythematosus nephropathy. *Retina*, 26 : 159-164.
- Ginzler E.M. et Schorn K. (1988). Outcome and prognosis in systemic lupus erythematosus. *Rheum Dis Clin North Am*, 14 : 67-78.

- Giorgi D. et Balacco Gabrieli C. (1999). Optic neuropathy in systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome (APS) : clinical features, pathogenesis, review of the literature and proposed ophthalmological criteria for APS diagnosis. *Clin Rheumatol*, 18 : 124-131.
- Goebel W. et Franke R. (2006). Retinal thickness in diabetic retinopathy : comparison of optical coherence tomography, the retinal thickness analyzer, and fundus photography. *Retina*, 26 : 49-57.
- Gold D., Feiner L.L. et Henkind P. (1977). Retinal arterial occlusive disease in systemic lupus erythematosus. *Arch Ophthalmol*, 95 : 1580-1585.
- Gold D.H., Morris D.A. et Henkind P. (1972). Ocular findings in systemic lupus erythematosus. *Br J Ophthalmol*, 56 : 800-804.
- Gooskens J., Templeton K.E., Claas E.C. et al. (2006). Evaluation of an internally calibrated real-time PCR targeting the ospA gene for detection of *Borrelia burgdorferi* sensu lato DNA in cerebrospinal fluid. *Clin Microbiol Infect*, 12 : 894-900.
- Gordon L.K., Monnet D., Holland G.N. et al. (2007). Longitudinal cohort study of patients with birdshot chorioretinopathy. IV. Visual field results at baseline. *Am J Ophthalmol*, 144 : 829-837 e821.
- Gottlieb J.E., Israel H.L., Steiner R.M. et al. (1997). Outcome in sarcoidosis. The relationship of relapse to corticosteroid therapy. *Chest*, 111 : 623-631.
- Grenzebach U.H., Busse H., Totsch M.M. et al. (1996). Endophthalmitis induced by atypical mycobacterial infection. *Ger J Ophthalmol*, 5 : 202-206.
- Grewal A., Kim R.Y. et Cunningham E.T. Jr. (1998). Miliary tuberculosis. *Arch Ophthalmol*, 116 : 953-954.
- Guex-Crosier Y. et Herbert C.-P. (1997). Prolonged retinal arterio-venous circulation time by fluorescein but not by indocyanine green angiography in birdshot chorioretinopathy. *Ocul Immunol Inflamm*, 5 : 203-206.
- Guex-Crosier Y., Chamot L.-L. et Zografos L.L. (2003). Chorioretinitis induced by intravesical *Bacillus Calmette-Guerin* (BCG) instillations for urinary bladder carcinoma. *Klin Monatsbl Augenheilkd*, 220 : 193-195.
- Guex-Crosier Y. et Meylan P.-R. (2006). High dosage of oral valaciclovir as an alternative treatment of varicella zoster acute retinal necrosis syndrome. *Eye*, 20 : 247.
- Gupta A., Gupta V., Arora S. et al. (2001). PCR-positive tubercular retinal vasculitis : clinical characteristics and management. *Retina*, 21 : 435-444.
- Gupta V., Arora S., Gupta A. et al. (1998). Management of presumed intraocular tuberculosis : possible role of the polymerase chain reaction. *Acta Ophthalmol Scand*, 76 : 679-682.
- Gupta V., Gupta A., Arora S. et al. (2003). Presumed tubercular serpiginouslike choroiditis : clinical presentations and management. *Ophthalmology*, 110 : 1744-1749.
- Gupta V., Gupta A., Sachdeva N. et al. (2006). Successful management of tubercular subretinal granulomas. *Ocul Immunol Inflamm*, 14 : 35-40.
- Gupta V., Gupta A. et Rao N.A. (2007). Intraocular tuberculosis - An update. *Surv Ophthalmol*, 52 : 561-587.
- Hahn B.H. (2006). Lupus érythémateux systémique. In : Kasper D.L., Braunwald E., Fauci A.S., Hauser S.L., Longo D.L., Jameson J.L. (éd.). *Harrison - Principes de Médecine Interne*. 16^e éd. Paris, Flammarion : 1960-1967.
- Hall S., Buettner H. et Luthra H.S. (1984). Occlusive retinal vascular disease in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*, 11 : 846-850.
- Hamper U.M., Fishman E.K., Khouri N.F. et al. (1986). Typical and atypical CT manifestations of pulmonary sarcoidosis. *J Comput Assist Tomogr*, 10 : 928-936.
- Han D.P., Lewis H., Williams G.A. et al. (1987). Laser photocoagulation in the acute retinal necrosis syndrome. *Arch Ophthalmol*, 105 : 1051-1054.
- Heiligenhaus A., Dutt J.E. et Foster C.S. (1996). Histology and immunopathology of systemic lupus erythematosus affecting the conjunctiva. *Eye*, 10 (Pt 4) : 425-432.
- Helm C.J. et Holland G.N. (1993). Ocular tuberculosis. *Surv Ophthalmol*, 38 : 229-256.
- Herbert C.-P., Borrut F.X., De Courten C. et al. (1996). [Indocyanine green angiography in posterior uveitis]. *Klin Monatsbl Augenheilkd*, 208 : 321-326.
- Herbert C.-P., Bodaghi B. et Lehoang P. (2001). Angiographie au vert d'indocyanine au cours des maladies oculaires inflammatoires : principes, interprétation schématique, sémiologie et intérêt clinique. *J Fr Ophthalmol*, 24 : 423-447.
- Herbert C.-P. (1999). Indocyanine green angiography in chorioretinal inflammatory disorders. In : BenEzra D (éd.). *Ocular Inflammation - Basic and Clinical Concept*. London, Martin Dunitz : 103-122.
- Heym B. et Chinet T. (2007). Méthodes diagnostiques de l'infection tuberculeuse en 2007 : intradermoréaction à la tuberculine ou interféron- γ ? *Rev Med Interne*, 28 : 147-150.
- Hillerdal G., Nou E., Osterman K. et al. (1984). Sarcoidosis : epidemiology and prognosis. A 15-year European study. *Am Rev Respir Dis*, 130 : 29-32.
- Hilton E., Smith C. et Sood S. (1996). Ocular Lyme borreliosis diagnosed by polymerase chain reaction on vitreous fluid. *Ann Intern Med*, 125 : 424-425.
- Hirose T., Katsumi O., Pruett R.C. et al. (1991). Retinal function in birdshot retinopathy. *Acta Ophthalmol (Copenh)*, 69 : 327-337.
- Hochberg M.C. (1997). Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*, 40 : 1725.
- Hoh H.B., Kong V.Y. et Jaais F. (1998). Tuberculous retinal vasculitis. *Med J Malaysia*, 53 : 288-289.
- Holak H.M., Szymaniec S. et Holak S.A. (2006). The pathogenesis of birdshot chorioretinopathy. *Surv Ophthalmol*, 51 : 446-447.
- Holland G.N. (1994a). Standard diagnostic criteria for the acute retinal necrosis syndrome. Executive Committee of the American Uveitis Society. *Am J Ophthalmol*, 117 : 663-667.
- Holland G.N. (1994b). The progressive outer retinal necrosis syndrome. *Int Ophthalmol*, 18 : 163-165.
- Holland G.N., Shah K.H., Monnet D. et al. (2006). Longitudinal cohort study of patients with birdshot chorioretinopathy II : color vision at baseline. *Am J Ophthalmol*, 142 : 1013-1018.
- Howe L.J., Stanford M.R., Graham E.M. et al. (1997). Choroidal abnormalities in birdshot chorioretinopathy : an indocyanine green angiography study. *Eye*, 11 (Pt 4) : 554-559.
- Howe L.J. et Tufail A. (2004). ICG angiography and uveitis. *Ocul Immunol Inflamm*, 12 : 1-5.
- Hughes G.R., Harris N.N. et Gharavi A.E. (1986). The anticardiolipin syndrome. *J Rheumatol*, 13 : 486-489.
- Hunninghake G.W., Gilbert S., Pueringer R. et al. (1994). Outcome of the treatment for sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med*, 149 : 893-898.
- Hunninghake G.W., Costabel U., Ando M. M. et al. (1999). ATS/ERS/WASOG statement on sarcoidosis. American Thoracic Society/European Respiratory Society/World Association of Sarcoidosis and other Granulomatous Disorders. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*, 16 : 149-173.
- ISGBD (1990). Criteria for diagnosis of Behcet's disease. International Study Group for Behcet's Disease. *Lancet*, 335 : 1078-1080.
- Imrie F.R. et Dick A.D. (2007). Biologics in the treatment of uveitis. *Curr Opin Ophthalmol*, 18 : 481-486.
- Jabs D.A. et Johns C.J. (1986). Ocular involvement in chronic sarcoidosis. *Am J Ophthalmol*, 102 : 297-301.
- Jabs D.A., Fine S.L., Hochberg M.C. et al. (1986a). Severe retinal vaso-occlusive disease in systemic lupus erythematosus. *Arch Ophthalmol*, 104 : 558-563.
- Jabs D.A., Miller N.R., Newman S.A. et al. (1986b). Optic neuropathy in systemic lupus erythematosus. *Arch Ophthalmol*, 104 : 564-568.
- Jabs D.A. (2000). Guidelines for the use of immunosuppressive drugs in patients with ocular inflammatory disorders: recommendations of an expert panel. *Am J Ophthalmol*, 130 : 492-513.
- Jabs D.A., Hanneken A.M., Schachat A.P. et al. (1988). Choroidopathy in systemic lupus erythematosus. *Arch Ophthalmol*, 106 : 230-234.
- Jabs D.A., Nussenblatt R.B. et Rosenbaum J.T. (2005). Standardization of uveitis nomenclature for reporting clinical data. Results of the First International Workshop. *Am J Ophthalmol*, 140 : 509-516.
- Jacobs D.A. et Galetta S.L. (2004). Multiple sclerosis and the visual system. *Ophthalmol Clin North Am*, 17 : 265-273, v.
- James D.G., Neville E. et Langley D.A. (1976). Ocular sarcoidosis. *Trans Ophthalmol Soc U K*, 96 : 133-139.
- Jones B.E., Young S.M., Antoniskis D. et al. (1993). Relationship of the manifestations of tuberculosis to CD4 cell counts in patients with human immunodeficiency virus infection. *Am Rev Respir Dis*, 148 : 1292-1297.
- Jones N.P. (2002). Sarcoidosis. *Curr Opin Ophthalmol*, 13 : 393-396.
- Jost B.F., Olk R.J., Patz A. et al. (1988). Anterior segment ischaemia following laser photocoagulation in a patient with systemic lupus erythematosus. *Br J Ophthalmol*, 72 : 11-16.
- Kaiser P.K., Lowder C.Y., Sullivan P. et al. (2002). Chest computerized tomography in the evaluation of uveitis in elderly women. *Am J Ophthalmol*, 133 : 499-505.
- Kaplan H.J. et Aaberg T.M. (1980). Birdshot retinopathy. *Am J Ophthalmol*, 90 : 773-782.
- Karavellas M.P., Lowder C.Y., Macdonald C. et al. (1998). Immune recovery vitritis associated with inactive cytomegalovirus retinitis : a new syndrome. *Arch Ophthalmol*, 116 : 169-175.
- Karma A., Poukkula A.A. et Ruokonen A.O. (1987). Assessment of activity of ocular sarcoidosis by gallium scanning. *Br J Ophthalmol*, 71 : 361-367.
- Karpik A.G., Schwartz M.M., Dickey L.E. et al. (1985). Ocular immune reactants in patients dying with systemic lupus erythematosus. *Clin Immunol Immunopathol*, 35 : 295-312.
- Kasitanon N., Fine D.M., Haas M. M. et al. (2006). Hydroxychloroquine use predicts complete renal remission within 12 months among patients treated with mycophenolate mofetil therapy for membranous lupus nephritis. *Lupus*, 15 : 366-370.
- Katsimpris J.M., Petropoulos J.K. et Pharmakakis N.M. (2002). Néovascularisation rétinienne périphérique bilatérale chez un malade de sclérose multiple. *J Fr Ophthalmol*, 25 : 813-816.
- Kem D.G., Neill M.A., Wrenn D.S. et al. (1993). Investigation of a unique time-space cluster of sarcoidosis in firefighters. *Am Rev Respir Dis*, 148 : 974-980.
- Kestelyn P., Lepage P. et van de Perre P. (1985). Perivasculitis of the retinal vessels as an important sign in children with AIDS-related complex. *Am J Ophthalmol*, 100 : 614-615.
- Khamashta M.A., Cuadrado M.J., Mujic F. et al. (1995). The management of thrombosis in the antiphospholipid-antibody syndrome. *N Engl J Med*, 332 : 993-997.
- Khng C.G., Yap E.Y., Au-Eong K.G. et al. (2000). Central serous retinopathy complicating systemic lupus erythematosus : a case series. *Clin Experiment Ophthalmol*, 28 : 309-313.
- Kim J.Y., Carroll C.P. et Opremac E.M. (1993). Antibiotic-resistant tuberculous choroiditis. *Am J Ophthalmol*, 115 : 259-261.
- Kimura R. (1982). Hyperfluorescent dots in the ciliary body band in patients with granulomatous uveitis. *Br J Ophthalmol*, 66 : 322-325.
- Kiss S., Ahmed M., Letko E. et al. (2005). Long-term follow-up of patients with birdshot retinopathy treated with corticosteroid-sparing systemic immunomodulatory therapy. *Ophthalmology*, 112 : 1066-1071.
- Klaeger A., Tran V.T., Hiroz C.A. et al. (2000). Indocyanine green angiography in Behcet's uveitis. *Retina*, 20 : 309-314.

- Klinkhoff A.V., Beattie C.W. et Chalmers A. (1986). Retinopathy in systemic lupus erythematosus : relationship to disease activity. *Arthritis Rheum*, 29 : 1152-1156.
- Knapp A. (1913). On some forms of retinal tuberculosis. *Trans Am Ophthalmol Soc*, 13 : 486-489.
- Kornmehl E.W., Lesser R.L., Jaros P. et al. (1989). Bilateral keratitis in Lyme disease. *Ophthalmology*, 96 : 1194-1197.
- Kosmorsky G.S. et Prayson R. (1996). Primary optic pathway sarcoidosis in a 38-year-old white man. *J Neuroophthalmol*, 16 : 188-190.
- Kosmorsky G.S., Meisler D.M., Rice T.W. et al. (1998). Chest computed tomography and mediastinoscopy in the diagnosis of sarcoidosis-associated uveitis. *Am J Ophthalmol*, 126 : 132-134.
- Kremer I., Gilad E., Cohen S. et al. (1985). Combined arterial and venous retinal occlusion as a presenting sign of systemic lupus erythematosus. *Ophthalmologica*, 191 : 114-118.
- Krist D. et Wenkel H. (2002). Posterior scleritis associated with *Borrelia burgdorferi* (Lyme disease) infection. *Ophthalmology*, 109 : 143-145.
- Kurien B.T. et Scofield R.H. (2006). Autoantibody determination in the diagnosis of systemic lupus erythematosus. *Scand J Immunol*, 64 : 227-235.
- Laatikainen L. et Erkkila H. (1974). Serpiginous choroiditis. *Br J Ophthalmol*, 58 : 777-783.
- Lai W.W. et Pulido J.S. (2002). Intermediate uveitis. *Ophthalmol Clin North Am*, 15 : 309-317.
- Lanham J.G., Barrie T., Kohner E.M. et al. (1982). SLE retinopathy : evaluation by fluorescein angiography. *Ann Rheum Dis*, 41 : 473-478.
- Laroche L. et Saraux H. (1984). Unilateral central retinal vein occlusion in systemic lupus erythematosus. *Ophthalmologica*, 189 : 128-129.
- Laroche L., Saraux H. et Brissaud P. (1984). Vasculite rétinienne au cours du lupus érythémateux disséminé. *J Fr Ophthalmol*, 7 : 193-200.
- Lau C.H., Missotten T., Salzman J. et al. (2007). Acute retinal necrosis features, management, and outcomes. *Ophthalmology*, 114 : 756-762.
- Lauer A.K., Smith J.R., Robertson J.E. et al. (2002). Vitreous hemorrhage is a common complication of pediatric pars planitis. *Ophthalmology*, 109 : 95-98.
- Le Hoang P., Girard B., Deray G. et al. (1988). Cyclosporine in the treatment of birdshot retinochoroidopathy. *Transplant Proc*, 20 : 128-130.
- LeHoang P., Ozdemir N., Benhamou A. et al. (1992). HLA-A29.2 subtype associated with birdshot retinochoroidopathy. *Am J Ophthalmol*, 113 : 33-35.
- LeHoang P., Cassoux N., George F. et al. (2000). Intravenous immunoglobulin (IVIg) for the treatment of birdshot retinochoroidopathy. *Ocul Immunol Inflamm*, 8 : 49-57.
- Leonard C., Tormey V.J., O'Keane C. et al. (1997). Bronchoscopic diagnosis of sarcoidosis. *Eur Respir J*, 10 : 2722-2724.
- Levinson R.D., Brezin A., Rothova A. et al. (2006). Research criteria for the diagnosis of birdshot chorioretinopathy : results of an international consensus conference. *Am J Ophthalmol*, 141 : 185-187.
- Levy-Clarke G.A., Buggage R.R., Shen D. et al. (2002). Human T-cell lymphotropic virus type-1 associated t-cell leukemia/lymphoma masquerading as necrotizing retinal vasculitis. *Ophthalmology*, 109 : 1717-1722.
- Leys A.M., Schonherr U., Lang G.E. et al. (1995). Retinal vasculitis in Lyme borreliosis. *Bull Soc Belge Ophthalmol*, 259 : 205-214.
- Lieberman J. (1989). Enzymes in sarcoidosis. Angiotensin-converting-enzyme (ACE). *Clin Lab Med*, 9 : 745-755.
- Lim L., Harper A. et Guymer R. (2006). Choroidal lesions preceding symptom onset in birdshot chorioretinopathy. *Arch Ophthalmol*, 124 : 1057-1058.
- Lindstedt E.W., Baarsma G.S., Kuijpers R.W. et al. (2005). Anti-TNF-alpha therapy for sight threatening uveitis. *Br J Ophthalmol*, 89 : 533-536.
- Lobo A., Barton K., Minassian D. et al. (2003). Visual loss in sarcoid-related uveitis. *Clin Experiment Ophthalmol*, 31 : 310-316.
- Logigian E.L. et Steere A.C. (1992). Clinical and electrophysiologic findings in chronic neuropathy of Lyme disease. *Neurology*, 42 : 303-311.
- Luu K.K., Scott I.U., Chaudhry N.A. et al. (2000). Intravitreal antiviral injections as adjunctive therapy in the management of immunocompetent patients with necrotizing herpetic retinopathy. *Am J Ophthalmol*, 129 : 811-813.
- Macdonald J.C., Torriani F.J., Morse L.S. et al. (1998). Lack of reactivation of cytomegalovirus (CMV) retinitis after stopping CMV maintenance therapy in AIDS patients with sustained elevations in CD4 T cells in response to highly active antiretroviral therapy. *J Infect Dis*, 177 : 1182-1187.
- Malinowski S.M., Pulido J.S. et Folk J.C. (1993). Long-term visual outcome and complications associated with pars planitis. *Ophthalmology*, 100 : 818-824 ; discussion 825.
- Mansour A.M. (1998). Optic disk tubercle. *J Neuroophthalmol*, 18 : 201-203.
- Martidis A., Duker J.S. et Puliafito C.A. (2001). Intravitreal triamcinolone for refractory cystoid macular edema secondary to birdshot retinochoroidopathy. *Arch Ophthalmol*, 119 : 1380-1383.
- Martin D.F., Sierra-Madero J., Walmsley S. et al. (2002). A controlled trial of valganciclovir as induction therapy for cytomegalovirus retinitis. *N Engl J Med*, 346 : 1119-1126.
- Matsuo T., Sato Y., Shiraga F. et al. (1999). Choroidal abnormalities in Behcet disease observed by simultaneous indocyanine green and fluorescein angiography with scanning laser ophthalmoscopy. *Ophthalmology*, 106 : 295-300.
- Matsuo T., Itami M. et Shiraga F. (2000). Choroidopathy in patients with sarcoidosis observed by simultaneous indocyanine green and fluorescein angiography. *Retina*, 20 : 16-21.
- McDonald W.I., Compston A., Eden G. et al. (2001). Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis : guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol*, 50 : 121-127.
- Menezes J.-L., Martinez-Costa R., Marin F. et al. (1987). Tuberculous panophthalmitis associated with drug abuse. *Int Ophthalmol*, 10 : 235-240.
- Michon-Pasturel U., Hachulla E., Bloget F. et al. (1996). Rôle de la biopsie des glandes salivaires annexes dans le syndrome de Lofgren et autres formes de sarcoidoses. *Rev Med Interne*, 17 : 452-455.
- Mikkila H., Seppala I., Leirisalo-Repo M. et al. (1997). The etiology of uveitis : the role of infections with special reference to Lyme borreliosis. *Acta Ophthalmol Scand*, 75 : 716-719.
- Mikkila H.O., Seppala I.J., Viljanen M.K. et al. (2000). The expanding clinical spectrum of ocular Lyme borreliosis. *Ophthalmology*, 107 : 581-587.
- Milea D., Fardeau C., Lumbroso L. L. et al. (1999). Indocyanine green angiography in choroidal tuberculomas. *Br J Ophthalmol*, 83 : 753.
- Mitchell D.M., Mitchell D.N., Collins J.V. et al. (1980). Transbronchial lung biopsy through fiberoptic bronchoscope in diagnosis of sarcoidosis. *Br Med J*, 280 : 679-681.
- Monnet D. et Brezin A.P. (2006). Birdshot chorioretinopathy. *Curr Opin Ophthalmol*, 17 : 545-550.
- Monnet D., Levinson R.D., Holland G.N. et al. (2007). Longitudinal cohort study of patients with birdshot chorioretinopathy. III. Macular imaging at baseline. *Am J Ophthalmol*, 144 : 818-828 e812.
- Montehermoso A., Cervera R., Font J. et al. (1999). Association of antiphospholipid antibodies with retinal vascular disease in systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum*, 28 : 326-332.
- Moorthy R.S., Weinberg D.V., Teich S.A. et al. (1997). Management of varicella zoster virus retinitis in AIDS. *Br J Ophthalmol*, 81 : 189-194.
- Munoz-Fernandez S., Hidalgo V., Fernandez-Melon J. et al. (2001). Effect of infliximab on threatening panuveitis in Behcet's disease. *Lancet*, 358 : 1644.
- Nadelman R.B. et Wormser G.P. (1998). Lyme borreliosis. *Lancet*, 352 : 557-565.
- Nadelman R.B., Nowakowski J., Fish D. et al. (2001). Prophylaxis with single-dose doxycycline for the prevention of Lyme disease after an Ixodes scapularis tick bite. *N Engl J Med*, 345 : 79-84.
- Nag T.C. et Wadhwa S. (2006). Vascular changes of the retina and choroid in systemic lupus erythematosus : pathology and pathogenesis. *Curr Neurovasc Res*, 3 : 159-168.
- Newman L.S., Rose C.S. et Maier L.A. (1997). Sarcoidosis. *N Engl J Med*, 336 : 1224-1234.
- Nguyen Q.D., Uy H.S., Akpek E.K. et al. (2000). Choroidopathy of systemic lupus erythematosus. *Lupus*, 9 : 288-298.
- Nigrovic L.E. et Thompson K.M. (2007). The Lyme vaccine : a cautionary tale. *Epidemiol Infect*, 135 : 1-8.
- Nocton J.J., Dressler F., Rutledge B.J. et al. (1994). Detection of *Borrelia burgdorferi* DNA by polymerase chain reaction in synovial fluid from patients with Lyme arthritis. *N Engl J Med*, 330 : 229-234.
- Nowak D.A. et Widenka D.C. (2001). Neurosarcoidosis : a review of its intracranial manifestation. *J Neuro*, 248 : 363-372.
- Nussenblatt R.B., Mittal K.K., Ryan S. et al. (1982). Birdshot retinochoroidopathy associated with HLA-A29 antigen and immune responsiveness to retinal S-antigen. *Am J Ophthalmol*, 94 : 147-158.
- Nussenblatt R.B., Palestine A.G. et Chan C.C. (1983). Cyclosporin A therapy in the treatment of intraocular inflammatory disease resistant to systemic corticosteroids and cytotoxic agents. *Am J Ophthalmol*, 96 : 275-282.
- Nussenblatt R.B., Palestine A.G., Chan C.C. et al. (1985). Standardization of vitreal inflammatory activity in intermediate and posterior uveitis. *Ophthalmology*, 92 : 467-471.
- Nussenblatt R.B. (1998). Reduction of cyclosporine dosage with ketoconazole in a patient with birdshot retinochoroidopathy. *Am J Ophthalmol*, 126 : 742.
- Obenauf C.D., Shaw H.E., Sydnor C.F. et al. (1978). Sarcoidosis and its ophthalmic manifestations. *Am J Ophthalmol*, 86 : 648-655.
- Ocular Complications of AIDS Research Group (1994). Foscarnet-Ganciclovir Cytomegalovirus Retinitis Trial. 4. Visual outcomes. Studies of Ocular Complications of AIDS Research Group in collaboration with the AIDS Clinical Trials Group. *Ophthalmology*, 101 : 1250-1261.
- Ocular Complications of AIDS Research Group (1996). Clinical vs photographic assessment of treatment of cytomegalovirus retinitis. Foscarnet-Ganciclovir Cytomegalovirus Retinitis Trial Report 8. Studies of Ocular Complications of AIDS Research Group, AIDS Clinical Trials Group. *Arch Ophthalmol*, 114 : 848-855.
- Oh K.T., Christmas N.J. et Folk J.C. (2002). Birdshot retinochoroiditis : long term follow-up of a chronically progressive disease. *Am J Ophthalmol*, 133 : 622-629.
- Ohno S., Ohguchi M., Hirose S. et al. (1982). Close association of HLA-Bw51 with Behcet's disease. *Arch Ophthalmol*, 100 : 1455-1458.
- Optic Neuritis Study Group (1997). Visual function 5 years after optic neuritis : experience of the Optic Neuritis Treatment Trial. *Arch Ophthalmol*, 115 : 1545-1552.
- Optic Neuritis Study Group (1991). The clinical profile of optic neuritis. Experience of the Optic Neuritis Treatment Trial. *Arch Ophthalmol*, 109 : 1673-1678.
- Oruc S., Duffy B.F., Mohanakumar T. et al. (2001). The association of HLA class II with pars planitis. *Am J Ophthalmol*, 131 : 657-659.
- Oschmann P., Dorndorf W., Hornig C. et al. (1998). Stages and syndromes of neuroborreliosis. *J Neurol*, 245 : 262-272.
- Pachner A.R. et Steere A.C. (1985). The triad of neurologic manifestations of Lyme disease : meningitis, cranial neuritis, and radiculoneuritis. *Neurology*, 35 : 47-53.

- Pai M., Riley L.W. et Colford J.M. Jr. (2004). Interferon-gamma assays in the immunodiagnosis of tuberculosis : a systematic review. *Lancet Infect Dis*, 4 : 761-776.
- Palay D.A., Sternberg P. Jr., Davis J. et al. (1991). Decrease in the risk of bilateral acute retinal necrosis by acyclovir therapy. *Am J Ophthalmol*, 112 : 250-255.
- Paella F.J. Jr., Delaney K.M., Moorman A.C. et al. (1998). Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators. *N Engl J Med*, 338 : 853-860.
- Pandrea A., Rudinskaya A., Klein B. et al. (2007). What does it take to diagnose Behcet disease ? *J Clin Rheumatol*, 13 : 31-34.
- Papo T. et Piette J.-C. (1994). Lupus érythémateux aigu disséminé : diagnostic, évolution, pronostic, traitement. *Rev Prat*, 44 : 380-388.
- Parisi V., Manni G., Spadaro M. M. et al. (1999). Correlation between morphological and functional retinal impairment in multiple sclerosis patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 40 : 2520-2527.
- Parkes S.A., Baker S.B., Bourdillon R.E. et al. (1987). Epidemiology of sarcoidosis in the Isle of Man - 1 : A case controlled study. *Thorax*, 42 : 420-426.
- Pavesio C.E., Mitchell S.M., Barton K. et al. (1995). Progressive outer retinal necrosis (PORN) in AIDS patients : a different appearance of varicella-zoster retinitis. *Eye*, 9 (Pt 3) : 271-276.
- Perez-Blazquez E., Traspas R., Mendez Marin I. et al. (1997). Intravitreal ganciclovir treatment in progressive outer retinal necrosis. *Am J Ophthalmol*, 124 : 418-421.
- Picken R.N., Cheng Y., Strle F. et al. (1996). Patient isolates of *Borrelia burgdorferi* sensu lato with genotypic and phenotypic similarities of strain 25015. *J Infect Dis*, 174 : 1112-1115.
- Piette J.-C. et Piette A.-M. (1996). Management of the antiphospholipid syndrome. Main trends, unsolved questions, practical and educational aspects. *Ann Med Interne (Paris)*, 147 Suppl 1 : 28-31.
- Pleyer U., Priem S., Bergmann L. et al. (2001). Detection of *Borrelia burgdorferi* DNA in urine of patients with ocular Lyme borreliosis. *Br J Ophthalmol*, 85 : 552-555.
- Polman C.H., Reingold S.C., Edan G. et al. (2005). Diagnostic criteria for multiple sclerosis : 2005 revisions to the "McDonald Criteria". *Ann Neurol*, 58 : 840-846.
- Power W.J., Neves R.A., Rodriguez A. et al. (1995). The value of combined serum angiotensin-converting enzyme and gallium scan in diagnosing ocular sarcoidosis. *Ophthalmology*, 102 : 2007-2011.
- Priem H.A., De Rouck A., De Laey J.J. et al. (1988a). Electrophysiologic studies in birdshot chorioretinopathy. *Am J Ophthalmol*, 106 : 430-436.
- Priem H.A., Kijlstra A., Noens L. et al. (1988b). HLA typing in birdshot chorioretinopathy. *Am J Ophthalmol*, 105 : 182-185.
- Priem H.A. et Oosterhuis J.A. (1988). Birdshot chorioretinopathy : clinical characteristics and evolution. *Br J Ophthalmol*, 72 : 646-659.
- Prieto J.F., Dios E., Gutierrez J.M. et al. (2001). Pars planitis : epidemiology, treatment, and association with multiple sclerosis. *Ocul Immunol Inflamm*, 9 : 93-102.
- Raina U.K., Tuli D., Arora R. et al. (2000). Tubercular endophthalmitis simulating retinoblastoma. *Am J Ophthalmol*, 130 : 843-845.
- Raja S.C., Jabs D.A., Dunn J.P. et al. (1999). Pars planitis : clinical features and class II HLA associations. *Ophthalmology*, 106 : 594-599.
- Rathinam S.R. et Rao N.A. (2004). Tuberculous intraocular infection presenting with pigmented hypopyon : a clinicopathological case report. *Br J Ophthalmol*, 88 : 721-722.
- Raviglione M.C., O'Brien, R.J. (2006). Tuberculose. In : Kasper D.L., Braunwald E., Fauci A.S., Hauser S.L., Longo D.L., Jameson J.L. (éd.). *Harrison - Principes de Médecine Interne*. 16^e éd. Paris, Flammarion : 953-966.
- Reny J.L., Challe G., Geisert P. et al. (1996). Tuberculosis-related retinal vasculitis in an immunocompetent patient. *Clin Infect Dis*, 22 : 873-874.
- Roman M.J., Shanker B.A., Davis A. et al. (2003). Prevalence and correlates of accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med*, 349 : 2399-2406.
- Romero Aroca P., Castro Salomo A., Martinez Salcedo I. et al. (2004). [Tuberculous retinitis with associated periphlebitis]. *Arch Soc Esp Oftalmol*, 79 : 81-84.
- Rosenbaum J.T., George R.K. et Gordon C. (1999). The treatment of refractory uveitis with intravenous immunoglobulin. *Am J Ophthalmol*, 127 : 545-549.
- Rosenbaum J.T. (2004). Blind insight : eyeing anti-tumor necrosis factor treatment in uveitis associated with Behcet's disease. *J Rheumatol*, 31 : 1241-1243.
- Rothova A., Alberts C., Glasius E. et al. (1989). Risk factors for ocular sarcoidosis. *Doc Ophthalmol*, 72 : 287-296.
- Rothova A., Suttrop-van Schulten M.S., Frits Treffers W. et al. (1996). Causes and frequency of blindness in patients with intraocular inflammatory disease. *Br J Ophthalmol*, 80 : 332-336.
- Rothova A. (2000). Ocular involvement in sarcoidosis. *Br J Ophthalmol*, 84 : 110-116.
- Rothova A., Berendschot T.T., Probst K. et al. (2004). Birdshot chorioretinopathy : long-term manifestations and visual prognosis. *Ophthalmology*, 111 : 954-959.
- Ryan S.J. et Maumenee A.E. (1980). Birdshot retinochoroidopathy. *Am J Ophthalmol*, 89 : 31-45.
- Rybicki B.A., Major M., Popovich J. Jr. et al. (1997). Racial differences in sarcoidosis incidence : a 5-year study in a health maintenance organization. *Am J Epidemiol*, 145 : 234-241.
- Sabor S.A., Johnson N.M. et McFadden J. (1992). Detection of mycobacterial DNA in sarcoidosis and tuberculosis with polymerase chain reaction. *Lancet*, 339 : 1012-1015.
- Sahel J., Flament J., Buchheit F. et al. (1986). Sarcoidoses des voies optiques antérieures. Une discussion diagnostique. *Ophthalmologica*, 193 : 219-224.
- Saini J.S., Mukherjee A.K. et Nadkarni N. (1986). Primary tuberculosis of the retina. *Br J Ophthalmol*, 70 : 533-535.
- Sakurai T., Yukawa E., Hara Y. et al. (2002). Indocyanine green angiography in patients with human T cell-lymphotropic virus type 1 uveitis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 240 : 101-105.
- Salvanet-Bouccara A. et Forestier F. (1983). Chorioretinopathie de type birdshot. *J Fr Ophthalmol*, 6 : 671-676.
- Sarvananthan N., Wiselka M. M. et Bibby K. (1998). Intraocular tuberculosis without detectable systemic infection. *Arch Ophthalmol*, 116 : 1386-1388.
- Sawhney S., Woo P. et Murray K.J. (2001). Macrophage activation syndrome : a potentially fatal complication of rheumatic disorders. *Arch Dis Child*, 85 : 421-426.
- Schalenbourg A., Leys A., De Courten C. et al. (2002). Corticosteroid-induced central serous chorioretinopathy in patients with ocular inflammatory disorders. *Klin Monatsbl Augenheilkd*, 219 : 264-267.
- Secchi A.G. T.S., Piermarocchi S., Salmaso M. (1999). Idiopathic retinal vasculitis. In : BenEzra D. (éd.). *Ocular Inflammation - Basic and Clinical Concepts*. London, Martin Dunitz : 267-274.
- Sepulcre J., Murie-Fernandez M., Salinas-Alaman A. et al. (2007). Diagnostic accuracy of retinal abnormalities in predicting disease activity in MS. *Neurology*, 68 : 1488-1494.
- Sfikakis P.P., Theodossiadis P.G., Katsiari C.G. et al. (2001). Effect of infliximab on sight-threatening panuveitis in Behcet's disease. *Lancet*, 358 : 295-296.
- Sfikakis P.P., Kaklamanis P.H., Elezoglou A. et al. (2004). Infliximab for recurrent, sight-threatening ocular inflammation in Adamantiades-Behcet disease. *Ann Intern Med*, 140 : 404-406.
- Shah A. et Branley M. (2005). Use of intravitreal triamcinolone in the management of birdshot retinochoroidopathy associated with cystoid macular oedema : a case study over a three-year period. *Clin Experiment Ophthalmol*, 33 : 442-444.
- Shah K.H., Levinson R.D., Yu F. et al. (2005). Birdshot chorioretinopathy. *Surv Ophthalmol*, 50 : 519-541.
- Shah S.M., Howard R.S., Sarkies N.J. et al. (1988). Tuberculosis presenting as retinal vasculitis. *J R Soc Med*, 81 : 232-233.
- Shiono T., Abe S. et Horiuchi T. (1990). A case of miliary tuberculosis with disseminated choroidal haemorrhages. *Br J Ophthalmol*, 74 : 317-319.
- Siatkowski R.M., Scott I.U., Verm A.M. et al. (2001). Optic neuropathy and chiasmopathy in the diagnosis of systemic lupus erythematosus. *J Neuroophthalmol*, 21 : 193-198.
- Simantov R., Lo S.K., Salmon J.E. et al. (1996). Factor V Leiden increases the risk of thrombosis in patients with antiphospholipid antibodies. *Thromb Res*, 84 : 361-365.
- Smith J.R. et Rosenbaum J.T. (2004). Neurological concomitants of uveitis. *Br J Ophthalmol*, 88 : 1498-1499.
- Snyers B., Lambert M. et Hardy J.P. (1990). Retinal and choroidal vaso-occlusive disease in systemic lupus erythematosus associated with antiphospholipid antibodies. *Retina*, 10 : 255-260.
- Solinger A.M. (1988). Drug-related lupus. Clinical and etiologic considerations. *Rheum Dis Clin North Am*, 14 : 187-202.
- Soo M.P., Chow S.K., Tan C.T. et al. (2000). The spectrum of ocular involvement in patients with systemic lupus erythematosus without ocular symptoms. *Lupus*, 9 : 511-514.
- Soubrane G., Bokobza R. et Coscas G. (1990). Late developing lesions in birdshot retinochoroidopathy. *Am J Ophthalmol*, 109 : 204-210.
- Spaide R.F. et Ward D.L. (1990). Conjunctival biopsy in the diagnosis of sarcoidosis. *Br J Ophthalmol*, 74 : 469-471.
- Spaide R.F., Martin D.F., Teich S.A. et al. (1996). Successful treatment of progressive outer retinal necrosis syndrome. *Retina*, 16 : 479-487.
- Sriram S., Stratton C.W., Yao S. et al. (1999). Chlamydia pneumoniae infection in the central nervous system in multiple sclerosis. *Ann Neurol*, 46 : 6-14.
- Stanek G. et Strle F. (2003). Lyme borreliosis. *Lancet*, 362 : 1639-1647.
- Stavrou P., Linton S., Young D.W. et al. (1997). Clinical diagnosis of ocular sarcoidosis. *Eye*, 11 (Pt 3) : 365-370.
- Stavrou P., Murray P.I., Batta K. et al. (2002). Acute ocular ischaemia and orbital inflammation associated with systemic lupus erythematosus. *Br J Ophthalmol*, 86 : 474-475.
- Stechschulte S.U., Kim R.Y. et Cunningham E.T. Jr. (1999). Tuberculous neuroretinitis. *J Neuroophthalmol*, 19 : 201-204.
- Steere A.C., Bartenhagen N.H., Craft J.E. et al. (1983). The early clinical manifestations of Lyme disease. *Ann Intern Med*, 99 : 76-82.
- Steere A.C., Duray P.H., Kauffmann D.J. et al. (1985). Unilateral blindness caused by infection with the Lyme disease spirochete, *Borrelia burgdorferi*. *Ann Intern Med*, 103 : 382-384.
- Steere A.C. (1989). Lyme disease. *N Engl J Med*, 321 : 586-596.
- Steere A.C. (2001). Lyme disease. *N Engl J Med*, 345 : 115-125.
- Sternberg P. Jr., Han D.P., Yeo J.H. et al. (1988). Photocoagulation to prevent retinal detachment in acute retinal necrosis. *Ophthalmology*, 95 : 1389-1393.
- Strle F. (1999). Principles of the diagnosis and antibiotic treatment of Lyme borreliosis. *Wien Klin Wochenschr*, 111 : 911-915.
- Suttrop-Schulten M.S., Luyendijk L., van Dam A.P. et al. (1993). Birdshot chorioretinopathy and Lyme borreliosis. *Am J Ophthalmol*, 115 : 149-153.
- Suvajac G., Stojanovich L. L. et Milenkovich S. (2007). Ocular manifestations in antiphospholipid syndrome. *Autoimmun Rev*, 6 : 409-414.

- Tabary T., Lehoang P., Betuel H. *et al.* (1990). Susceptibility to birdshot chorioretinopathy is restricted to the HLA-A29.2 subtype. *Tissue Antigens*, 36 : 177-179.
- Takada K., Ina Y., Noda M. M. *et al.* (1993). The clinical course and prognosis of patients with severe, moderate or mild sarcoidosis. *J Clin Epidemiol*, 46 : 359-366.
- Takahashi T., Azuma A., Abe S. *et al.* (2001). Significance of lymphocytosis in bronchoalveolar lavage in suspected ocular sarcoidosis. *Eur Respir J*, 18 : 515-521.
- Tan E.M., Cohen A.S., Fries J.F. *et al.* (1982). The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*, 25 : 1271-1277.
- Tayanc E., Akova Y. et Yilmaz G. (2004). Indocyanine green angiography in ocular tuberculosis. *Ocul Immunol Inflamm*, 12 : 317-322.
- Theodossiadis P.G., Markomichelakis N.N. et Sfikakis P.P. (2007). Tumor necrosis factor antagonists – preliminary evidence for an emerging approach in the treatment of ocular inflammation. *Retina*, 27 : 399-413.
- Teoh S.C., Yap E.Y. et Au Eong K.G. (2001). Neuro-ophthalmological manifestations of systemic lupus erythematosus in Asian patients. *Clin Experiment Ophthalmol*, 29 : 213-216.
- Therese K.L., Deepa P., Therese J. *et al.* (2007). Association of mycobacteria with Eales' disease. *Indian J Med Res*, 126 : 56-62.
- Thorne J.E., Jabs D.A., Kedhar S.R. *et al.* (2007). Loss of visual field among patients with birdshot chorioretinopathy. *Am J Ophthalmol*.
- Thrower B.W. (2007). Clinically isolated syndromes : predicting and delaying multiple sclerosis. *Neurology*, 68 : S12-15.
- Tola M.R., Granieri E., Casetta I. *et al.* (1993). Retinal periphlebitis in multiple sclerosis : a marker of disease activity. *Eur Neurol*, 33 : 93-96.
- Towler H.M. et Lightman S. (2000). Symptomatic intraocular inflammation in multiple sclerosis. *Clin Experiment Ophthalmol*, 28 : 97-102.
- Tran T.H., Rozenberg F., Cassoux N. *et al.* (2003). Polymerase chain reaction analysis of aqueous humour samples in necrotising retinitis. *Br J Ophthalmol*, 87 : 79-83.
- Tran T.H., Stanescu D., Caspers-Velu L. *et al.* (2004). Clinical characteristics of acute HSV-2 retinal necrosis. *Am J Ophthalmol*, 137 : 872-879.
- Trip S.A., Schlottmann P.G., Jones S.J. *et al.* (2005). Retinal nerve fiber layer axonal loss and visual dysfunction in optic neuritis. *Ann Neurol*, 58 : 383-391.
- Turan B., Gallati H., Erdi H. *et al.* (1997). Systemic levels of the T cell regulatory cytokines IL-10 and IL-12 in Behcet's disease ; soluble TNFR-75 as a biological marker of disease activity. *J Rheumatol*, 24 : 128-132.
- Ushiyama O., Ushiyama K., Koarada S. *et al.* (2000). Retinal disease in patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*, 59 : 705-708.
- Uy H.S., Chan, P.S. (2002). Systemic lupus erythematosus. In : Foster C.S., Vitale A.T. (éd.). *Diagnosis and Treatment of Uveitis*. Philadelphia, W.B. Saunders Co : 601-609.
- Valentincic N.V., Kraut A. et Rothova A. (2007). Vitreous hemorrhage in multiple sclerosis-associated uveitis. *Ocul Immunol Inflamm*, 15 : 19-25.
- Van Gelder R.N., Willig J.L., Holland G.N. *et al.* (2001). Herpes simplex virus type 2 as a cause of acute retinal necrosis syndrome in young patients. *Ophthalmology*, 108 : 869-876.
- Verity D.H., Marr J.E., Ohno S. *et al.* (1999). Behcet's disease, the Silk Road and HLA-B51 : historical and geographical perspectives. *Tissue Antigens*, 54 : 213-220.
- Vielpeau I., Le Hello C., Legris A. *et al.* (2001). Occlusion vasculaire rétinienne et syndrome primaire des antiphospholipides : À propos de 2 cas. *J Fr Ophthalmol*, 24 : 955-960.
- Vitale A.T., Rodriguez A. et Foster C.S. (1994). Low-dose cyclosporine therapy in the treatment of birdshot retinochoroidopathy. *Ophthalmology*, 101 : 822-831.
- Wechsler B., Piette J.-C. et Le Thi Huong D.U. (1990). Traitement du lupus érythémateux disséminé. *Rev Prat*, 40 : 1952-1957.
- Weiner A. et BenEzra D. (1991). Clinical patterns and associated conditions in chronic uveitis. *Am J Ophthalmol*, 112 : 151-158.
- Weinreb R.N., Sandman R., Ryder M.I. *et al.* (1985). Angiotensin-converting enzyme activity in human aqueous humor. *Arch Ophthalmol*, 103 : 34-36.
- Wilson W.A., Gharavi A.E., Koike T. *et al.* (1999). International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome : report of an international workshop. *Arthritis Rheum*, 42 : 1309-1311.
- Winward K.E., Smith J.L., Culbertson W.W. *et al.* (1989). Ocular Lyme borreliosis. *Am J Ophthalmol*, 108 : 651-657.
- Witkin A.J., Duker J.S., Ko T.H. *et al.* (2005). Ultrahigh resolution optical coherence tomography of birdshot retinochoroidopathy. *Br J Ophthalmol*, 89 : 1660-1661.
- Wolfensberger T.J. et Herbort C.-P. (1999). Indocyanine green angiographic features in ocular sarcoidosis. *Ophthalmology*, 106 : 285-289.
- Wolfensberger T.J., Figuet B. et Herbort C.-P. (1999). Indocyanine green angiographic features in tuberculous chorioretinitis. *Am J Ophthalmol*, 127 : 350-353.
- Zafirakis P. F.C. (2002). Adamantiades-Behçet disease. In : Foster C.S., Vitale A.T. (éd.). *Diagnosis and Treatment of Uveitis*. Philadelphia, W.B. Saunders Co : 632-652.
- Zein G., Berta A. et Foster C.S. (2004). Multiple sclerosis-associated uveitis. *Ocul Immunol Inflamm*, 12 : 137-142.
- Zolf R., Glacet-Bernard A., Benhamou N. *et al.* (2002). Imaging analysis with optical coherence tomography : relevance for submacular surgery in high myopia and in multifocal choroiditis. *Retina*, 22 : 192-201.

SYNDROMES D'HYPERVISCOSITÉ

DÉFINITIONS, SÉMIOLOGIE CIRCULATOIRE

E. Mendrinos, C. J. Pournaras

Les manifestations cliniques du syndrome d'hyperviscosité et les modifications rétinienne classiques du fond d'œil qui lui sont associées ont été décrites dans les années trente (Reinmann, 1932 ; Wintrobe et Buell, 1933). Par la suite, la corrélation existant entre les modifications du fond d'œil dans le cas de la macroglobulinémie de Waldenström et l'augmentation de la viscosité sanguine, a été rapportée, sans que cette dernière ne soit mesurée (Spalter, 1959).

Dans ces cas, les signes fondoscopiques semblent disparaître après plasmaphérèse (Schwab et Fahey, 1960). Carr et Henkind ont décrit que l'hyperviscosité sanguine est le facteur commun à une variété de pathologies cliniques responsables d'altérations vasculaires rétinienne (Carr et Henkind, 1963).

Les principales causes du syndrome d'hyperviscosité, à savoir celles liées à l'augmentation du taux d'une ou de plusieurs protéines plasmatiques, l'augmentation du nombre d'éléments d'une des lignées sanguines, les modifications du contenu des hématies, la diminution de la déformabilité des hématies, leurs anomalies membranaires et l'anomalie d'agrégation érythrocytaire figurent dans le tableau 15-I. Les symptômes liés au syndrome d'hyperviscosité peuvent être divisés en :

- symptômes généraux, tels qu'altération de l'état général, fatigabilité, anorexie, perte pondérale ;
- symptômes neurologiques, tels que céphalées, nausées, vertiges, acouphènes, ataxie, paresthésies et, rarement, coma ;

- troubles vasculaires, tels qu'épistaxis, hémorragies gastro-intestinales, ménorragies, troubles de perfusion rénaux, cardiopathie congestive et altérations vasculaires oculaires. Ces dernières concernent surtout la rétine, mais aussi la conjonctive, dont les modifications vasculaires sont directement accessibles à l'examen ophtalmologique.

La rétinopathie liée à l'hyperviscosité trouve son origine au niveau du retentissement hémodynamique des altérations des divers éléments sanguins qui conduisent à une augmentation de la viscosité sanguine et à un ralentissement circulatoire. Ce rôle déterminant de la viscosité sanguine dans la genèse des lésions oculaires permet de comprendre comment des pathologies aussi différentes les unes des autres aboutissent à des lésions rétinienne fondamentalement identiques.

Les lésions du fond de l'œil, souvent bilatérales, caractérisées par une turgescence et une tortuosité des veines rétinienne concernent les quatre quadrants de la rétine (fig. 15-1 et 15-2), (Orellana et Friedman, 1981). La tortuosité augmente avec la dilatation progressive des veines qui deviennent sinueuses ; aux stades plus avancés, une constriction focale des veines au niveau des croisements artérioveineux survient, leur donnant un aspect boudiné (Luxenberg et Mausolf, 1970).

Le ralentissement circulatoire a été proposé comme étant la cause pour la dilatation veineuse, probablement via l'augmentation de la pression latérale sur ses parois, mais d'autres mécanismes, tels que l'hypoxie, interviennent également (Danis et al., 1955 ; Spalter, 1959). En raison de leur paroi mince, les veines sont plus suscepti-

Tableau 15-I

Liste non exhaustive des causes du syndrome d'hyperviscosité.

| Groupes étiologiques des syndromes d'hyperviscosité | Étiologie |
|--|---|
| 1. Augmentation du taux d'une ou de plusieurs protéines plasmatiques | Myélome multiple, macroglobulinémie de Waldenström, gammapathie polyclonale (syndrome de Sjögren, lymphadénopathie angio-immunoblastique, complexes immuns circulants, facteur rhumatoïde, leishmaniose, trypanosomiase...), cryoglobulinémie |
| 2. Augmentation du nombre d'éléments d'une des lignées sanguines | Polyglobulie, thrombocytemie, leucémies aiguës et chroniques, lymphomes |
| 3. Modification du contenu des hématies | Drépanocytose et autres hémoglobinopathies |
| 4. Diminution de la déformabilité des hématies et anomalies membranaires | Anomalies membranaires érythrocytaires (elliptocytose, stomatocytose, sphérocytose, acanthocytose...) |
| 5. Anomalie d'agrégation érythrocytaire par modification de l'équilibre entre les facteurs d'agrégation cellulaire | Diabète déséquilibré, facteurs de risque d'artériosclérose, syndrome inflammatoire, hypothermie, chocs, embolies graisseuses, brûlures, toxémie, transfusions massives |



Fig. 15-1 – *Turgescence et tortuosité des veines rétiniennes, chez un patient présentant une myélofibrose idiopathique associée à une métaplasie myéloïde. Présence d'hémorragies rétiniennes superficielles et profondes distribuées au pôle postérieur.*

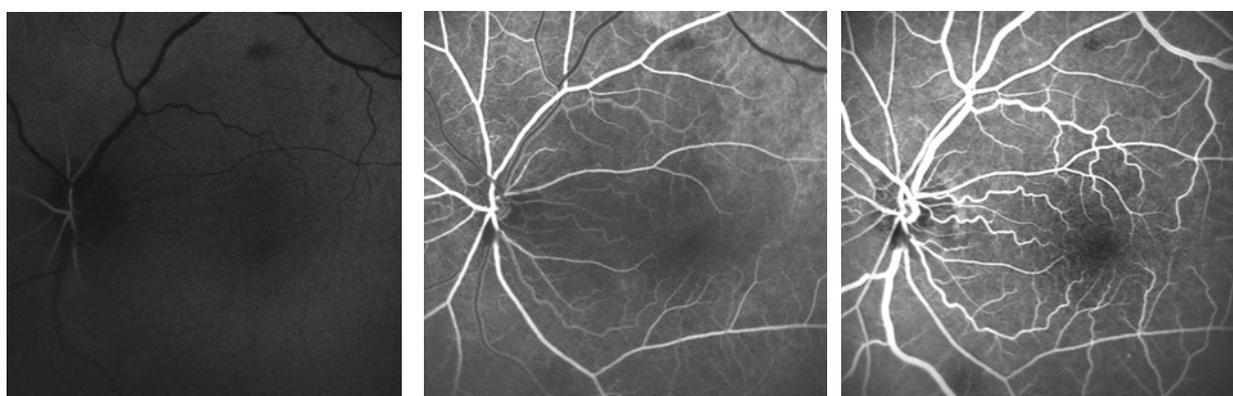


Fig. 15-2 – *Ralentissement circulatoire observé par l'augmentation des temps de transit du colorant à l'angiographie à la fluorescéine a. 14 secondes. b. 17,3 secondes. c. 28,2 secondes. Le temps circulatoire veineux précoce est de 3,3 secondes, tandis que le temps circulatoire veineux tardif est de 14,2 secondes.*

a | b | c

bles à cet effet, mais les artères peuvent aussi être concernées et montrer un calibre irrégulier, quoique dans une moindre mesure.

La présence d'hémorragies rétiniennes constitue un autre signe de la rétinopathie d'hyperviscosité ; elles peuvent être situées à la fois sur la périphérie rétinienne et/ou le pôle postérieur, être superficielles ou profondes.

Une atteinte de la microcirculation capillaire est fréquente, avec l'apparition des nodules cotonneux et la formation des microanévrismes qui prédominent sur la zone maculaire et qui peuvent être à l'origine d'œdème maculaire (Orellana et Friedman, 1981).

L'angiographie à la fluorescéine peut montrer ces altérations du fond de l'œil ainsi qu'une augmentation du temps de transit artérioveineux du colorant (Knabben et al., 1995 ; Dobberstein et al., 1999). Le ralentissement circulatoire (fig. 16-2), du moins aux stades précoces du syndrome, est attribué à une vasodilatation liée aux mécanismes d'autorégulation de la rétine afin de maintenir le débit sanguin constant, malgré l'augmentation de la viscosité sanguine, plutôt qu'à une stase veineuse proprement dite (Menke et al., 2006).

Le temps circulatoire artériel normal de l'artère temporale supérieure, défini comme l'intervalle de temps entre la première apparition du colorant à la papille et son arrivée au niveau des artères temporales de la rétine, à une distance de quatre diamètres papillaires par rapport au bord de la papille, est inférieur à $0,56 \pm 0,32$ seconde (Richard, 1990). Ce temps est augmenté dans les syndromes d'hyperviscosité.

C'est aussi le cas pour les temps circulatoires veineux précoce et tardif. Le premier correspond à l'intervalle de temps depuis la première apparition du colorant à la papille et l'apparition du flux laminaire dans les veines temporales au voisinage de la papille ; dans les conditions physiologiques, il est de $3,74 \pm 0,99$ secondes. Le second représente l'intervalle de temps jusqu'au remplissage complet des veines temporales principales au voisinage de la papille ; dans les conditions physiologiques, il est de $7,8 \pm 1,8$ secondes (Richard, 1990).

La plus grande partie de la vasoréactivité a lieu au niveau des artérioles rétiniennes de petit calibre qui répondent à une augmentation de la viscosité sanguine par une dilatation active. Ceci

entraîne une diminution plus progressive de la pression sanguine intravasculaire depuis le système artériel vers le système veineux lorsqu'il y a une dilatation artériolaire.

Cette pression intravasculaire locale, qui est maintenant plus élevée le long du réseau capillaire, pourrait être à l'origine des hémorragies rétinienne. De plus, la pression intravasculaire élevée se répercute sur le système veineux et pourrait expliquer la dilatation veineuse via une augmentation de la pression transmurale. Cependant, une stase veineuse peut apparaître aux stades plus tardifs du syndrome, lorsque les mécanismes d'autorégulation sont dépassés, et conduire à des altérations vasculaires plus graves.

Si la stase veineuse persiste, une occlusion vasculaire peut survenir avec ou sans œdème papillaire. L'occlusion de la veine centrale de la rétine est la complication rétinienne des syndromes d'hyperviscosité la plus fréquemment rapportée. (Chiang et al., 2000 ; Bernoussi et al., 2002 ; Helal et al., 2005).

Plus rarement, des décollements séreux de l'épithélium pigmentaire et/ou de la neurorétine peuvent compliquer le tableau clinique, (Ho et al., 2000 ; Ogata et al., 2000 ; Pilon et al., 2005) (fig. 15-3).

L'ophtalmologue joue un rôle important dans le diagnostic des maladies sanguines conduisant au syndrome d'hyperviscosité car il peut être le premier à examiner les patients se plaignant des troubles visuels ; il doit être au courant de ses manifestations afin d'adresser le patient précocement à ses collègues internistes.

Le syndrome d'hyperviscosité est alors un ensemble de manifestations dues à une diminution de la fluidité sanguine dont les causes sont très diverses. Ce chapitre vise à exposer les principales causes de syndrome d'hyperviscosité, leurs manifestations propres et celles en rapport avec l'hyperviscosité sanguine, ainsi que les traitements de ce syndrome et des pathologies causales.

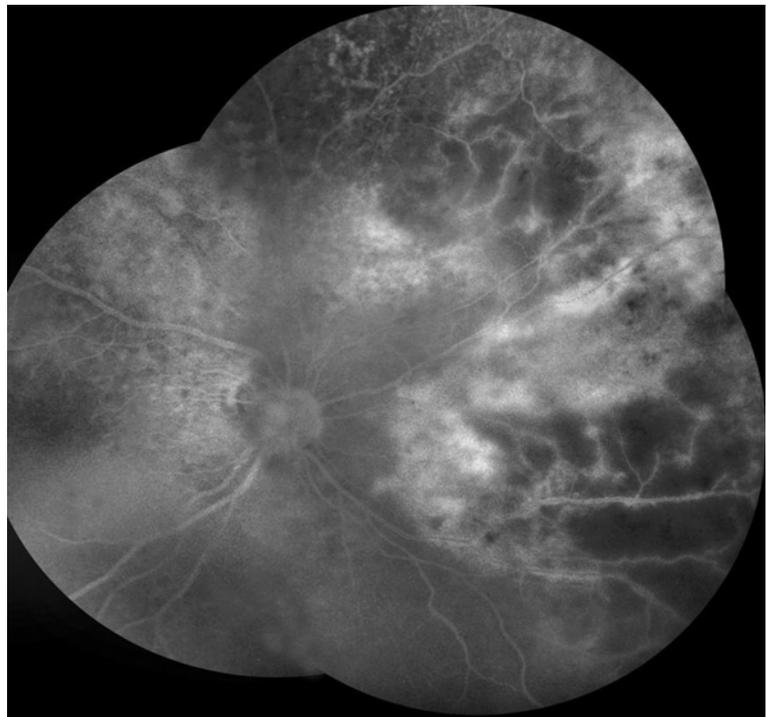


Fig. 15-3 – Complications de la stase veineuse dans un cas de syndrome de Waldenström. a. Œdème rétinien localisé du côté nasal de la papille, associé à une stase veineuse rétinienne. b. À l'angiographie à la fluorescéine, on observe des territoires ischémiques le long des veines nasales inférieure et supérieure. Perméabilité anormale du réseau capillaire au bord des territoires rétiens affectés.

a | b

À RETENIR

- ✓ Le syndrome d'hyperviscosité représente l'ensemble des manifestations cliniques liées à une augmentation de la viscosité sanguine, dont les causes sont très diverses.
- ✓ La viscosité sanguine est déterminée par le nombre d'éléments figurés du sang, le taux de protéines plasmatiques, la déformabilité et l'agrégation érythrocytaire.
- ✓ La rétinopathie liée à l'hyperviscosité trouve son origine au niveau du retentissement hémodynamique des altérations des divers éléments sanguins qui conduisent à une augmentation de la viscosité sanguine et à un ralentissement circulatoire, allant jusqu'à l'occlusion vasculaire.
- ✓ La rétinopathie en rapport avec ce syndrome consiste principalement en une dilatation et une tortuosité veineuses, des hémorragies rétiniennes et une microangiopathie pouvant conduire à une occlusion veineuse. Le tableau clinique peut se compliquer par des décollements séreux de l'épithélium pigmentaire et/ou de la neurorétine.
- ✓ Les altérations de la dynamique circulatoire sont observées au moyen de l'angiographie à la fluorescéine par une augmentation du temps de transit artérioveineux du colorant.

MYÉLOME MULTIPLE

F. Matonti, J. Conrath, L. Hoffart, B. Ridings

Épidémiologie

Le myélome multiple — ou maladie de Kahler — est la dysglobulinémie maligne la plus fréquente, correspondant à la prolifération clonale d'une population lymphocytaire de type plasmocytes, sécrétant de façon non régulée une immunoglobuline le plus souvent de type IgG, plus rarement de type IgA ou IgD (exceptionnellement de type IgM, constituant des formes frontières de la maladie de Waldenström) (Annibaldi *et al.*, 2006), ou un de ses fragments. Cette pathologie touche une population plutôt âgée, dont l'âge moyen est de soixante-cinq ans¹ (Alexander *et al.*, 2007), et plus fréquemment l'homme que la femme. La population noire est deux fois plus atteinte que les autres ethnies. Il n'existe pas de facteur de risque individualisé.

1. Son incidence augmente avec l'âge : 2,1 des 100 000 individus âgés de moins de soixante-cinq ans à 30,1 des 100 000 individus de plus de soixante-cinq ans.

Diagnostic

Le myélome multiple, ou maladie de Kahler, est une pathologie très polymorphe pouvant affecter presque tous les organes et donc tout spécialiste peut y être confronté. Son diagnostic repose sur trois éléments principaux (Ludwig, 1986) : un clinique et deux paracliniques.

Cliniquement, il s'agit de rechercher la présence de signes osseux (douleurs, tassements vertébraux) complétée par la réalisation de radiographies systématiques de tout le squelette afin de mettre en évidence des lésions lytiques osseuses (stade I) (tableau 15-II).

Au niveau paraclinique, on recherche une prolifération plasmocytaire médullaire par la réalisation d'un myélogramme, qui est franchement pathologique pour une plasmocytose médullaire supérieure à 30 % et en faveur du diagnostic pour une valeur supérieure ou égale à 10 % (fig. 15-4) (stade II). Dans ce contexte, les plasmocytes peuvent présenter un aspect plasmoblastique, des atypies nucléaires (pluri-nucléarité) (fig. 15-5) et cytoplasmiques (inclusions cytoplasmiques et asynchronisme de maturation nucléocytoplasmique) (fig. 15-6).

Tableau 15-II
Critères de diagnostic du myélome multiple.

| | | |
|----------------------------|--|---|
| Critères majeurs | I. Tumeur plasmocytaire | |
| | II. Plasmocytose médullaire > 30 % | |
| | III. Pic monoclonal à l'électrophorèse | a) IgG ≥ 35 g/l ; IgA ≥ 20 g/l |
| | | b) Excrétion urinaire de chaîne λ ou κ ≥ 1 g/24 h (Bence-Jones) |
| c) En dehors d'une amylose | | |
| Critères mineurs | a) Plasmocytose médullaire de 10 à 30 % | |
| | b) Dysglobulinémie monoclonale à des taux inférieurs à III | |
| | c) Lésions ostéolytiques | |
| | d) Diminution des immunoglobulines polyclonales | IgG < 6 g/l |
| | | IgA < 1 g/l |
| IgM < 0,5 g/l | | |

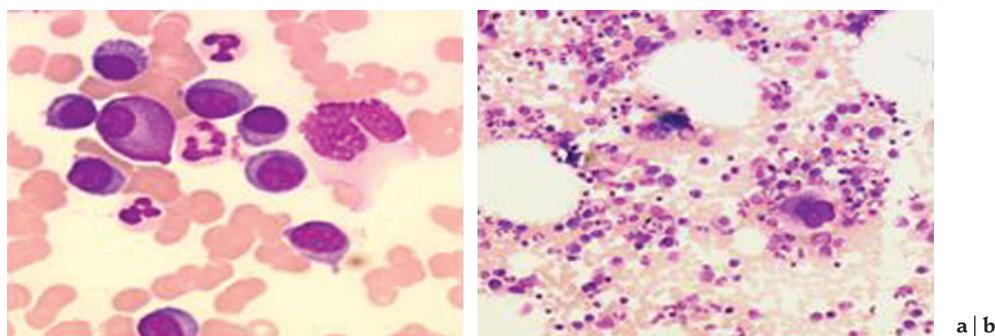


Fig. 15-4 – **Myélogramme riche en plasmocytes.** **a.** Présence de multiples plasmocytes, dont un en forme de flamme, de tailles et de formes hétérogènes sur une lame de myélogramme (×50). **b.** Moelle riche avec mise en évidence d'un grand nombre de plasmocytes (×10). (Dr M. Romeo-Barra, laboratoire d'hématologie du Pr I. Juhan, hôpital de La Timone, Marseille.)

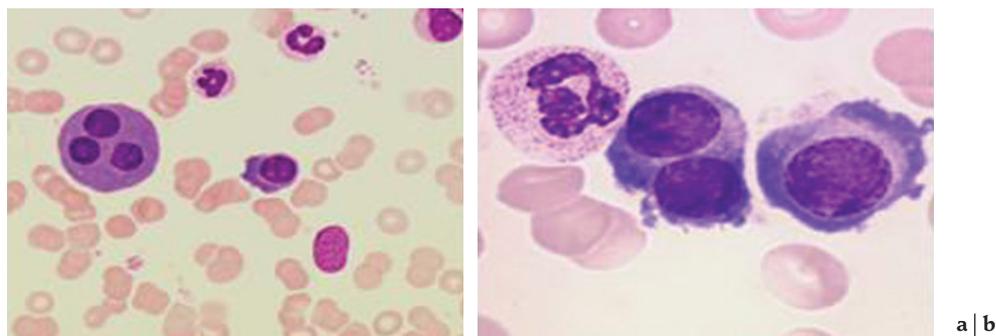


Fig. 15-5 – **Plasmocytes multinucléés.** a. Deux plasmocytes anormaux dont un trinuécléé ($\times 50$). b. Deux plasmocytes dystrophiques dont un binuécléé et un polynucléaire ($\times 50$). (Dr M. Romeo-Barra, laboratoire d'hématologie du Pr I. Juhan, hôpital de La Timone, Marseille.)

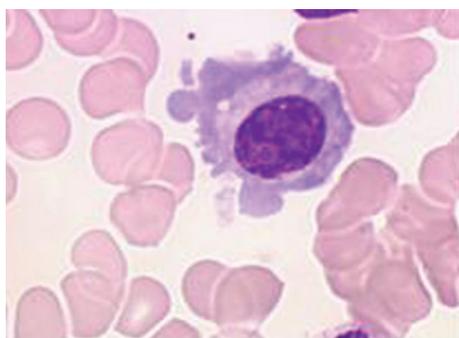


Fig. 15-6 – **Plasmocyte dystrophique avec anomalies cytoplasmiques importantes.** ($\times 50$). (Dr M. Romeo-Barra, laboratoire d'hématologie du Pr I. Juhan, hôpital de La Timone, Marseille.)

D'autre part, il s'agit de la mise en évidence d'une gammopathie monoclonale (immunoglobulines complètes et/ou chaînes légères isolées) plasmatique et/ou urinaire (protéinurie de Bence-Jones) retrouvée par électrophorèse (stade III).

Les critères de diagnostic du myélome sont résumés dans le tableau 15-II. L'association de deux critères majeurs permet le diagnostic, mais un ou plusieurs critères mineurs associés à un critère majeur peuvent être suffisants (Sahel et Bergerat, 1997c).

Physiopathologie

Les manifestations osseuses, révélatrices de la maladie dans 70 % des cas, sont les signes cliniques les plus classiques, résultant d'une augmentation de l'activité ostéoclastique au contact des lésions plasmocytaires avec une hyper-résorption osseuse par ostéolyse diffuse ou multifocale. En effet, les cellules myélomateuses stimulent la sécrétion de cytokines activatrices des ostéoclastes, telles que l'IL-6, l'IL-1 ou le TNF β . De plus, il existe au cours du myélome une dérégulation du système RANK-RANKL-ostéoprotégérine (système essentiel dans l'activation et la différenciation des ostéoclastes).

L'hyperviscosité du plasma peut se rencontrer dans un très grand nombre d'états pathologiques et être secondaire à diverses modifications de son contenu (Larcen *et al.*, 1981 ; Larcen et Stoltz, 1983). Dans le cas du myélome multiple, l'hyperviscosité plasmatique est due à la présence d'un taux très élevé d'immunoglobulines plasmatiques, secondaire à une hypersécrétion par le clone plasmocytaire. Elle est cependant rare, et moins fréquente que dans la macroglobulinémie de Waldenström.

Cette hyperviscosité engendre alors une ischémie tissulaire diffuse touchant principalement les organes les plus sensibles à l'hypoxie (œil, cerveau...). L'hypoxie est accentuée parfois par la présence d'une cryoglobulinémie (immunoglobulines précipitant au froid) qui va, d'une part, pouvoir occlure certains territoires vasculaires exposés au froid et, d'autre part, participer à l'accentuation de l'hyperviscosité plasmatique globale (Della Rossa *et al.*, 2003). À ceci peut s'ajouter une anémie d'origine centrale (insuffisance médullaire) et/ou périphérique (anémie hémolytique auto-immune) aggravant encore l'hypoxie tissulaire.

Image clinique générale

Les symptômes du myélome multiple peuvent être très variés et sont peu spécifiques de façon isolée. Cependant, lorsqu'ils s'agrègent chez un même individu, le diagnostic est alors plus facilement évoqué. Les deux circonstances les plus fréquentes de découverte de la maladie sont l'apparition de manifestations ostéo-articulaires et l'altération de l'état général. Dans plus de la moitié des cas, au moment du diagnostic, les manifestations ostéo-articulaires observées sont des douleurs osseuses prédominantes au niveau du rachis lombaire, le plus souvent en rapport avec des tassements vertébraux. Les douleurs radiculaires inflammatoires représentent 50 % des cas. Elles peuvent être le plus classiquement lombaires mais, parfois, également cervico-thoraciques, évoquant alors des tassements vertébraux haut situés, et donc fortement suspects (d'origine néoplasique). D'autres localisations plus rares et moins évocatrices ont été décrites, pouvant parfois conduire à l'erreur diagnostique (Jordan *et al.*, 1984).

Dans ce contexte d'ostéolyse majeure, une hypercalcémie est à redouter avec les complications cardiaques et rénales potentiellement graves qu'elle peut engendrer.

L'altération de l'état général est le plus souvent marquée, avec une anorexie, un amaigrissement important et une asthénie sévère.

Ces sujets sont par ailleurs immunodéprimés du fait de l'hypogammaglobulinémie polyclonale et de l'insuffisance médullaire. Ils sont très souvent sujets à des infections bactériennes récurrentes (en particulier à pneumocoque). De plus, les chimiothérapies intensives utilisées dans le traitement du myélome peuvent accentuer ou aggraver le risque infectieux.

L'atteinte rénale est très fréquente, aboutissant souvent à une insuffisance rénale progressive. Elle est secondaire à différents processus pathologiques, tels que la tubulopathie myélomateuse secondaire à une obstruction tubulaire due à l'agrégation de chaînes légères et de la protéine de Tamm et Horsfall (sécrétée par l'anse de Henlé) formant des cylindres. Cette tubulopathie est favorisée par la déshydratation, l'hypercalcémie, les infections et de

nombreux traitements contre-indiqués dans cette pathologie (AINS, IEC, diurétiques, produits de contraste iodés...).

L'amylose est également une cause d'insuffisance rénale par atteinte glomérulaire, mais va de plus engendrer une atteinte multi-organique portant sur le foie (hépatomégalie, ascite...), le cœur (insuffisance cardiaque globale), le système nerveux (polyneuropathies), le système digestif (diarrhée, malabsorption, macroglossie...), les articulations (arthralgies), les capillaires sanguins (pétéchies, hémorragies sous cutanées des paupières...), la peau (papules...). Au niveau de l'œil, des infiltrats conjonctivaux bulbaires et palpébraux, des dystrophies cornéennes, des opacités vitréennes, des kystes des corps ciliaires, des vascularites rétinienne et des décollements rétinien exsudatifs ont été rapportés (Sanders et Podos, 1966 ; Sanders et al., 1967 ; Franklin et al., 1982 ; Knapp et al., 1987).

L'insuffisance médullaire par envahissement myélomateux est une évolution systématique de la maladie, aboutissant à des cytopénies touchant les trois lignées, jusqu'à une pancytopenie accélérant le décès du malade.

Le syndrome d'hyperviscosité est classiquement décrit dans le myélome, bien qu'il soit relativement rare dans cette pathologie (2 à 6 %) ; il se retrouve beaucoup plus fréquemment dans la macroglobulinémie de Waldenström (10 à 30 %) (Mehta et Singhal, 2003) (cf. *infra*). On mesure la viscosité du sérum en centipoises (Lowe, 1987 ; Rosencranz et Bogen, 2006), la fourchette normale étant comprise entre 1,4 et 1,8 centipoises, les symptômes apparaissent pour des valeurs supérieures ou égales à 5 centipoises (Jakobiec et al., 1987 ; Sahel et Bergerat, 1997c).

Le symptôme le plus commun est la tendance aux saignements spontanés des muqueuses (épistaxis, rectorragies, ménorragies, gingivorragies...). Le syndrome d'hyperviscosité se manifeste par des signes généraux (malaises, asthénie, anorexie), des troubles neurologiques centraux (céphalées, troubles du comportement, troubles de la conscience pouvant aller jusqu'au coma), des signes audio-vestibulaires (acouphènes, hypoacousie, vertiges), des atteintes cardiovasculaires (insuffisance cardiaque, hypotension orthostatique, thromboses vasculaires...), cutanéomuqueuses (saignements) et, enfin, les signes visuels décrits ci-dessous (Somer et Meiselman, 1993 ; Gomez et al., 1999 ; Mehta et Singhal, 2003). L'ensemble des symptômes est dû à des phénomènes vaso-occlusifs.

Dans le cadre du myélome, l'apparition d'un syndrome d'hyperviscosité est de très mauvais pronostic, avec un taux de survie à six mois effondré.

Manifestations rétinienne

Les symptômes oculaires du syndrome d'hyperviscosité sont tous en rapport avec des phénomènes de ralentissement du flux vasculaire pouvant, au maximum, aboutir à la thrombose complète des vaisseaux.

Il a été démontré que l'hyperviscosité plasmatique engendrait un ralentissement circulatoire plus marqué dans les réseaux vasculaires de petit calibre comparativement aux réseaux de plus grand calibre (Kwaan et Bongu, 1999). En effet, en angiographie à la fluorescéine, il existe un allongement significatif du temps de passage artérioveineux par rapport aux sujets sains, sans modifications pour autant de la mesure du temps bras-rétine qui, chez les sujets malades, n'est pas significativement différent du groupe témoin (Knabben et al., 1995 ; Dobberstein et al., 1999). Par conséquent, ce trouble rhéologique touchant différents territoires est responsable de manifestations très variées. En fonction des structures oculaires concernées, les symptômes peuvent aller d'un simple flou visuel à une perte visuelle totale.

On peut observer au fond d'œil un grand nombre de signes constituant une rétinopathie par hyperviscosité comme des dilata-tions veineuses, des tortuosités vasculaires, des microanévrismes, des nodules cotonneux, des hémorragies rétinienne superficielles ou profondes, des occlusions veineuses et des signes de neuropathie ischémique, un œdème papillaire ou rétinien (maculaire), des décollements séreux du neuroépithélium ou des décollements de l'épithélium pigmentaire (Orellana et Friedman, 1981 ; Sarnat et Jampol, 1986 ; Knapp et al., 1987 ; Sahel et Bergerat, 1997c ; Ogata et al., 2000).

La complication rétinienne des syndromes d'hyperviscosité la plus souvent rapportée est l'occlusion de la veine centrale de la rétine (Oh et al., 1997 ; Chiang et al., 2000 ; Bernoussi et al., 2002 ; Helal et al., 2005).

De plus, il est à noter que l'hyperviscosité pourrait majorer les rétinopathies préexistantes et déclencher une détérioration brutale d'un état rétinien précaire jusqu'à alors à peu près stable.

Traitement

Traitement du myélome multiple

Le traitement du myélome va dépendre de l'âge physiologique et des facteurs pronostiques, l'abstention étant la règle pour les stades I, les formes indolentes, asymptomatiques ou stables.

Le traitement préconisé avant cinquante-cinq ans est une allo-greffe de moelle osseuse ; pour les sujets entre cinquante et soixante-cinq ans, une autogreffe ou une mini-autogreffe avec recueil de cellules souches, est souvent réalisée ; enfin, après soixante-cinq ans, si l'état général le permet, une mini-autogreffe peut être envisagée et, dans le cas contraire, une chimiothérapie suivant le protocole Alexanian (melphalan et Prednisone) sera instaurée en cure mensuelle (Durie et al., 2003 ; Smith et al., 2006).

Dans le cadre des greffes hématopoïétiques, un protocole de chimiothérapie intensive myélo-ablative précède la greffe (auto- ou allogreffe), parfois associé à une radiothérapie adjuvante.

Les polychimiothérapies peuvent être proposées de façon isolée en traitement de fond en cas de contre-indications à la greffe. Le protocole classique étant l'association melphalan-prednisone, d'autres associations peuvent être employées en cas d'échec du traitement initial, telles que les combinaisons doxorubicine, vincristine et dexaméthasone (VAD) ou vincristine, alkéran, prednisone et Endoxan (VMPC) ou, parfois, la thalidomide en cas de forme réfractaire (Hattori et Iguchi, 2004 ; Yasui et al., 2006).

La radiothérapie est utilisée en cas de tassements vertébraux, à visée antalgique, en complément d'un traitement chirurgical, en particulier dans les tassements vertébraux avec compression médullaire.

Les bisphosphonates sont employés en injection mensuelle (pamidronate ou zolédronate) afin de prévenir les complications osseuses en réduisant l'ostéolyse. Ce traitement est particulièrement efficace pour traiter les douleurs d'origine osseuse et l'hypercalcémie secondaire à l'hyper-résorption osseuse (Lacy et al., 2006).

La chirurgie trouve sa place dans le cadre des urgences neurologiques, comme la compression médullaire et le syndrome de la queue-de-cheval par tassement vertébral, nécessitant une décompression avec ou sans ostéosynthèse et, dans le cadre semi-urgent, des fractures pathologiques périphériques.

Les traitements symptomatiques seront adaptés en fonction de l'évolution de la maladie : antalgiques simples jusqu'aux morphiniques, transfusions ou érythropoïétine devant une anémie marquée,

réhydratation voire hémodialyse dans les dysfonctions rénales, antibiothérapie précoce dans les syndromes infectieux, en évitant les antibiotiques néphrotoxiques.

Traitement du syndrome d'hyperviscosité

Il consiste à fluidifier le sang en épurant ce dernier de l'excès protéique constitué d'immunoglobulines clonales et en la mise en place rapide de la chimiothérapie.

Pour ce faire, la plasmaphérese est la technique de choix. Elle se réalise de façons diverses. Ainsi, l'échange plasmatique, utilisé principalement en Amérique du Nord, consiste à séparer les éléments figurés du sang du plasma par centrifugation, le plasma contenant les immunoglobulines pathologiques étant remplacé par des solutés d'albumine humaine. D'autres méthodes de plasmaphérese plus sélectives consistent à séparer directement les immunoglobulines délétères du reste du sang, soit par des membranes poreuses — cette technique est alors nommée filtration membra-

naire en cascade ou double filtration membranaire —, soit par méthode d'immuno-adsorption. Ces deux dernières techniques, principalement employées en Europe et au Japon, ont l'avantage de ne pas nécessiter le remplacement du plasma du patient (Siami et Siami, 1999 ; Drew, 2002 ; Zarkovic et Kwaan, 2003 ; Accorsi et al., 2005).

On associe à la plasmaphérese des anticoagulants et/ou des antiagrégants en fonction de la gravité du tableau clinique.

Selon l'intensité des symptômes, le traitement pourra être réalisé dans l'urgence afin d'éviter l'apparition de complications gravissimes potentiellement létales (telles que les accidents vasculaires cérébraux et les infarctus du myocarde) (Ovadia et al., 2005), ou afin de faire régresser des symptômes « inquiétants » en attendant l'efficacité du traitement de fond. Ce traitement pourra être réalisé à plusieurs reprises en fonction de l'intensité du tableau clinique et du taux d'immunoglobulines circulantes résiduelles après la première séance thérapeutique.

À RETENIR

- ✓ Le myélome multiple est la dysglobulinémie la plus fréquente.
- ✓ Son diagnostic repose sur des éléments cliniques osseux et paracliniques de prolifération plasmocytaire médullaire et d'une gammopathie monoclonale plasmatique et/ou urinaire.
- ✓ Les manifestations ostéo-articulaires sont révélatrices de la maladie dans 70 % des cas. L'atteinte est multi-organique.
- ✓ Le syndrome d'hyperviscosité est une manifestation rare (2 à 6 %).
- ✓ Le traitement du myélome multiple dépend de l'âge du patient et du tableau clinique.

MACROGLOBULINÉMIE DE WALDENSTRÖM

F. Matonti, J. Conrath, L. Hoffart, B. Ridings

Épidémiologie

La maladie de Waldenström est un syndrome lymphoprolifératif chronique caractérisé par une infiltration lymphoplasmocytaire monotypique de la moelle osseuse et par la présence d'une immunoglobuline monoclonale sérique de type immunoglobuline M (IgM). Jan Waldenström l'a décrite pour la première fois en 1944.

La macroglobulinémie de Waldenström est considérée comme un lymphome lymphoplasmocytaire selon la classification de l'Organisation mondiale de la santé. Pathologie présente surtout après soixante ans (âge moyen : soixante-trois ans), elle atteint plus souvent les hommes que les femmes (son incidence est estimée à 3,4 par million d'habitants chez l'homme et à 1,7 chez la femme), mais reste globalement une pathologie assez rare (cinq à dix fois plus rare que la maladie de Kahler), surtout dans la population asiatique.

Diagnostic

La macroglobulinémie de Waldenström se caractérise par une infiltration médullaire, mise en évidence sur un myélogramme, faite de cellules lymphoplasmocytaires qui sont des cellules de 10 à 20 µm au noyau souvent excentré, à la chromatine dense sans nucléole visible et dont le cytoplasme est basophile. Ces cellules se trouvent en association avec des lymphocytes et, plus rarement, avec des plasmocytes. Le deuxième élément diagnostique essentiel est la production d'une IgM monoclonale, retrouvée en immuno-

lectrophorèse ou immunofixation (Sahel et Bergerat, 1997a ; Gertz et al., 2000 ; Kyrtonis et al., 2001 ; Ghobrial et al., 2003).

Les critères diagnostiques de la maladie ont été définis lors de la deuxième réunion du groupe de travail sur le Waldenström (Kyle et al., 2003). Ils sont les suivants :

- présence d'une IgM monoclonale sérique, quelle que soit sa concentration ;
- infiltration médullaire souvent diffuse à la biopsie ;
- infiltration médullaire par de petits lymphocytes avec différenciation plasmocytaire (fig. 15-7) ;
- phénotype des cellules tumorales caractérisé par : IgM⁺, CD5^{-/+}, C10⁻, CD19⁺, CD20⁺, CD22⁺, CD23⁻, CD25⁺, CD27⁺, FMC7⁺, CD103⁻.

Le taux d'IgM n'est pas un critère diagnostique, mais lorsqu'il est élevé, il est souvent associé à la maladie. Il est supérieur à 3 gr/dl au diagnostic chez un tiers des patients. L'étude de la protéinurie des vingt-quatre heures avec électrophorèse et immunoélectrophorèse des urines met en évidence une protéinurie de Bence-Jones de façon moins fréquente et à des taux plus faibles que dans le myélome.

L'infiltration de la moelle est variable et représente 20 à 100 % des cellules médullaires. Il s'agit d'une infiltration en général diffuse en histologie.

Il est à noter que l'existence d'une cryoglobuline (20 % des cas) ou d'agglutinines froides doit être recherchée systématiquement. Dans 10 % des cas, l'IgM est dotée d'une activité dirigée contre certains antigènes (Ag) des globules rouges (Ag I, i ou Pr) ; le test de Coombs sera alors positif, de type complément.

Les autres examens biologiques nécessaires sont :

- une formule sanguine ;
- une mesure de la vitesse de sédimentation ;
- une étude de l'hémostase ;
- un dosage de la β_2 -microglobuline.

La formule sanguine retrouve dans 60 % des cas une anémie le plus souvent normochrome et normocytaire, liée soit à une hémolyse (surtout lorsque le taux d'IgM est supérieur à 30 g/l), soit à l'infiltration médullaire et à la sécrétion par les lymphoplasmocytes de cytokines bloquant l'érythropoïèse. Enfin, si elle est régénérative, il peut s'agir d'une anémie hémolytique auto-immune : un test de Coombs érythrocytaire doit être pratiqué. Une thrombopénie est présente chez 16 % et une neutropénie chez 3 % des patients au moment du diagnostic. Dans la majorité des cas, la formule leucocytaire est normale ; une hyperlymphocytose faible peut parfois être observée avec mise en évidence d'une population clonale circulante détectée grâce à l'immunophénotypage.

La vitesse de sédimentation, du fait de la présence de l'immunoglobuline monoclonale, sera augmentée. Elle n'est donc pas d'un grand secours dans la recherche d'un syndrome inflammatoire biologique, mais constitue un indice indirect de la fluctuation du taux d'IgM.

L'étude de l'hémostase retrouve souvent un allongement du temps de la thrombine ou l'existence d'une thrombopathie témoignant d'une interaction de l'IgM avec les facteurs de coagulation circulants (fibrinogène, facteur VIII Willebrand, facteur V, etc.), perturbant l'hémostase primaire et/ou secondaire.

Le taux de β_2 -microglobuline est un facteur pronostic important au moment du diagnostic ; il est élevé chez 50 % des patients.

Physiopathologie

Cette entité clinico-biologique est distincte des autres syndromes lymphoprolifératifs B : une délétion du bras long du chromosome 6 est observée chez 30 % des patients, et une interaction entre la cellule tumorale et le micro-environnement médullaire a été décrite. Les manifestations cliniques et les anomalies biologiques sont liées, d'une part, à l'infiltration tumorale et, d'autre part, aux spécificités physiques et à l'activité anticorps de l'immunoglobuline monoclonale de type M, avec chaîne légère λ dans 70 % des cas.

Image clinique générale

La symptomatologie clinique de la maladie de Waldenström est extrêmement variée et relativement aspécifique, mais la présence d'une IgM monoclonale plasmatique permet alors de s'orienter rapidement vers le diagnostic. L'état général est le plus souvent altéré (70 %). On retrouve souvent des manifestations liées à l'infiltration tumorale caractérisée le plus souvent par des adénopathies (15 à 22 % des cas), une splénomégalie (15 à 18 % des cas) ou une hépatomégalie (13 % à 20 % des cas) ; de façon beaucoup

plus rare (5 %), d'autres atteintes viscérales ont été décrites (peau, poumon, rein et, exceptionnellement, le système nerveux central) (Sahel et Bergerat, 1997a ; Gertz et al., 2000 ; Kyrtsolis et al., 2001 ; Ghobrial et al., 2003).

L'infiltration médullaire est un élément pronostic important, à terme elle est responsable d'une insuffisance médullaire se manifestant par des cytopénies touchant les trois lignées. Les autres manifestations de la maladie sont liées à la présence de l'IgM monoclonale qui, de par ses propriétés physicochimiques, va engendrer une hyperviscosité plasmatique dont la symptomatologie générale est identique à celle observée dans le cadre d'autres maladies causales.

Cette symptomatologie est décrite dans le paragraphe sur le myélome multiple (cf. supra) (Oh et al., 1997 ; Chiang et al., 2000 ; Wong et al., 2000 ; Isaac et Herrera, 2002 ; Kundu et al., 2003 ; Helal et al., 2005 ; Ovidia et al., 2005). Elle est relativement fréquente et présente, selon la littérature, dans 10 à 30 % des cas de maladie de Waldenström (Mehta et Singhal, 2003). De même, l'accumulation de cette immunoglobuline peut être responsable du développement d'une amylose (AL). Enfin, des manifestations d'origine auto-immune sont décrites, là aussi dues à la présence de l'immunoglobuline monoclonale qui peut générer divers désordres immunitaires comme la maladie des agglutinines froides, une cryoglobulinémie mixte de type II ou des neuropathies périphériques à prédominance sensitive, par activité anti-myéline le plus souvent.

Manifestations oculaires

Les manifestations oculaires de la maladie de Waldenström se résument à celles du syndrome d'hyperviscosité, allant des dilations veineuses, des tortuosités vasculaires (fig. 15-8) jusqu'aux occlusions veineuses (fig. 15-9), des signes de neuropathie ischémique, et un œdème papillaire ou rétinien (cf. supra) (Orellana et Friedman, 1981 ; Oh et al., 1997 ; Chiang et al., 2000 ; Bernoussi et al., 2002 ; Helal et al., 2005).

Traitement

Le traitement de la maladie de Waldenström n'est nécessaire qu'à partir du moment où celle-ci est symptomatique, avec présence de signes généraux (fièvre, altération de l'état général...) et/ou d'un syndrome tumoral important et/ou d'une insuffisance médullaire et/ou d'une activité délétère de l'IgM (syndrome d'hyperviscosité, amylose...). Ainsi, différentes chimiothérapies sont proposées en première ligne, en monothérapie — agents alkylants (cyclophospha-

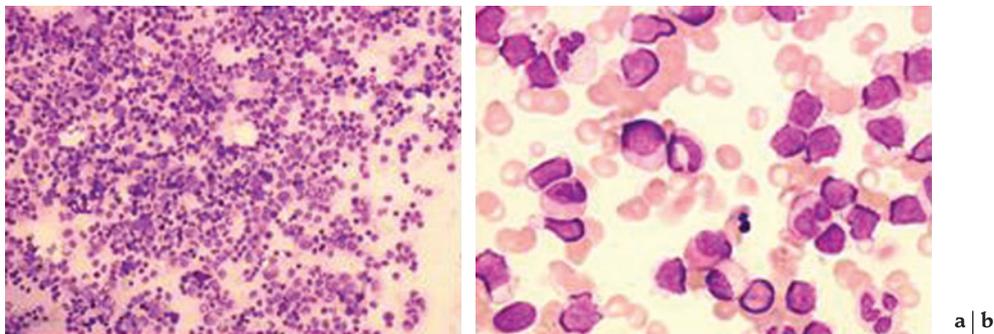


Fig. 15-7 – **Macroglobulinémie de Waldenström.** a. Myélogramme montrant une moelle très riche avec infiltrat de lymphoplasmocytes denses ($\times 10$). b. À plus fort grossissement ($\times 50$). (Dr M. Romeo-Barra, laboratoire d'hématologie du Pr I. Juhan, hôpital de La Timone, Marseille.)

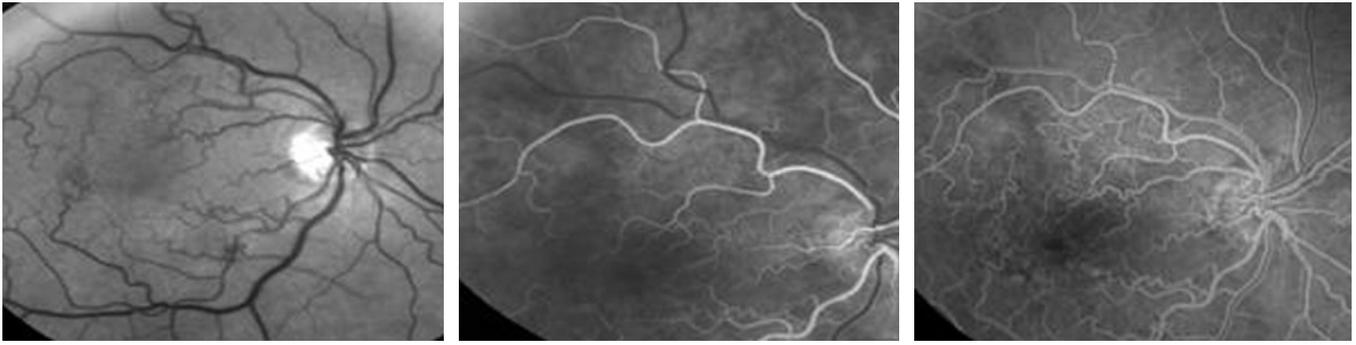


Fig. 15-8 – Macroglobulinémie de Waldenström compliquée d'un syndrome d'hyperviscosité plasmatique. Angiofluorographie rétinienne. a. Cliché anérythre montrant une importante tortuosité vasculaire du pôle postérieur. **b.** Temps artériel de l'examen, 19 secondes après injection, mettant bien en évidence la tortuosité artérielle ; il n'existe pas d'allongement du temps bras-rétine. **c.** Temps artérioveineux, 25 secondes après injection, révélant un début de diffusion de la fluorescéine au niveau inféro-maculaire. **d.** Cliché réalisé à 4 minutes et 30 secondes montrant une diffusion inféro- et temporo-maculaire ainsi qu'un œdème maculaire cystoïde inférieur.

| | | |
|---|---|---|
| a | b | c |
| d | | |

mide) ou analogues des purines (fludarabine) — ou en bithérapie dans les formes de mauvais pronostic.

Cependant, ces chimiothérapies ne peuvent être administrées que sur une courte période (moins de dix-huit mois) du fait de leur toxicité cumulative. Les anticorps monoclonaux (rituximab) sont proposés en monothérapie comme alternative des chimiothérapies conventionnelles mais ont comme effet collatéral d'entraîner une augmentation du taux d'IgM chez certains patients.

Enfin, la greffe médullaire (auto ou allogreffe) doit être proposée chez les patients jeunes réfractaires ou en rechute après chimiothérapie (Gertz et al., 2000 ; Ghobrial et al., 2003 ; Kyle et al., 2003 ; Ghobrial et Witzig, 2004).

Le traitement du syndrome d'hyperviscosité suit les mêmes indications et techniques que dans le cadre de la maladie de Kahler (cf. supra) (Malecaze et al., 1986 ; Siami et Siami, 1999 ; Drew, 2002 ; Zarkovic et Kwaan, 2003 ; Accorsi et al., 2005 ; Borberg et Tauchert, 2006).

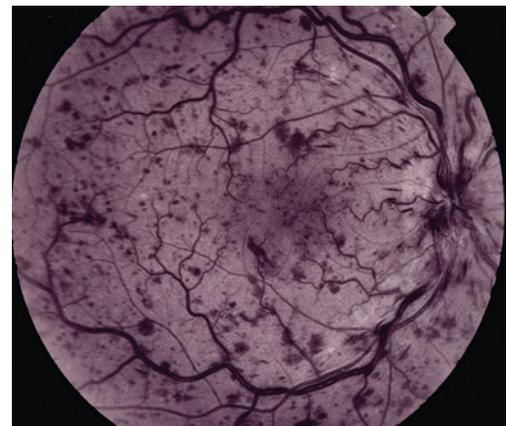


Fig. 15-9 – Macroglobulinémie de Waldenström compliquée d'une occlusion de la veine centrale de la rétine. (Dr J. Katsimpris, service d'ophtalmologie, hôpital Agios Andreas, Patras, Grèce.)

À RETENIR

- ✓ La macroglobulinémie de Waldenström est un lymphome lymphoplasmocytaire.
- ✓ Les manifestations cliniques, liées en partie à l'infiltration tumorale, sont variées et peu spécifiques, mais la présence d'une IgM monoclonale plasmatique permet de s'orienter vers le diagnostic.
- ✓ L'hyperviscosité plasmatique est plus fréquente que dans le myélome multiple (10 % à 30 %).
- ✓ Le traitement de la macroglobulinémie de Waldenström repose sur la chimiothérapie, les anticorps monoclonaux et la greffe médullaire.

POLYGLOBULIES

F. Matonti, J. Conrath, L. Hoffart, B. Ridings

Définition

Une polyglobulie est l'augmentation du volume globulaire total (VGT) : supérieur à 36 ml/kg chez l'homme ou 32 ml/kg chez la femme. La simple augmentation du taux d'hémoglobine, de l'hématocrite ou du nombre de globules rouges à l'hémogramme ne suffit donc pas à affirmer le diagnostic et constitue les fausses polyglobulies (hémococoncentration, thalassémie mineure...) lorsqu'elles ne sont pas associées à l'augmentation du VGT. Les polyglobulies vraies se divisent en : polyglobulie primitive (maladie de Vaquez) et polyglobulies secondaires (Dreyfus *et al.*, 1984 ; Sebahoun, 1990 ; Wajcman *et al.*, 1992 ; Sahel et Bergerat, 1997b).

Physiopathologie

La polyglobulie primitive, ou maladie de Vaquez, est un syndrome myéloprolifératif caractérisé par la présence d'un clone de précurseurs érythropoïétiques hypersensibles à l'érythropoïétine. On observe une mutation du gène *JAK2*, codant un membre de la chaîne de transduction du signal qui intervient après la liaison de l'érythropoïétine à son récepteur. L'activation d'un clone anormal de cellules souches en érythroblastes en est la conséquence (Larcan *et al.*, 1981 ; Larcan et Stoltz, 1983 ; Cinar *et al.*, 1999 ; Pearson, 2001).

Les formes secondaires sont toutes liées à une augmentation anormale de la sécrétion d'érythropoïétine soit liée à une hypoxie chronique, les causes pouvant alors être très variées (pneumopathie, cardiopathie, anomalie de l'hémoglobine...), soit entrant dans le cadre d'un syndrome paranéoplasique (tumeur rénale, hépatique, cérébelleuse...).

Épidémiologie

Seule la forme primitive de polyglobulie est considérée. De part sa fréquence et sa symptomatologie, elle est un bon résumé du tableau général.

La maladie de Vaquez est le syndrome myéloprolifératif chronique le plus fréquent, avec une incidence de 0,1 à 1 pour cent mille habitants par an. L'âge moyen du diagnostic est de soixante ans ; toutefois, dans 5 % des cas, il est inférieur à quarante ans.

Diagnostic

Les critères diagnostiques de la polyglobulie de Vaquez les plus récents ont été proposés en 1997 par le *Thrombocythemia Vera Study Group* (Murphy *et al.*, 1997). Le diagnostic est probable si l'on retrouve les trois critères diagnostiques majeurs suivants :

- une augmentation du volume globulaire total :
 - plus de 36 ml/kg chez l'homme ;
 - plus de 32 ml/kg chez la femme ;
- et l'absence de cause d'érythrocytose secondaire (clinique et biologique) ;
- et des anomalies évocatrices au myélogramme (moelle riche, hyperplasie des lignées myéloïdes, mégacaryocytes nombreux hyperploïdes, associés ou non à une fibrose réticulinique médullaire).

Le diagnostic est certain si aux trois critères majeurs on associe la présence d'au moins un des critères mineurs (Dreyfus *et al.*, 1984 ; Sebahoun, 1990 ; Wajcman *et al.*, 1992 ; Sahel et Bergerat, 1997b), qui sont :

- une hyperplaquettose : plus de $400 \cdot 10^9/l$;
- des polynucléaires supérieurs à $10 \cdot 10^9/l$;

- des phosphatases alcalines supérieures à 100 ;
- une splénomégalie ou une prolifération en l'absence d'érythropoïétine de colonies érythrocytaires prélevées au myélogramme.

Image clinique générale

Il existe une symptomatologie riche et variée pouvant être plus ou moins évocatrice du diagnostic retrouvé à l'interrogatoire minutieux, mais rarement révélatrice de la maladie. Ainsi, l'érythrose faciale cutanéomuqueuse est classique mais non systématique. On retrouve aussi un prurit après le bain, une splénomégalie (75 % des cas), une hépatomégalie discrète, des signes neurosensoriels (vertiges, acouphènes, paresthésies...) et neurologiques (céphalées, accidents vasculaires cérébraux ischémiques et/ou hémorragiques...), mais aussi des douleurs épigastriques (25 % des cas) entrant dans le cadre d'ulcères gastroduodénaux (17 % des cas) ou des signes ophtalmologiques variés (flou visuel plus ou moins profond...).

Enfin, des symptômes cardiovasculaires sont fréquemment retrouvés avec une hypertension artérielle modérée le plus souvent, ainsi que des complications thrombotiques veineuses et/ou artérielles (17 % des cas) ou hémorragiques par thrombopathie.

L'évolution de la maladie se grève de nombreuses complications : immédiates, comme les thromboses et les hémorragies ; à moyen terme, comme les crises de goutte par hypermétabolisme médullaire. L'évolution à long terme expose aux risques de transformation en splénomégalie myéloïde avec myélofibrose et insuffisance médullaire (médiane de survie de dix ans), et transformation en leucémie aiguë (10 % des cas) de très mauvais pronostic (Gallasch et Hartmann, 1984 ; Newton, 1990 ; Brière *et al.*, 1998 ; Rodriguez et Elliott, 2001 ; Kwaan et Wang, 2003 ; Landolfi *et al.*, 2006).

Manifestations oculaires

Les manifestations oculaires des polyglobulies sont celles liées au syndrome d'hyperviscosité (cf. *supra*) (fig. 15-10). On y observe également une cyanose du fond d'œil et les veines ont une coloration très foncée.

Traitement

L'évaluation de l'urgence du traitement, au moment du diagnostic ou lors de poussées évolutives, se fera en fonction de l'importance de la polyglobulie, de la recherche d'un retentissement clinique et du terrain (antécédents cardiovasculaires...) (Brière *et al.*, 1998).

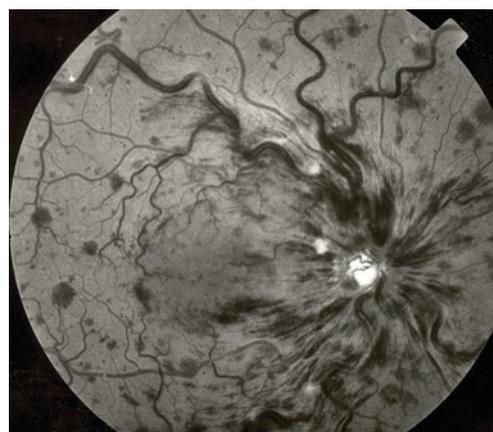


Fig. 16-10 – Polyglobulie primaire compliquée d'une occlusion de la veine centrale de la rétine. (Dr J. Katsimpris, service d'ophtalmologie, hôpital Agios Andreas, Patras, Grèce.)

Traitement de la phase aiguë

Les saignées répétées représentent la plus ancienne méthode thérapeutique connue. À la fois conservatrice et efficace, cette méthode est la plus simple. Il s'agit du moyen le plus rapide pour obtenir une déplétion de la masse sanguine et une diminution de l'hématocrite. C'est, rappelons-le, l'hématocrite qui est le principal facteur influençant la viscosité sanguine. Aussi la saignée est-elle le traitement d'urgence pour lutter contre l'hyperviscosité, surtout si le sujet est jeune et sans hyperplaquettose. Le but de cette thérapeutique est de maintenir l'hématocrite sous 50 %. En urgence, les saignées seront de 500 ml, répétées au rythme de deux ou trois fois par semaine ; elles sont susceptibles de ramener le volume sanguin à la normale en deux ou trois semaines. Ce n'est que chez les patients très âgés ou dont la situation vasculaire est instable, que les saignées peuvent être d'un volume plus faible, voire suivies de réinjection du plasma ou de macromolécules pour maintenir la valeur de la masse sanguine tout en réduisant la viscosité.

L'érythrocytaphérèse (ou érythraphérèse) dans le traitement de la polyglobulie constitue une technique rapide et efficace du traitement des épisodes aigus en alternative aux saignées, avec comme avantage non négligeable qu'elle réduit la déplétion volumique puisque le sang débarrassé de ses érythrocytes est réinjecté au patient dans le même temps. Cependant, du fait de la nécessité d'un matériel coûteux, elles ne sont utilisées que par certains centres équipés (Valbonesi et Bruni, 2000).

Traitement de fond

Un traitement de fond est indispensable afin d'éviter l'apparition des complications de façon précoce.

Le traitement par phosphore 32 est le traitement myélosuppresseur le plus anciennement proposé. Utilisé en traitement de fond, sous forme hydrosoluble, le produit est actif par voie buccale, mais l'imprécision de la dose réellement absorbée impose l'utilisation de la voie veineuse.

Concentré au niveau des tissus à fort contenu en phosphore et dans des cellules se divisant activement, la demi-vie de l'isotope est longue, ce qui assure une irradiation régulière du tissu hématopoïétique pendant plusieurs semaines. Le principal reproche fait à ce traitement, le plus souvent extrêmement bien toléré, est d'accroître le risque leucémique à long terme ; il sera donc utilisé uniquement chez le sujet âgé et chez les patients difficiles à suivre. Dans les autres cas, il est quasiment abandonné.

Les agents alkylants (chlorambucil, cyclophosphamide, melphalan...) sont rarement utilisés du fait de leur implication dans l'apparition de leucémies aiguës plus précoces qu'avec les autres thérapeutiques.

Enfin, l'interféron α , traitement susceptible de contrôler la masse sanguine en six à douze mois, supprime chez 70 % des patients la nécessité de recourir à des saignées. Chez les patients où ce traitement fait preuve d'efficacité sur la lignée érythrocytaire, on constate également un effet sur l'hyperplaquettose. Cependant, chez 20 % des patients, le résultat obtenu reste partiel et 10 % sont apparemment résistants. Il reste à évaluer son efficacité à long terme.

L'hydroxyurée (*Hydrée*) est un inhibiteur métabolique de l'ADN. Considéré comme non mutagène, ce médicament, largement utilisé en traitement de fond, est efficace mais exige un traitement continu par voie orale. En raison de son effet différé sur l'hématocrite, il est habituel de l'associer au début à des saignées, qu'il est souvent nécessaire de répéter les premiers mois mais dont la nécessité s'estompe par la suite.

Le pipobroman (*Vercyte*) donne d'assez bons résultats et ne présente qu'une toxicité systémique modérée. Aussi peut-il être utilisé seul ou associé à l'hydroxyurée.

En outre, il est nécessaire de traiter les complications de l'hypermétabolisme médullaire, essentiellement représentées par la goutte, par une bonne hydratation ainsi que par un traitement par allopurinol, systématiquement prescrit surtout en cas de chimiothérapie.

À RETENIR

- ✓ Les polyglobulies se caractérisent par l'augmentation du volume globulaire total.
- ✓ La forme primitive (maladie de Vaquez) est la plus fréquente.
- ✓ Les formes secondaires sont liées à une augmentation anormale de la sécrétion de l'érythropoïétine.
- ✓ Le diagnostic repose sur trois critères majeurs — l'augmentation du volume globulaire total, l'absence de cause d'érythrocytose secondaire et des anomalies évocatrices au myélogramme — et sur au moins un parmi les multiples critères mineurs.
- ✓ La symptomatologie est riche et variée mais rarement révélatrice de la maladie.
- ✓ On distingue un traitement de la phase aiguë et un traitement de fond.

ATTEINTES OCULAIRES DES LEUCÉMIES

O. Prost Magnin, J. Conrath, B. Ridings, J. M. Katsimpris

Les leucémies sont des affections malignes liées à un envahissement de la moelle osseuse par des cellules hématopoïétiques immatures. Certaines de leurs manifestations oculaires sont en rapport avec une localisation oculo-orbitaire survenant le plus souvent par contiguïté à partir du système nerveux central. D'autres sont secondaires à la vasculopathie et/ou aux troubles hémorhéologiques (anémie, thrombocytopenie, hyperviscosité).

HÉMATOPOÏÈSE NORMALE

L'hématopoïèse est l'ensemble des phénomènes qui concourent à la fabrication et au remplacement continu et régulé des cellules sanguines. Après la naissance, l'hématopoïèse normale est localisée exclusivement dans la moelle osseuse.

Toutes les cellules sanguines (hématies, polynucléaires, monocytes, lymphocytes et plaquettes) sont produites à partir d'une même cellule indifférenciée dite cellule souche totipotente ou cellule souche primitive. Elles ont deux propriétés essentielles : la capacité d'auto-renouvellement et la capacité de différenciation.

Sous l'influence de facteurs stimulants, une cellule souche totipotente va s'engager dans la différenciation d'une lignée cellulaire. Elle devient alors un progéniteur de la lignée lymphoïde ou myéloïde.

La cellule souche lymphoïde possède la potentialité de différenciation vers les deux types de lymphocytes, T ou B.

La cellule souche myéloïde est dénommée CFU-GEMM. Chaque nom de progéniteur est défini par l'association du préfixe CFU (*Colony Forming Unit*) suivi de la ou des lettres qui caractérisent les lignées dont elle garde le potentiel de différenciation :

- CFU-GM, granulo-macrophagique (→ polyneutrophiles et monocytes) ;
- CFU-G, granuleuse (→ polyneutrophiles) ;
- CFU-M, macrophagique (→ monocytes) ;
- CFU-MK, mégacaryocytaire (→ plaquettes) ;
- CFU-Eo, éosinophile (→ polyéosinophiles) ;
- CFU-B, basophile (→ polybasophiles) ;
- BFU-E (*Burst Forming Unit*) érythroïde (→ hématies).

Après plusieurs divisions, les progéniteurs deviennent spécifiques d'une seule lignée : on aboutit alors aux précurseurs. Ce ne sont plus des cellules souches car elles ont perdu toute capacité d'auto-renouvellement.

Les précurseurs les plus immatures sont :

- les myéloblastes (→ polynucléaires) ;
- les proérythroblastos (→ hématies) ;
- les mégacaryoblastos (→ plaquettes) ;
- les lymphoblastos (→ lymphocytes) ;
- les monoblastos (→ monocytes).

Après multiplication et maturation, ils aboutissent aux lignées définitives qui quittent la moelle osseuse pour passer dans le sang.

Régulation de l'hématopoïèse

Des vitamines et oligoéléments sont indispensables à l'hématopoïèse : vitamine B12, fer...

Parmi les facteurs de croissance, on distingue :

- les facteurs de promotion, principalement l'IL-1, l'IL-4, l'IL-6 et le SCF (*Stem Cell Factor*) : ils augmentent le nombre de cellules souches se trouvant en cycle cellulaire ;
- les facteurs multipotents, principalement l'IL-3 et le GM-CSF (CSF, *Colony Stimulating Factor*) : ils agissent sur les cellules souches les plus immatures après sensibilisation par les facteurs de promotion et ils permettent la survie et la différenciation des cellules souches ;
- les facteurs restreints, qui agissent sur les cellules souches engagées et favorisent la multiplication cellulaire et la maturation des précurseurs. Ce sont principalement :
 - le G-CSF (lignée granuleuse neutrophile) ;
 - le M-CSF (lignée monocyttaire) ;
 - l'IL-5 (lignée granuleuse éosinophile) ;
 - l'IL-4 (lignée granuleuse basophile) ;
 - l'IL-6 (lignée mégacaryocytaire) ;
 - l'EPO (lignée érythroïde) ;
 - la TPO (thrombopoïétine, mégacaryocytaire).

LEUCÉMIES CHRONIQUES

Leucémies myéloïdes chroniques

Les leucémies myéloïdes chroniques (LMC) représentent 2 à 5 % des leucémies de l'enfant et 15 % des leucémies de l'adulte. L'incidence augmente avec l'âge. Elles touchent de préférence l'homme, avec un sex-ratio de 2. Elles sont liées à la présence d'une translocation

qui entraîne la formation d'un chromosome 22 anormal : le chromosome Philadelphie (Ph) qui contient le gène de fusion *BCR-ABL* sur son bras long. L'activation permanente d'une protéine tyrosine kinase conduit à la leucémogénèse.

Phases évolutives

L'histoire naturelle de la LMC comprend trois phases évolutives :

- La phase chronique d'installation progressive dure en moyenne cinq ans ; elle est souvent asymptomatique. Trois types de manifestations cliniques peuvent se rencontrer :
 - une altération de l'état général (asthénie, amaigrissement, anorexie, fièvre et sueurs) ;
 - un syndrome tumoral (splénomégalie dans 50 % des cas) ;
 - ou des signes de leucostase.
- La phase d'accélération dure douze à dix-huit mois. Elle est fondée sur les critères clinico-biologiques suivants :
 - leucocytose non contrôlée par le traitement standard ;
 - doublement rapide du taux de leucocytes (cinq jours) ;
 - présence de plus de 10 % de blastes sanguins ou médullaires ;
 - présence de plus de 20 % de blastes + promyélocytes sanguins ou médullaires ;
 - présence de plus de 20 % de polynucléaires basophiles ou éosinophiles sanguins ;
 - anémie ou thrombopénie due au traitement ;
 - thrombocytose permanente ;
 - anomalies cytogénétiques surajoutées ;
 - majoration brutale de la splénomégalie ;
 - développement d'une myélofibrose ou d'un chlorome ;
 - patient en phase chronique mais ayant présenté une crise blastique.

- La phase d'acutisation survient dans un délai médian de quatre ans et se définit par la présence de plus de 20 % de blastes médullaires ou plus de 30 % de blastes et promyélocytes sanguins ou médullaires. Elle aboutit dans deux tiers des cas à une leucémie aiguë myéloblastique (LAM) et dans un tiers des cas à une leucémie aiguë lymphoblastique (LAL). Des localisations blastiques extramédullaires peuvent être observées (chlorome...).

Diagnostic

Le diagnostic de leucémie myéloïde chronique repose sur le myélogramme et sur la biologie moléculaire qui retrouve le chromosome Ph avec son gène de fusion *BCR-ABL*.

Traitement

Le traitement des leucémies myéloïdes chroniques a longtemps reposé sur l'hydroxyurée et le busulfan, molécules inhibitrices de la synthèse d'ADN. L'interféron α a permis d'améliorer la survie des malades. La découverte récente d'inhibiteurs de la tyrosine kinase, tels que l'imatinib mésylate, a bouleversé la prise en charge thérapeutique de cette maladie. L'allogreffe de cellules souches reste le seul traitement curatif.

Leucémies lymphoïdes chroniques

La leucémie lymphoïde chronique (LLC) est la plus fréquente des leucémies. C'est une hémopathie lymphoïde chronique définie par l'accumulation, dans le sang et la moelle osseuse, de petits lymphocytes B d'aspect mature et d'origine monoclonale, qui présentent un phénotype caractéristique : faible expression du récepteur B, coexpression de CD5 et CD23.

Signes cliniques

Ils consistent en un syndrome tumoral avec : polyadénopathies superficielles et profondes, bilatérales symétriques et indolores, hépatosplénomégalie, altération de l'état général et, plus rarement, des localisations de tumeurs solides au niveau d'organes comme la peau, le tube digestif, les amygdales, le poumon, le système nerveux, les reins...

Signes biologiques

L'hémogramme, avec étude des lymphocytes sur frottis et compte des réticulocytes, révèle les anomalies suivantes : lymphocytose constante mais d'importance variable (valeur pronostique) et, parfois, anémie, neutropénie et thrombopénie (insuffisance médullaire ou auto-immunité ou hypersplénisme).

L'immunophénotypage lymphocytaire est essentiel au diagnostic et montre la présence de cellules B monoclonales CD19⁺ et CD20⁺, exprimant de faibles taux d'Ig de membrane et de CD79b, coexprimant CD5 et CD23 mais pas FMC7.

Le myélogramme montre une infiltration médullaire par les lymphocytes (plus de 30 %).

Pronostic de la maladie

La classification de Binet distingue trois stades A, B, C (tableau 15-III).

Tableau 15-III
Classification de Binet.

| | Fréquence au diagnostic | Aires lymphoïdes* | Hémoglobine (g/dl) Plaquettes (10 ⁹ /l) | Survie (médiane) |
|---------|-------------------------|-------------------|---|------------------|
| Stade A | 70 % | < 3 | Hb > 10 Plaquettes > 100 | 10 ans |
| Stade B | 20 % | ≥ 3 | Hb > 10 Plaquettes > 100 | 5 ans |
| Stade C | 10 % | Indifférent | Hb < 10 et/ou Plaquettes < 100 | 18 mois |

* Cinq aires sont définies : tête et cou, creux axillaires, régions inguinales, splénomégalie, hépatomégalie.

LEUCÉMIES AIGUËS

Définition

Les leucémies aiguës (LA) sont des proliférations néoplasiques des précurseurs médullaires des cellules sanguines, associées à un blocage de maturation au stade de blastes. Cette prolifération a lieu au niveau de la moelle osseuse et peut être à l'origine d'une insuffisance médullaire, mais aussi de l'infiltration d'autres tissus, notamment oculaire.

On distingue les leucémies aiguës lymphoblastiques (LAL), issues des précurseurs lymphoïdes, et les leucémies aiguës myéloblastiques (LAM), développées à partir des cellules myéloïdes jeunes.

Circonstances de découverte

En général, la découverte a lieu devant l'apparition récente de signes d'insuffisance médullaire :

- syndrome anémique : pâleur, asthénie, lipothymie, dyspnée, tachycardie, hypotension ;
- syndrome hémorragique : purpura, épistaxis, gingivorragies ;

Les autres facteurs pronostiques sont :

- temps de doublement lymphocytaire inférieur à douze mois ;
- pourcentage de polylphocytes entre 10 et 55 % ;
- aspect diffus de l'envahissement de la biopsie ostéo-médullaire ;
- taux sériques élevés de β_2 -microglobuline, de lactate déshydrogénase (LDH) et de CD23 ;
- anomalies du caryotype : délétion 11q22-23, mutation de P53 et trisomie 12.

Évolution

L'évolution de la maladie et ses complications consistent en :

- infections opportunistes, première cause de mortalité ;
- insuffisance médullaire ;
- complications auto-immunes : anémies hémolytiques... ;
- syndrome de Richter : transformation locale de la leucémie lymphoïde chronique en lymphome de haut grade de malignité.

Traitement

- Stade A : abstention thérapeutique et surveillance.
- Stades B et C : polychimiothérapies mini-CHOP (cyclophosphamide, adriamycine, Oncovin, prednisone), voire fludarabine si échec.

- syndrome infectieux : fièvre et signes oropharyngés.

Parfois, ce sont des signes en rapport avec la prolifération tumorale : douleurs osseuses, hépatosplénomégalie, adénopathies périphériques, hypertrophie amygdalienne, gingivale ou testiculaire, chlorome, lésions cutanées...

Diagnostic biologique

L'hémogramme est rarement normal ; il existe des formes hyperleucocytaires avec blastes circulants, de mauvais pronostic, ou des formes pancytopéniques.

Le myélogramme est l'élément clé du diagnostic, révélant la présence de plus de 30 % de cellules blastiques sur le frottis.

L'étude immunologique par anticorps monoclonaux précise le sous-type de leucémie aiguë en identifiant les antigènes de différenciation (CD) exprimés à la surface des cellules.

Facteurs étiologiques

- Facteurs génétiques : trisomie 21, neurofibromatose de type 1.
- Radiations ionisantes.

- Exposition au benzène.
- Hémopathie préleucémique : myélodysplasies, syndromes myéloprolifératifs.
- Antécédents de chimiothérapie (agents alkylants et VP16).

Leucémies aiguës lymphoblastiques

Particulièrement fréquentes chez l'enfant de deux à dix ans, les leucémies aiguës lymphoblastiques (LAL) représentent 30 % des leucémies aiguës et 75 % des leucémies aiguës de l'enfant (LAL-B).

Tableau 15-IV
Classification FAB des leucémies aiguës lymphoblastiques.

| | LAL1 | LAL2 | LAL3 pseudo-Burkitt |
|-----------------------------|------------|---------------|-------------------------------|
| Taille cellulaire | Petite | Inégale | Grande |
| Rapport nucléocytoplasmique | Très élevé | Intermédiaire | Cytoplasme basophile abondant |
| Nucléole | Absence | Présence | Présence |
| Membrane nucléaire | Régulière | Encochée | Régulière |

Tableau 15-V
Classification immunologique des leucémies aiguës lymphoblastiques.

| | LAL-T 20 % | LAL pré-pré-B | LAL pré-B | LAL-B 5 % |
|-----------------------|------------|---------------|-----------|-----------|
| CD1 à CD8 | + | - | - | - |
| Ig de surface | - | - | - | + |
| Ig intracytoplasmique | - | - | + | ± |
| CD10 | - | + | + | ± |
| CD19 | - | ± | + | + |

Leucémies aiguës myéloblastiques

Les leucémies aiguës myéloblastiques (LAM) représentent 80 % des leucémies de l'adulte. Leur fréquence augmente avec l'âge.

Le syndrome tumoral est le plus souvent discret, sauf dans les LAM 4 et LAM 5.

Au myélogramme, le caractère myéloïde est confirmé par la présence de granulations cytoplasmiques azurophiles, de corps d'Auer intracytoplasmiques et la positivité de la réaction des peroxydases.

La classification FAB des leucémies aiguës myéloblastiques distingue :

- LAM 0 : indifférenciée ;
- LAM 1 : myéloblastique peu différenciée ;
- LAM 2 : myéloblastique bien différenciée ;
- LAM 3 : promyélocytaire avec fréquent tableau de cytopénie, parfois compliquée de CIVD (coagulation intravasculaire disséminée) ;
- LAM 4 : myélomonocytaire ;
- LAM 5 : monoblastique avec blastes volumineux et risque de leucostase ;
- LAM 6 : érythroleucémie ;
- LAM 7 : mégacaryoblastique avec myélofibrose.

Certaines formes sont liées au HTLV-I (*Human T-cell Lymphotropic Virus*).

Le syndrome tumoral est plus fréquent que dans les leucémies aiguës myéloblastiques, avec adénopathies superficielles, syndrome de compression médiastinal des LAL-T et, parfois, atteinte du système nerveux central (ou oculaire).

La classification FAB (*French-American-British*) distingue trois variétés cytologiques (tableau 15-IV). La classification immunologique précise le type de leucémie aiguë lymphoblastique (tableau 15-V) et le pronostic.

Traitement prophylactique de l'atteinte oculaire

Le risque d'atteinte oculo-méningée est majeur, ce qui justifie un traitement prophylactique du système nerveux central comprenant l'association systématique d'une chimiothérapie intrathécale (à base d'aracytine, méthotrexate et de dexaméthasone) à une radiothérapie du système nerveux central (18 à 24 grays).

La chimiothérapie générale, à base de vincristine (*Oncovin*), doxorubicine (*Adriablastine*), cyclophosphamide (*Endoxan*) et cytarabine (*Aracytine*), associée à la corticothérapie à base de dexaméthasone (*Soludexadran*) ou de méthylprédnisolone (*Solumédrol*), sera délivrée sous forme de cures répétées.

Ces formes bénéficient, en plus, de l'intensification de la chimiothérapie systémique dont l'efficacité a été démontrée sur les rechutes oculo-méningées (Steinherz et al., 1986 ; Jankovic et al., 1995).

Cependant, malgré une prise en charge adéquate, la rechute oculaire reste possible et est parfois de mauvais pronostic.

MANIFESTATIONS OCULAIRES

Parmi les atteintes extra-médullaires des leucémies aiguës, les infiltrations oculo-orbitaires se situent au troisième rang après les localisations méningées et testiculaires.

L'atteinte oculaire est le plus souvent secondaire à des complications de l'insuffisance médullaire (infections opportunistes, thrombopénie...), de l'hyperviscosité sanguine, ou liée aux effets secondaires des différents traitements. L'infiltration oculo-orbitaire vraie par les cellules blastiques est moins fréquente.

L'envahissement oculaire par les cellules cancéreuses se fait principalement par contiguïté à partir du système nerveux central par le biais des espaces sous-arachnoïdiens. Cependant, dans 6 % des cas, l'atteinte oculaire peut être isolée et évoque donc une colonisation par voie sanguine (Schachat *et al.*, 1989).

La prévalence de l'atteinte oculaire au cours des leucémies aiguës est extrêmement variable selon les auteurs. Elle est actuellement en nette diminution grâce aux nouvelles chimiothérapies et au traitement préventif systématique des localisations du système nerveux central.

Un enfant sur deux présenterait une atteinte oculaire au moment du diagnostic de leucémie (Allen et Straatsma, 1961). Cette prévalence s'élève même à 80 % (Kincaid et Green 1983). À l'inverse, une atteinte oculaire n'est reportée que dans 28 % des cas dans une étude histopathologique (Nelson *et al.*, 1983).

Ces observations, reposant sur l'examen clinique, présentent certaines limites car il a été observé, en dehors d'une infiltration oculaire vraie, l'apparition d'anomalies oculaires au cours des leucémies aiguës chez 90 % des patients (Duke-Elder, 1967).

Segment antérieur

L'atteinte isolée du segment antérieur est plutôt inhabituelle. Elle est plus fréquente dans les leucémies aiguës lymphoblastiques que dans les leucémies aiguës myéloblastiques. Elle ne représente que 0,5 à 2,6 % des rechutes de l'hémopathie (Novakovic *et al.*, 1989).

Pour certains, elle s'expliquerait par la théorie de « sanctuaire pharmacologique » (Novakovic *et al.*, 1989) que représente le segment antérieur de l'œil pour les cellules leucémiques face à la chimiothérapie systémique. Des cas d'atteinte de l'iris, avec apparition sur sa face antérieure d'une pellicule grisâtre et d'une hétérochromie irienne, ont été décrits (Huna *et al.*, 1992). Il peut également s'agir d'uvéïtes à répétition, d'hypopion, de pseudo-hypopion (Hirata *et al.*, 2002). De plus, des cas d'hyphémas spontanés de l'enfant par infiltration leucémique du segment antérieur ont été relevés (Arbuthnot *et al.*, 2007).

Toutes ces anomalies précédemment décrites peuvent s'accompagner d'une hypertension oculaire ou de glaucome, qui peut être causé par l'infiltration directe de l'angle irido-cornéen.

Une ponction de chambre antérieure à visée diagnostique peut être proposée dans les cas d'hypopion, pour retrouver des cellules leucémiques.

Aucune atteinte directe de la zonule ou du cristallin n'a été reportée dans la littérature. Ces structures peuvent toutefois être lésées dans le cadre des effets secondaires liés aux traitements utilisés (busulfan, corticoïdes, méthotrexate, tamoxifène...).

Orbites et annexes

Les leucémies seraient responsables de 2 à 6 % des tumeurs orbitaires de l'enfant (Porterfield, 1961). L'atteinte orbitaire apparaît le plus souvent comme une infiltration insidieuse et diffuse des tissus, plutôt que sous forme de tumeur solide (fig. 15-11). Les symptômes résultant de cette infiltration leucémique ou d'hémorragies compressives sont variés : ptosis, ecchymoses orbitaires, chémosis, diplopie, paralysies oculomotrices.



Fig. 15-11 – Cas de leucémie aiguë lymphoblastique compliquée d'une infiltration conjonctivale et orbitaire unilatérale. Une femme de 49 ans s'est présentée avec une légère proptose d'apparition graduelle, un ptosis et un chémosis conjonctival de l'œil droit. L'ultrasonographie en mode b a décelé une masse rétrobulbaire. L'imagerie par résonance magnétique a mis en évidence une masse péribulbaire bien délimitée dans l'orbite. Une biopsie incisionnelle de la conjonctive et un myélogramme ont établi le diagnostic de leucémie aiguë lymphoblastique de type LAL2.

Sarcome granuloctyrique

Le sarcome granuloctyrique, ou chlorome, est une forme particulière de leucémie qui donne des tumeurs solides avec une préférence orbitaire. Cette tumeur rare, plus fréquente dans certains pays (Asie, Ouganda, Turquie), est constituée de cellules immatures dérivées de la lignée des granulocytes et qui contiennent de nombreuses myéloperoxydases, donnant à la tumeur une coloration verdâtre en microscopie — d'où le terme de chlorome.

Cette tumeur touche plus souvent la fille que le garçon, avec un âge moyen de sept ans.

Le diagnostic clinique est souvent difficile, surtout si la masse dure, située sous le rebord orbitaire supérieur, associée à une paupière gonflée ecchymotique, paraît isolée. Le diagnostic anatomopathologique est délicat. La biopsie met en évidence un infiltrat monotone de cellules mononucléées peu différenciées, à cytoplasme peu abondant, faiblement éosinophile, avec un aspect granuleux inconstant. Les noyaux sont réniformes, avec une activité mitotique modérée. La mise en évidence de la chloroacétate estérase permet de confirmer le diagnostic. D'autre part, la découverte d'anomalies chromosomiques (translocation) et, surtout, celle d'un myélogramme pathologique fourniront une aide précieuse pour le diagnostic.

Le diagnostic différentiel se pose avec les autres tumeurs à petites cellules rondes, en particulier lymphomes malins, rhabdomyosarcomes embryonnaires, neuroblastomes, sarcome d'Ewing...

Le sarcome granuloctyrique est une tumeur d'une malignité extrême. Le pronostic dépend de la précocité du diagnostic et, par là même, de la précocité du traitement. Autrefois très défavorable, avec mort dans les six mois, il s'est amélioré avec un traitement qui associe polychimiothérapie et irradiation.

Du point de vue pathogénique, des incertitudes demeurent, car on ne sait pas encore s'il s'agit d'une tumeur orbitaire primitive avec envahissement médullaire secondaire ou, au contraire, d'une prolifération myéloblastique avec localisation orbitaire secondaire ou concomitante.

Nerf optique

L'infiltration du nerf optique ou de la papille concerne 16 à 18 % des patients atteints de leucémie (Allen et Straatsma, 1961 ; Kincaid

et Green, 1983 ; Querques *et al.*, 2007). Elle est plus fréquente lors des leucémies aiguës (fig. 15-12).

Cliniquement, elle se présente le plus souvent sous la forme d'un œdème papillaire qui peut résulter de divers mécanismes physiopathologiques : infiltration massive de la papille par les cellules leucémiques, hypertension intracrânienne lors d'atteinte du système nerveux central ou infiltration du nerf optique avec compression axonale et/ou vasculaire. Une pâleur du nerf optique, par réduction de perfusion papillaire, est également observée (Querques *et al.*, 2007).

Dans ces atteintes directes du nerf optique, le pronostic visuel reste très sévère malgré les traitements intensifs (chimiothérapie intrathécale au méthotrexate et radiothérapie).

Vitré

L'atteinte isolée du vitré est peu commune : seuls trois cas d'infiltration leucémique du vitré sans rétinite associée ont été reportés dans une série (Kincaid et Green, 1983), et un seul cas selon Swartz — cette atteinte vitréenne d'une leucémie aiguë lymphoblastique était unilatérale et associée à une atteinte méningée ; elle avait régressé



a
b

Fig. 15-12 – **Leucémie aiguë lymphoblastique.** Un homme de 30 ans avec une leucémie aiguë lymphoblastique depuis cinq mois a été adressé pour une perte visuelle bilatérale. **a.** L'examen du fond de l'œil droit montre une congestion papillaire, des hémorragies en flammèches et des exsudats induits par une infiltration leucémique du nerf optique. **b.** Une infiltration leucémique du nerf optique est démontrée également dans l'œil gauche.

sous chimio- et radiothérapie (Swartz et Schumann, 1980). L'envahissement vitréen est, selon ces auteurs, beaucoup plus fréquent dans les néoplasies, telles que les lymphomes, la maladie de Hodgkin et le myélome multiple.

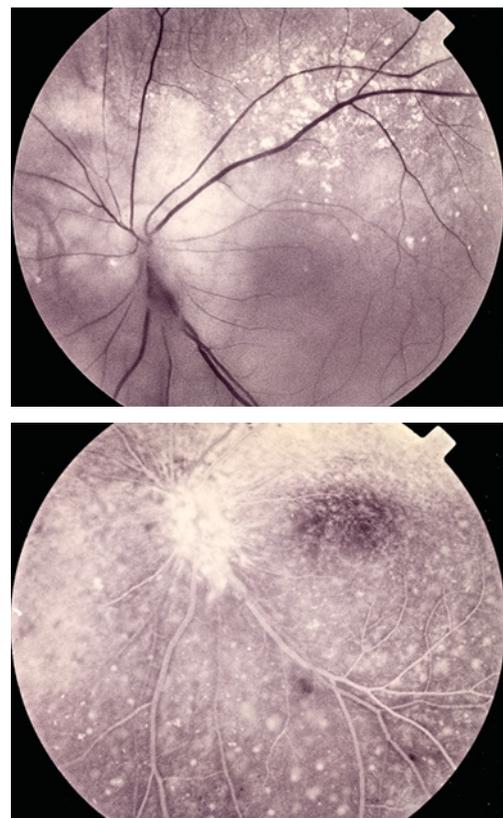
Une vitrectomie avec analyse cytologique peut parfois confirmer le diagnostic (Ridgway *et al.*, 1976 ; Hirata *et al.*, 2002).

Choroïde

L'atteinte de la choroïde est assez commune selon les études histopathologiques mais elle reste le plus souvent quiescente. Elle peut concerner aussi bien la choriocapillaire que l'épithélium pigmentaire. La choroïde serait la structure du globe la plus fréquemment colonisée par les cellules leucémiques (Allen et Straatsma, 1961). Kincaid rapporte que 65 % des patients étudiés présentent certains éléments d'infiltration choroïdienne, et ceci indépendamment du type de leucémie (Kincaid et Green, 1983). Dans 68 % des cas de localisation neuro-méningée, il existe une atteinte blastique choroïdienne histologique (Hoover *et al.*, 1988).

Cette infiltration choroïdienne peut induire secondairement des modifications de l'épithélium pigmentaire à type de plages atrophiques, de zones d'hypertrophie ou d'hyperplasie.

Cliniquement, l'atteinte choroïdienne se manifeste, le plus souvent, par l'apparition de décollements rétiniens séreux du pôle postérieur (fig. 15-13a). La revue de la littérature retrouve dix cas de décollement séreux du neuroépithélium au cours des leucémies



a
b

Fig. 15-13 – **Leucémie aiguë myéloblastique.** Une femme de 47 ans a été diagnostiquée avec une leucémie aiguë myéloblastique LAM2 selon les critères de la classification FAB, compliquée d'une perte de la vision dans l'œil gauche. **a.** L'examen ophtalmologique révèle un décollement séreux de la rétine induit par une infiltration leucémique de la choroïde. **b.** Diffusion du produit de contraste au niveau papillaire et multiples lésions d'hyperfluorescence ponctiforme d'origine choroïdienne.

(Stewart *et al.*, 1989), depuis le premier cas décrit par Zimmerman (Zimmerman et Thoreson, 1964). L'atteinte résulterait d'un désordre circulatoire ou métabolique de la choriocapillaire, qui entraînerait une altération des jonctions intercellulaires de l'épithélium pigmentaire, à l'origine de diffusions sous le neuroépithélium.

La cause la plus fréquente est la leucémie aiguë lymphoblastique (Martin-Gousset *et al.*, 1982 ; Abdallah *et al.*, 2005), mais cette complication a été décrite lors d'autres types de leucémies (Duke *et al.*, 1968).

En angiographie à la fluorescéine, on peut observer une myriade de points hyperfluorescents, désignés par Kincaid comme un « *milky way pattern* » (Kincaid et Green, 1983) (fig. 15-13b).

L'atteinte de l'épithélium pigmentaire peut poser un problème de diagnostic différentiel, surtout avec la chorioretinite séreuse centrale, en particulier lorsque l'atteinte oculaire est isolée (Tubergen *et al.*, 1993).

Rétine

La rétine est le tissu le plus touché par les complications des leucémies (Duke-Elder, 1967). La fréquence est estimée à 42 % (Guyer *et al.*, 1989) ; elle varie entre 13 % et 30 % selon les séries (Nelson *et al.*, 1983 ; Schachat *et al.*, 1989 ; Nobacht *et al.*, 2003).

Les atteintes rétinienues d'origine leucémique sont variées.

Lors d'un syndrome d'hyperviscosité, on peut observer une tortuosité et une dilatation vasculaire, parfois associées à un engainement de la paroi des vaisseaux qui correspondrait à des infiltrats juxtapariétaux de cellules leucémiques (Querques *et al.*, 2007) (fig. 15-14).

La rétinite leucémique s'accompagne fréquemment de nodules cotonneux : pour certains, il s'agirait de collections localisées de cellules leucémiques (Holt et Gordon-Smith, 1969), alors que d'autres considèrent que ces nodules correspondent à une ischémie localisée des fibres secondaire à un état d'hyperviscosité sanguine (Duane *et al.*, 1980) (fig. 15-15). La présence d'exsudats cotonneux isolés dans un fond d'œil d'aspect normal peut être signe d'une maladie systémique grave. En fonction de leur localisation, ils entraînent un trouble de la vision d'apparition soudaine.



Fig. 15-14 – **Leucémie aiguë myéloblastique.** Engainement périveineux chez un homme de 35 ans avec une leucémie aiguë myéloblastique. Une ophtalmopathie leucémique peut se manifester avec des altérations des vaisseaux rétinienues, des hémorragies et des infiltrations. Des études complémentaires ont suggéré que ces altérations vasculaires pourraient provenir de causes hémodynamiques et d'une diapédèse de cellules leucémiques produisant cet engainement périveineux.

Les hémorragies rétinienues sont quasiment constantes dans la rétinite leucémique ; elles peuvent être superficielles en flammèches ou, plus souvent, profondes en flaques. Les plus caractéristiques de la rétinite leucémique sont les hémorragies centrées par un infiltrat blanc, considéré par certains comme un petit amas de cellules leucémiques (Miyamoto *et al.*, 2000) (fig. 15-16, a et b). Elles ne sont toutefois pas pathognomoniques. Les hémorragies intrarétinienues sont significativement liées à l'existence d'une thrombopénie (55 % des cas), tandis que l'anémie est un facteur associé aux hémorragies à centre blanc.

Les taches de Roth — ainsi dénommées d'après Moritz Roth, médecin suisse, 1849-1914 — sont traditionnellement considérées comme une manifestation d'endocardite bactérienne subaiguë. Cependant, le diagnostic différentiel de ces hémorragies rétinienues à centre blanc, ou exsudats cotonneux hémorragiques, comporte une variété d'entités, telles que l'anémie, la leucémie, la phlébite rétinienne, l'infection à *Candida albicans*, des pathologies vasculaires, des maladies du collagène, le sepsis bactérien dans les endocardites d'Osler, la pneumonie virale, etc., secondaire à des micro-embolies bactériennes. Leur fréquence est estimée entre 13 % et 30 %, plus fréquentes dans les leucémies aiguës lymphoblastiques. Pour la plupart des auteurs, ces infiltrats (fig. 15-17) constituent un signe de

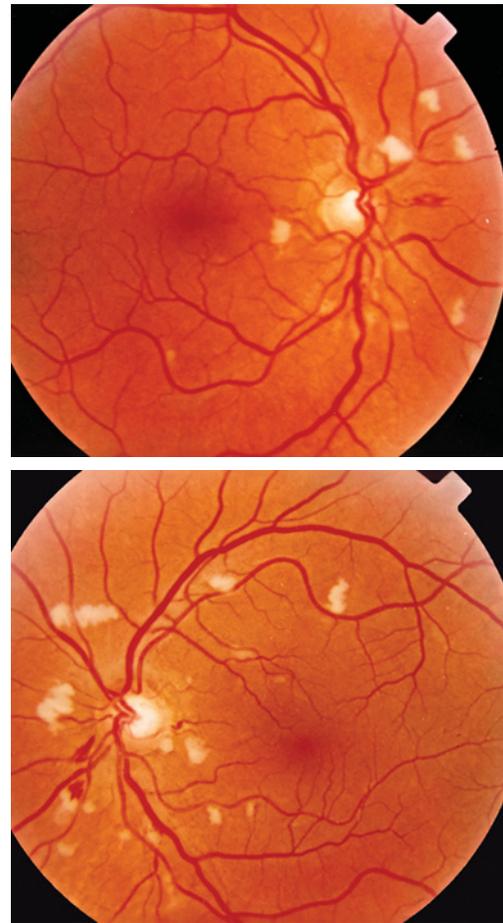
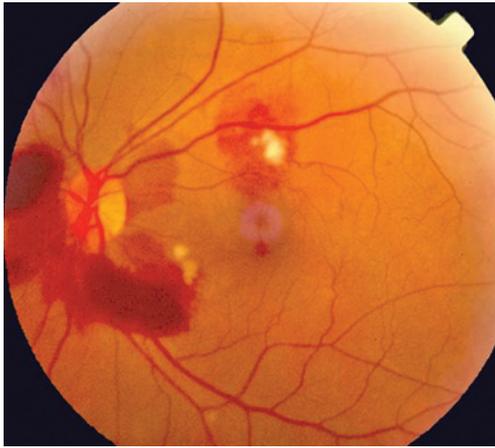
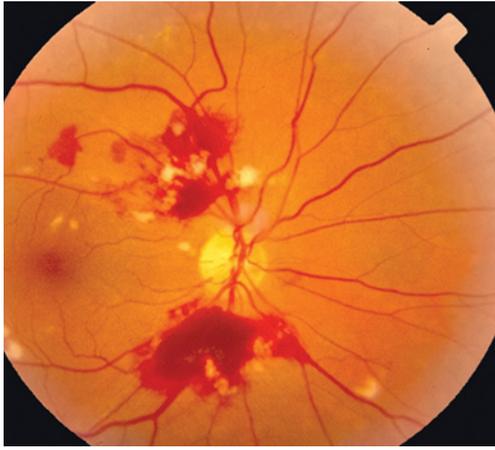


Fig. 15-15 – **Leucémie aiguë myéloblastique.** Une femme de 34 ans a été examinée en raison d'une vision trouble bilatérale d'apparition soudaine. L'examen du fond d'œil a mis en évidence des exsudats mous blanchâtres et des hémorragies rétinienues de petite taille dans les deux yeux. La patiente était séronégative pour le VIH, anticorps antinucléaires, infections bactériennes et toxoplasmose. La pression artérielle et l'hémoglobine glycosylée étaient dans la norme. L'examen du sang a révélé une leucémie aiguë myéloblastique.



a |
b |

Fig. 15-16 – **Leucémie aiguë myéloblastique.** Apparition de taches de Roth chez un homme de 44 ans.



Fig. 15-17 – **Leucémie aiguë myéloblastique.** Taches de Roth (flèches noires).

que ces anomalies étaient spécifiquement retrouvées dans les leucémies chroniques (fig. 15-18, a et b). Leur apparition serait liée à l'augmentation des contraintes pariétales secondaire à l'hyperviscosité sanguine. Les plages de non-perfusion périphérique sont associées à des bouquets néovasculaires (fig. 15-18c).

Cas particuliers

La rétinopathie à l'interféron donne classiquement des hémorragies superficielles et des nodules cotonneux à disposition papillaire et au pôle postérieur, en général réversible mais pouvant parfois aboutir à un déficit visuel. De rares cas d'occlusion veineuse, voire artérielle, ont été rapportés dans la littérature (Rubio et Charles, 2003) (fig. 15-19).

Lors d'un traitement au tamoxifène, on peut observer la présence de dépôts réfringents superficiels (couches internes de la rétine), pouvant entraîner une baisse de l'acuité visuelle.

mauvais pronostic (Guyer et al., 1989 ; Leonardy et al., 1990 ; Gordon, 1999).

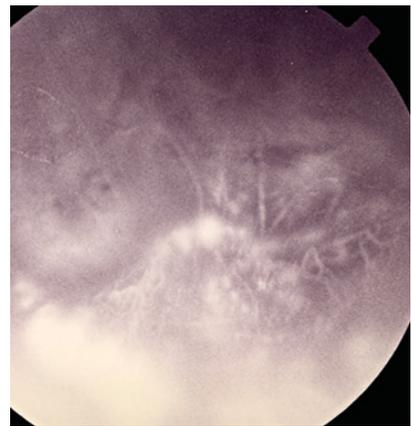
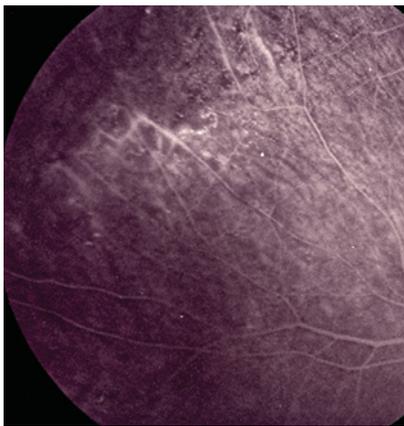
Des cas d'ischémie rétinienne périphérique avec néovascularisation secondaire ont été rapportés lors de leucémie myéloïde chronique, en relation avec la forte leucocytose responsable d'oblitérations des artérioles terminales (Rosenthal, 1983 ; Miyamoto et al., 2000).

La présence de microanévrismes en périphérie rétinienne a été décrite depuis longtemps (Duke et al., 1968). Il a été ensuite noté

Infections opportunistes

L'état d'immunodépression relative, secondaire aux chimiothérapies ou à la leucémie elle-même, peut être à l'origine d'atteintes oculaires par des germes opportunistes (fig. 15-20 et 15-21).

Les principaux agents pathogènes sont des virus (cytomégalovirus, herpes simplex, herpes zoster), des champignons (*Candida*, *Aspergillus*, mucormycose, cryptococcose), *Toxoplasma gondii*.



a | b | c

Fig. 15-18 – **Leucémie chronique myéloblastique.** a. Ischémie rétinienne périphérique dans l'œil gauche d'un patient avec une leucémie chronique myéloblastique observée sur l'angiographie à la fluorescéine. b. Des dilatations anévrysmales de la microvasculature sont également visibles sur le cliché anérythre. c. Néovascularisation périphérique dans une région différente présentant une diffusion du produit de contraste à partir des vaisseaux anormaux sur l'angiographie à la fluorescéine.

Tableau 15-VI
Toxicité des drogues anticancéreuses en fonction du site anatomique.

| Site | Effets secondaires | Drogue |
|-------------------------------|--------------------------------|--|
| Orbite | Shunt artérioveineux | Nitrosurées |
| | Syndrome du sinus caverneux | Cisplatine |
| | Cédème | 5-FU, méthotrexate |
| | Exophtalmie | Corticoïdes |
| | Douleur | Nitrosurées, 5-FU |
| Paupières et annexes | Ectropion cicatriciel | 5-FU |
| | Ankyloblépharon | 5-FU |
| | Hyperpigmentation | 5-FU, busulfan |
| | Fibrose des points lacrymaux | 5-FU |
| | Kératoconjonctivite sèche | Cyclophosphamide |
| Conjonctive | Conjonctivite | Doxorubicin, 5-FU, méthotrexate, nitrosurées |
| Cornée | Kératopathie | Tamoxifène, nitrosurées |
| | Kératites | Chlorambucil, 5-FU |
| Uvée | Uvéites | BCG, busulfan |
| Angle irido-cornéen | Hypertonie | Corticoïdes, nitrosurées |
| Cristallin | Cataracte | Busulfan, corticoïdes, méthotrexate, nafoxidine |
| Rétine | Rétinopathie toxique | Chlorambucil, cisplatine, nitrosurées, procarbazine, tamoxifène, mitotane |
| Vitré | Opacification | Nitrosurées |
| Nerf optique | Neuropathie optique | Cisplatine, 5-FU, interféron, méthotrexate, vincristine, nitrosurées, mitotane, fludarabine, <i>Laetrile</i> |
| Nerfs crâniens III, IV, V, VI | Ptosis, parésies | Chlorambucil, 5-FU, vincristine, fludarabine, procarbazine, <i>Laetrile</i> |
| Système nerveux central | Cécité corticale | Cisplatine, fludarabine, vincristine |
| | Ophthalmoplégie internucléaire | Nitrosurées |
| | Blépharospasme | 5-FU |

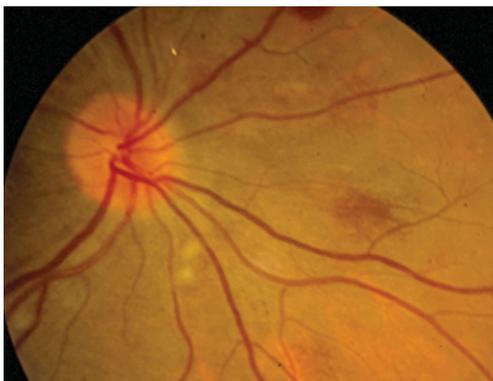


Fig. 15-19 – Exsudats cotonneux péripapillaires et hémorragies superficielles chez un patient sous traitement à interféron. La plainte initiale était une vision trouble, mais la situation n'était pas assez sévère pour nécessiter l'arrêt immédiat du traitement. Le patient a pu compléter le traitement sans autre complication.

COMPLICATIONS OCULAIRES DES TRAITEMENTS DES LEUCÉMIES

L'atteinte oculaire peut être la conséquence directe d'effets secondaires liés aux traitements anticancéreux ou secondaires à l'immunosuppression (voire l'aplasie médullaire) induite (tableau 15-VI).

CONCLUSION

L'atteinte oculaire dans les leucémies peut correspondre à une infiltration directe des structures du globe par les cellules malignes (rétinite leucémique) ou à une conséquence des complications de l'atteinte générale (anémie, hyperviscosité sanguine...). Si l'atteinte du segment antérieur est rare, la rétinite leucémique reste caractéristique et doit être reconnue.

La rétinite leucémique reste l'atteinte la plus fréquente : elle s'accompagne de nodules cotonneux et d'hémorragies rétiniennes à



Fig. 15-20 – **Choriorétinite toxoplasmique dans l'arcade temporale supérieure d'un patient de 39 ans souffrant d'une leucémie chronique lymphoblastique.** Le patient a reçu le traitement approprié et la lésion a disparu sans autre complication.

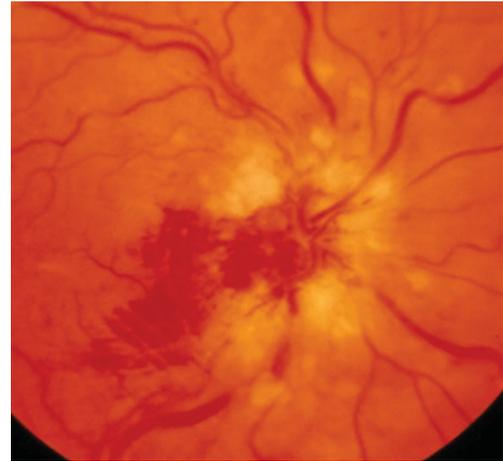


Fig. 15-21 – **Papillite à CMV.** Suite à une baisse brutale de l'acuité visuelle de l'œil droit chez un patient de 51 ans avec une leucémie chronique myéloblastique.

centre blanc typiques. En cas de syndrome d'hyperviscosité, on pourra également observer une tortuosité et une dilatation vasculaires, parfois associées à un engainement de la paroi des vaisseaux du fond d'œil.

L'infiltration choroïdienne, fréquemment quiescente et méconnue, peut engendrer des modifications atrophiques et/ou hyperplasiques de l'épithélium pigmentaire, ainsi que l'apparition de décollements séreux rétinien du pôle postérieur posant des problèmes de diagnostic différentiel.

L'atteinte du nerf optique se manifestera en général sous la forme d'un œdème papillaire en rapport avec la colonisation massive de

la papille par les cellules leucémiques. Elle est plus fréquente dans les leucémies aiguës.

Enfin, le sarcome granulocytique ou chlorome est une forme de leucémie localisée à l'orbite, touchant l'enfant, et dont le pronostic reste sombre.

On ne méconnaîtra pas non plus les atteintes oculaires aspécifiques liées aux infections opportunistes et aux effets secondaires des différentes chimiothérapies utilisées dans ces pathologies.

La collaboration essentielle entre ophtalmologiste et hématologue permettra d'en faire le diagnostic parfois difficile et d'adapter rapidement le traitement adéquat.

À RETENIR

- ✓ La rétinite leucémique s'accompagne d'une part de nodules cotonneux et d'hémorragies à centre blanc et, d'autre part, de signes d'un syndrome d'hyperviscosité, se manifestant par des tortuosités et dilatations vasculaires, parfois associées à un engainement de la paroi des vaisseaux et à des signes exsudatifs rétinien.
- ✓ L'infiltration choroïdienne est fréquente, indépendamment du type de leucémie, entraînant des modifications atrophiques ou hyperplasiques de l'épithélium pigmentaire et l'apparition de décollements rétinien séreux du pôle postérieur.
- ✓ L'infiltration du nerf optique ou de la papille, plus fréquente lors des leucémies aiguës, se présente le plus souvent sous la forme d'un œdème papillaire, conséquence de l'infiltration massive de la papille par des cellules leucémiques et/ou de l'hypertension intracrânienne lors d'atteinte du système nerveux central ou d'infiltration du nerf optique.
- ✓ Des atteintes oculaires dues à des infections opportunistes, à des effets secondaires liés aux traitements antimétaboliques ou immunosuppresseurs sont également observées.

HÉMOGLOBINOPATHIES

J. M. Katsimpris, I. K. Petropoulos, C. J. Pournaras

Le terme d'hémoglobinopathies regroupe un ensemble de maladies systémiques résultant d'erreurs génétiques spécifiques et entraînant des altérations de la production et/ou de la structure des chaînes de globine.

Parmi ces maladies, les thalassémies sont caractérisées par l'absence ou la synthèse diminuée d'une chaîne de globine (Cao, 1994 ; Weatherall, 1994 ; Beutler, 1995). Les drépanocytoses résultent d'une erreur génétique dans la synthèse de la chaîne β , ce qui

est source d'une structure et d'une fonction anormales de la molécule d'hémoglobine (Beutler, 1995).

ÉPIDÉMIOLOGIE ET PATHOGENÈSE

La molécule responsable du transport d'oxygène aux tissus est le complexe, ou tétramère, d'hémoglobine (fig. 15-22). Pour tous les types d'hémoglobine, la structure est similaire : quatre chaînes de globine identiques deux à deux sont associées dans le tétramère et liées fortement chacune à un noyau d'hème. L'ion ferrique du centre du noyau d'hème est le site responsable de la fixation et du transport d'oxygène (fig. 15-23).

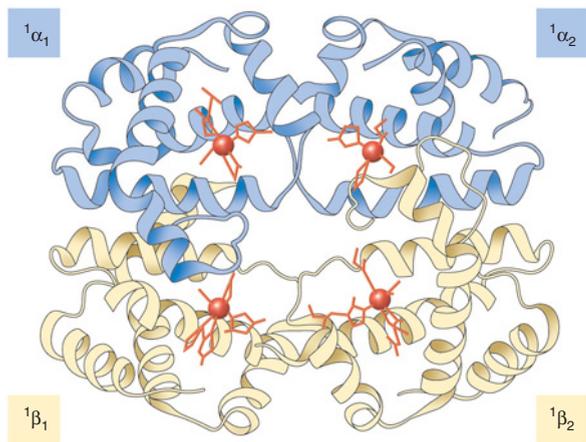


Fig. 15-22 – **Structure du tétramère d'hémoglobine.** Chez l'homme, le tétramère d'hémoglobine est un assemblage de quatre sous-unités protéiques qui sont formées chacune d'une chaîne peptidique bien attachée sur un groupement non peptidique d'hème. Chaque chaîne peptidique s'arrange dans une structure de plis composés de plusieurs hélices α . Cet arrangement en plis forme une poche dans laquelle s'attache fortement le groupement d'hème.

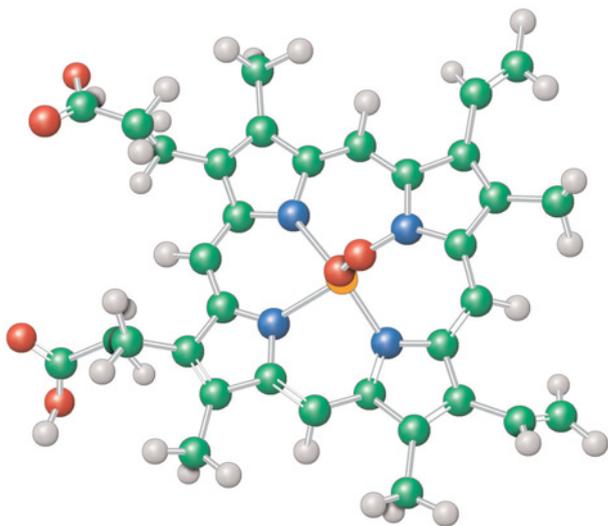


Fig. 15-23 – **L'hème.** Le groupement hème (ou ferroporphyrine) est constitué d'un ion ferrique situé au centre d'un anneau hétérocyclique de porphyrine. L'ion ferrique, qui constitue le site de fixation pour l'oxygène, se lie à quatre atomes d'azote se trouvant en un seul niveau dans le centre de cet anneau. L'ion ferrique se lie également à la globine par l'anneau d'imidazole du résidu F8 de l'histidine, en un niveau inférieur à celui de l'anneau de porphyrine. Une sixième position de l'ion ferrique peut lier l'oxygène de manière réversible, complétant ainsi un groupe octaédrique avec six ligands.

Chaque molécule d'hémoglobine est caractérisée par le type de ses chaînes peptidiques. Dans les hématies normales, les chaînes de globine α sont toujours présentes dans les hémoglobines adultes ou embryogéniques. L'autre paire de chaînes définit donc le type spécifique de chaque hémoglobine ($\alpha_2\gamma_2$). Ainsi, pour la chaîne β , on obtient l'hémoglobine HbA ($\alpha_2\beta_2$) ; pour la chaîne δ , l'HbA₂ ($\alpha_2\delta_2$) ; pour la chaîne γ , l'hémoglobine fœtale ou HbF ($\alpha_2\gamma_2$). Chez l'adulte normal, l'hémoglobine HbA, composée de deux chaînes α identiques et de deux chaînes β identi-

ques, représente 97 % de l'hémoglobine totale (Thein, 1992 ; Weatherall, 1994). Parmi les autres types d'hémoglobine existant dans les hématies de l'adulte normal, l'HbA₂ représente 1,5 à 3 %, et l'HbF un pourcentage inférieur à 1 % (Thein, 1992 ; Weatherall, 1994).

Pendant la période embryonnaire, différents types de chaînes de globine sont synthétisés, correspondant à différents types d'hémoglobine, pour satisfaire les besoins particuliers en oxygène du fœtus. Ces types embryogéniques d'hémoglobine disparaissent tôt après la naissance (Thein, 1992 ; Cao, 1994 ; Weatherall, 1994).

Thalassémies

Les thalassémies, ou syndromes thalassémiques, comprennent un groupe d'anomalies héréditaires de l'hémoglobine caractérisées par l'absence ou la synthèse diminuée d'un type de chaîne de globine dans la molécule d'hémoglobine (Thein, 1992 ; Weatherall, 1994). Les altérations de synthèse de la chaîne α entraînent les alpha-thalassémies, et celles de la chaîne β les bêta-thalassémies. Ces deux formes se classifient comme majeures lorsque la production de la chaîne α ou β est complètement déficiente, ou mineures lorsque le taux de synthèse de la chaîne α ou β est compromis.

Les thalassémies, rencontrées jusqu'à présent surtout en Afrique, dans le bassin méditerranéen, dans le Moyen-Orient, en Inde et dans le sud-est asiatique, sont actuellement beaucoup plus dispersées dans le monde du fait des migrations de populations. Les alpha-thalassémies sont plus fréquentes ; les bêta-thalassémies se caractérisent par un parcours plus sévère (Thein, 1992 ; Weatherall, 1994 ; Beutler, 1995).

Les gènes des chaînes de globine ne sont pas dispersés au sein du génome mais sont répartis en deux groupes (*clusters*). Un groupe de gènes (contenant les deux gènes codant les chaînes de globine α) est situé à l'extrémité du bras court du chromosome 16, tandis qu'un autre (contenant le gène codant les chaînes β) s'étend sur 80 kb du bras court du chromosome 11 (11p15.15) (fig. 15-24) (Collins et Weissman, 1984 ; Weatherall, 1994).

Une électrophorèse de l'hémoglobine permet de faire le diagnostic d'une bêta-thalassémie ; la présence de l'hémoglobine A₂

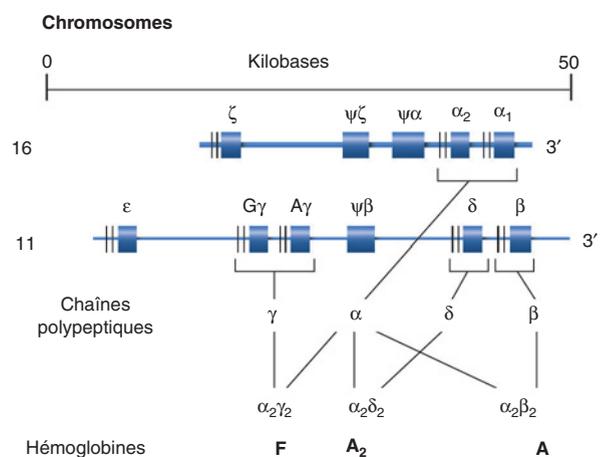


Fig. 15-24 – **Les gènes codant les chaînes de globine α et β réunis en groupes.** Le groupe génique pour les chaînes α se trouve à l'extrémité du bras court du chromosome 16, tandis que celui pour les chaînes β est situé sur le bras court du chromosome 11 (11p15.15). Dans ces deux groupes, les gènes sont rangés dans l'ordre de leur expression durant le développement (5'- ζ - α_2 - α_1 -3' et 5'- ϵ -G γ -A γ - δ - β -3', respectivement).

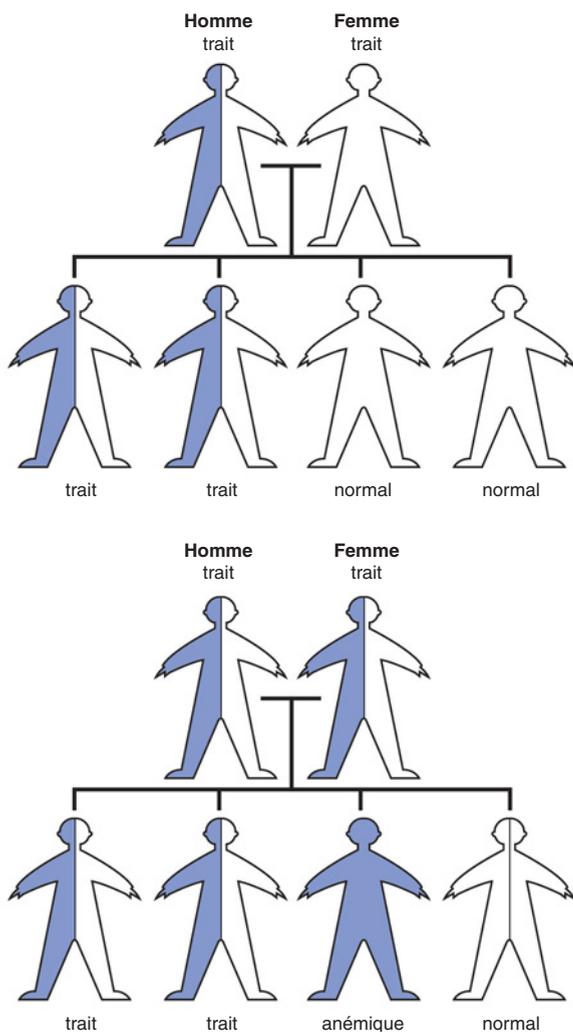


Fig. 15-25 – Schématisation du mode de transmission héréditaire de la drépanocytose.

est recherchée. Si l'électrophorèse n'est pas concluante, des études des complexes ferriques doivent être réalisées. En présence d'une anémie hypochrome et microcytaire, si les études des complexes ferriques ainsi que l'hémogramme et l'électrophorèse sont normaux, ceci suggère une alpha-thalassémie. Lorsque des doutes persistent, des tests par sondes d'ADN ou autres techniques de biologie moléculaire peuvent être utilisés afin de confirmer le diagnostic (Thein, 1992 ; Cao, 1994 ; Weatherall, 1994 ; Beutler, 1995).

Les thalassémies mineures sont généralement bien tolérées et compatibles avec une longue vie, normale, asymptomatique. Elles ne nécessitent pas de thérapie (Weatherall, 1994).

Drépanocytoses

La drépanocytose homozygote classique (SS) survient lorsque chacun de deux parents, portant le trait drépanocytaire (AS), transmet au descendant sa seule chaîne mutée et anormale S (Beutler, 1995) (fig. 15-25). En revanche, si l'un des parents transmet l'hémoglobine S et l'autre l'hémoglobine C, une forme double hétérozygote est créée, dénommée drépanocytose SC (Beutler, 1995). Des mutations thalassémiques peuvent coexister et produire des doubles hétérozygotes, comme ceux avec la maladie de S-Thal

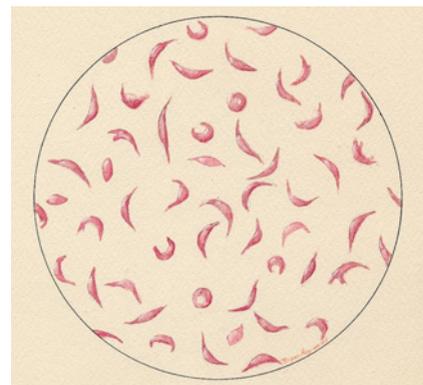


Fig. 15-26 – Drépanocytes (hématies en forme de faucille) sous microscope photonique.

(thalasso-drépanocytose). La drépanocytose est localisée essentiellement, mais non exclusivement, chez les Noirs. Aux États-Unis, la prévalence du trait drépanocytaire (AS) est estimée entre 5 et 10 %, et celle de la forme AC jusqu'à 5 % (Beutler, 1995). Les homozygotes (SS, d'une prévalence d'environ 0,4 %) et les doubles hétérozygotes, comme ceux avec la forme SC (0,1-0,3 %) ou S-Thal (0,5-1,0 %), sont moins fréquents par rapport à ceux qui possèdent au moins une globine A normale (Beutler, 1995). La drépanocytose est également rencontrée en Amérique du Sud, en Europe, en Afrique et en Asie.

L'hémoglobine drépanocytaire peut être distinguée de l'hémoglobine normale par électrophorèse (Pauling et al., 1949). Les chaînes de globine α contiennent 141 acides aminés, celles de globine β 146 acides aminés (Collins et Weissman, 1984 ; Beutler, 1995). Les chaînes α sont les mêmes dans les hémoglobines A, S et C. La substitution d'un seul acide aminé en position 6 des chaînes β conduit à un assez grand nombre d'anomalies de l'hémoglobine. L'hémoglobine normale (HbA) a du glutamate en position 6, tandis que dans les hémoglobines S et C, celui-ci est respectivement remplacé par la valine et la lysine (Beutler, 1995). Ces substitutions d'acides aminés entraînent des changements de la solubilité et de la mobilité électrophorétique des hémoglobines S et C. Ces altérations moléculaires ont comme résultat une falciformation des globules rouges (ils prennent une forme de croissant ou de faucille) et rendent ces cellules moins pliables et plus capables d'entraîner des occlusions des petits vaisseaux sanguins, ce qui est à l'origine de diverses manifestations cliniques (fig. 16-26). Un cercle vicieux d'ischémie, de falciformation des hématies, d'hypoxie tissulaire et de nécrose se crée. La drépanocytose SS entraîne les manifestations systémiques les plus sévères, mais ce sont les drépanocytoses SC et S-Thal qui présentent les manifestations oculaires les plus graves ; la raison en demeure inconnue.

MANIFESTATIONS SYSTÉMIQUES

Alpha-thalassémies

– Délétion ou mutation de tous les quatre allèles α^1 : Cette condition est incompatible avec une vie extra-utérine (Weatherall, 1994).

– Délétion ou mutation de trois parmi les quatre allèles α : Cette anomalie (hémoglobinosose H) est une hémoglobinopathie non sta-

1. Sur chacun des deux chromosomes 16, il existe deux gènes α (α_1 et α_2), d'où l'existence de quatre allèles codant les chaînes α .

ble. Les patients présentent une anémie microcytaire et hypochrome avec splénomégalie marquée (Weatherall, 1994).

– Délétion ou mutation de deux parmi les quatre allèles α : Cette condition est dénommée alpha-thalassémie hétérozygote (ou trait d'alpha-thalassémie) et elle est caractérisée par une faible anémie et par une microcytose et hypochromie modérée (Weatherall, 1994).

– Délétion ou mutation d'un parmi les quatre allèles α : Ces patients ont été désignés comme des porteurs silencieux (Collins et Weissman, 1984 ; Weatherall, 1994).

Bêta-thalassémies

Bêta-thalassémie majeure (anémie de Cooley)

Une anémie sévère est généralement présente, associée à des déformations osseuses du crâne (« turricéphalie »), du visage (aspect de trisomie 21) et des os longs, et souvent à des troubles de la croissance. L'hépatosplénomégalie peut être massive. Chez les patients non traités, cette maladie peut aboutir à la mort durant la deuxième décennie (Thein, 1992 ; Weatherall, 1994).

Bêta-thalassémie mineure (trait de bêta-thalassémie)

La bêta-thalassémie mineure se présente comme une faible anémie avec une microcytose marquée. Les patients portant ce trait se plaignent parfois d'asthénie et de fatigue (Thein, 1992 ; Weatherall, 1994).

Drépanocytose

Les patients avec une drépanocytose manifestent les symptômes et les signes d'une anémie chronique (Beutler, 1995).

Des symptômes et des signes qui découlent d'anomalies rhéologiques sont également fréquents. Ils incluent des ulcérations des membres inférieurs, un priapisme, des épisodes récurrents d'infarctus pulmonaire, un syndrome thoracique aigu, une hypertension pulmonaire, un infarctus splénique, une ostéonécrose aseptique de la tête fémorale, une nécrose rénale avec hématurie, une insuffisance cardiaque, ainsi que la mort (Beutler, 1995). Des occlusions des vaisseaux rétinien peuvent entraîner des hémorragies, des fibroses, des décollements rétinien et la cécité (Nagpal *et al.*, 1977). Cette dernière peut occasionnellement survenir même chez des patients avec une drépanocytose hétérozygote (Beutler, 1995).

En dehors de ces manifestations chroniques, trois types d'épisodes aigus — ou « crises » — peuvent apparaître. L'épisode aigu de loin le plus fréquent est la crise douloureuse, ou vaso-occlusive. Les autres types incluent les crises de séquestration, qui sont limitées principalement aux enfants, et les crises hémolytiques, moins fréquentes (Beutler, 1995).

Les patients portant le trait drépanocytaire manifestent rarement des signes cliniques, et ceci sous conditions d'anoxie sévère.

Différents génotypes sont capables d'aboutir à une drépanocytose. La forme classique de la maladie peut être considérée comme l'état d'homozygotie pour l'hémoglobine S, c'est-à-dire hémoglobinopathie SS ou anémie drépanocytaire. Les manifestations cliniques de l'hémoglobinopathie SC et de la thalasso-drépanocytose (drépanocytose et bêta-thalassémie) sont très similaires.

Un certain nombre de facteurs influence le parcours de la drépanocytose et peut provoquer une précipitation de crises. Ces facteurs incluent une infection, une fièvre, une déshydratation, l'exposition à une pression diminuée d'oxygène. La survie, difficile à prévoir chez un individu, est corrélée à la fréquence des crises (Beutler, 1995).

DIAGNOSTIC

Alpha-thalassémies

Leur diagnostic est établi de manière fiable par la mesure du taux de synthèse de la chaîne de globine α par rapport à celui de la chaîne de globine β dans les réticulocytes isolés du sang périphérique. En outre, vu que la plupart des alpha-thalassémies résultent de délétions, une analyse moléculaire de l'ADN génomique (fractionné par les endonucléases) par la technique du *Southern blot* peut également s'avérer utile (Collins et Weissman, 1984 ; Weatherall, 1994).

Bêta-thalassémies

La mesure des taux de synthèse des chaînes de globines constitue une méthode définitive pour le diagnostic ; pourtant, elle est difficile à effectuer et donc peu disponible. Dans la bêta-thalassémie majeure, une concentration hautement élevée en hémoglobine foetale (HbF), représentant presque la totalité, est constatée (Collins et Weissman, 1984 ; Weatherall, 1994).

Drépanocytoses

La présence d'une hémoglobine drépanocytaire peut être établie en démontrant que les globules rouges assument leur morphologie caractéristique lorsque l'hémoglobine est désoxygénée, comme par exemple après traitement par un agent réducteur, tel que le métabisulfite de sodium. En outre, l'électrophorèse de l'hémoglobine identifie aisément la présence de l'hémoglobine S, peu mobile. La quantification des différentes hémoglobines par électrophorèse apporte des informations complémentaires concernant le génotype du patient (Collins et Weissman, 1984 ; Beutler, 1995).

MANIFESTATIONS OCULAIRES

Thalassémies

Les patients souffrant de syndromes thalassémiques peuvent présenter un grand nombre de manifestations oculaires. Celles-ci incluent des stries angioïdes (Gibson *et al.*, 1983 ; Aessopos *et al.*, 1989), une cataracte (Bloomfield *et al.*, 1978), des altérations diffuses de l'épithélium pigmentaire, une neuropathie optique (Borgna-Pignatti *et al.*, 1984 ; Rubinstein *et al.*, 1985), des altérations campimétriques (scotomata) (Rubinstein *et al.*, 1985) et aussi un syndrome de compression orbitaire (Curran *et al.*, 1997).

Stries angioïdes

Décrites en premier par Doyle en 1889, les stries angioïdes constituent l'observation oculaire la plus fréquente dans les syndromes thalassémiques (fig. 15-27) (Doyle, 1889).

Elles sont rencontrées le plus souvent dans la forme homozygote (thalassémie majeure), chez 10 à 20 % des patients. La fréquence de cette complication augmente avec l'âge ; les stries angioïdes sont bien plus fréquentes après l'âge de vingt ans (Gibson *et al.*, 1983 ; Aessopos *et al.*, 1989).

Les stries angioïdes sont des lignes irrégulières, radiaires, curvilignes, souvent bilatérales, qui se prolongent et divergent depuis la zone péripapillaire vers toutes les directions (fig. 15-28). Le plus souvent, elles ne dépassent pas l'équateur et sont associées à des altérations choriorétiniennes péripapillaires. Leur couleur varie entre le rouge et le marron sombre, dépendant de la pigmentation du

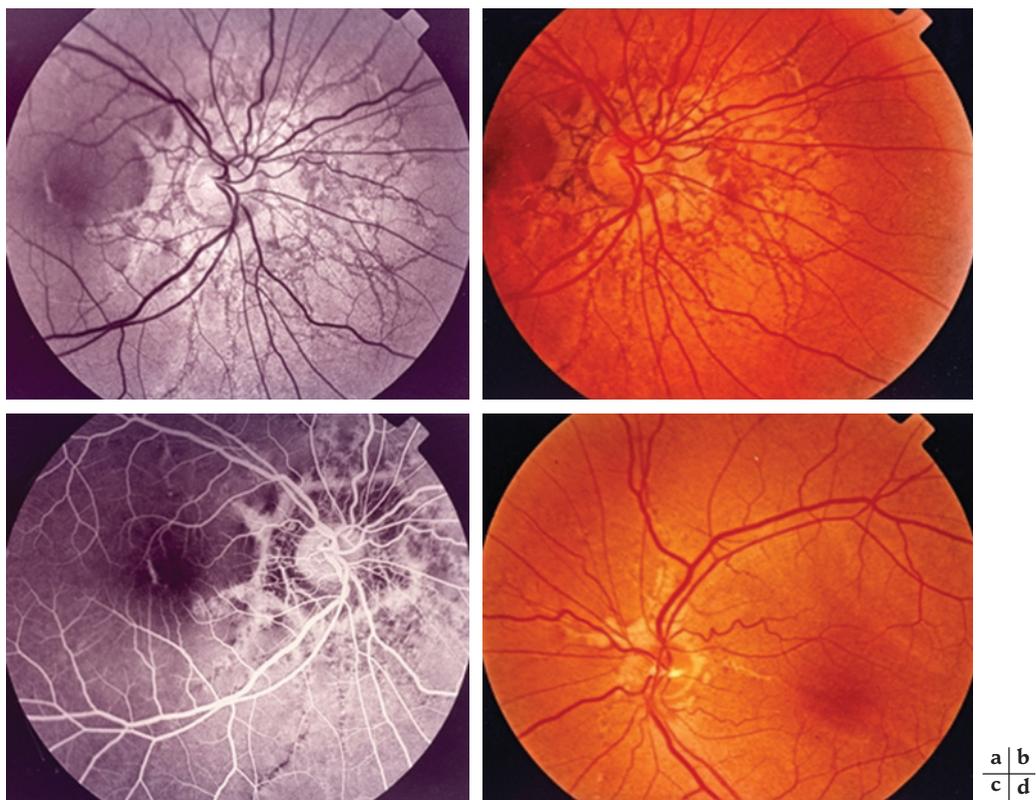


Fig. 15-27 – *Patiente de 45 ans avec bêta-thalassémie homozygote. a. Cliché anérythre de l'œil droit. En plus de la présence de stries angioides, on peut observer des altérations diffuses de l'épithélium pigmentaire (aspect en « peau d'orange ») ainsi qu'une rupture de la membrane de Bruch à proximité de la fovéa. b. Photographie couleur du fond de l'œil droit. c. Hyperfluorescence des stries angioides à l'angiographie à la fluorescéine. d. Photographie couleur du fond de l'œil gauche, présentant également des stries angioides.*



Fig. 15-28 – *Photographies couleur du fond d'œil de deux patients avec bêta-thalassémie. a. et b. Patient de 50 ans. c. et d. Patient de 56 ans. Différentes configurations de stries angioides sont visibles. Les deux patients avaient bénéficié d'une transfusion.*

fond d'œil (fig. 15-29). Les stries angioïdes doivent être différenciées d'une sclérose choroïdienne, des « lacquer cracks » de la myopie, d'une histoplasmose, d'une toxoplasmose, d'une vasculite rétinienne avec œdème papillaire, et d'une hémorragie post-traumatique.

Les stries angioïdes sont, le plus souvent, asymptomatiques, mais leur association à d'autres complications peut provoquer une baisse de vision. Une hémorragie sous-rétinienne peut apparaître suite à un traumatisme. Les causes principales de perte visuelle chez ces patients sont la formation d'une membrane néovasculaire choroïdienne, un décollement de l'épithélium pigmentaire et une dégénérescence maculaire (fig. 15-30). L'apparition d'altérations de type « peau d'orange » au fond d'œil a également été observée (fig. 15-31).

L'examen périodique du fond d'œil chez les patients thalassémiques s'impose, surtout chez les homozygotes, afin d'exclure des complications liées à l'apparition d'une membrane néovasculaire choroïdienne.

À l'angiographie à la fluorescéine, plusieurs auteurs ont observé une hyperfluorescence précoce des stries avec imprégnation tardive (Gibson *et al.*, 1983) (fig. 15-32). D'autres ont rapporté une hypo-fluorescence précoce des stries avec hyperfluorescence des bords de celles-ci, ainsi qu'une imprégnation tardive (Federman *et al.*, 1975). Dans certains cas, l'angiographie peut mettre en évidence des stries cliniquement non visibles (Kadri *et al.*, 1973) (fig. 15-33). Les altérations de type « peau d'orange » apparaissent hypofluorescentes (fig. 15-34), ce qui suggère des défauts localisés de la membrane de Bruch et des choriocapillaires (Federman *et al.*, 1975).

La pathophysiologie des stries angioïdes dans les hémoglobinopathies n'est pas claire. Les stries angioïdes sont généralement considérées comme une manifestation d'une maladie systémique coexistante,



Fig. 15-29 – Trois patients atteints d'une bêta-thalassémie majeure. Sur cette image composite, on peut comparer les trois différentes couleurs avec lesquelles se présentent les stries angioïdes en clinique. a. Gris. b. Marron. c. Rouge.

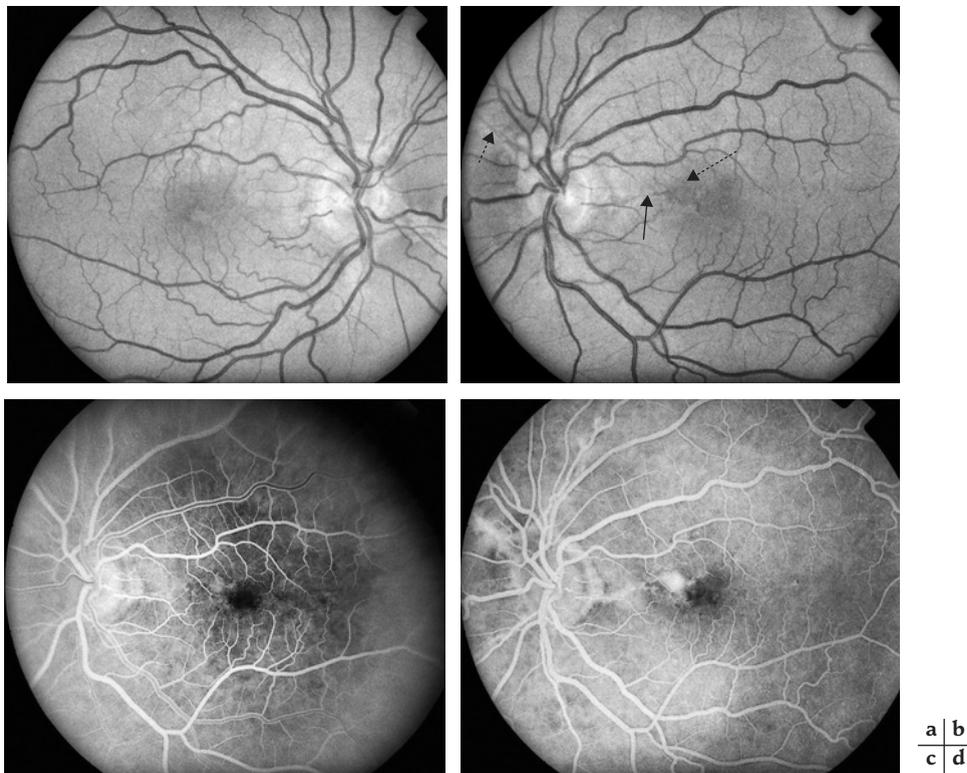


Fig. 15-30 – Homme de 49 ans avec bêta-thalassémie majeure. a. et b. Clichés anérythres. c. et d. Angiographie à la fluorescéine. Une baisse progressive de la vision de l'œil gauche associée à des métamorphopsies avait été relatée par le patient. Des stries angioïdes sont visibles sur le cliché anérythre de l'œil gauche (flèche pointillée en péripapillaire à 10 h). Une flèche continue montre une strie angioïde associée à une probable membrane néovasculaire choroïdienne (flèche pointillée). Cette membrane a été confirmée à l'angiographie à la fluorescéine.

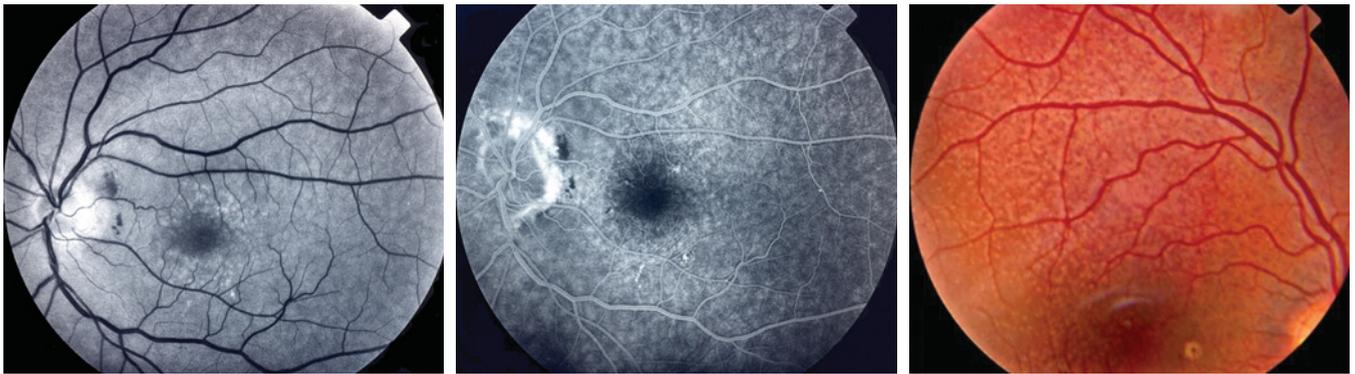


Fig. 15-31 – Patient avec **thalassémie**. **a.** Cliché anérythro de l'œil gauche. **b.** Angiographie à la fluorescéine de l'œil gauche. **c.** Photographie couleur du fond de l'œil droit du même patient. Un aspect en « peau d'orange » est observé dans les deux yeux. Une néovascularisation choroïdienne en péripapillaire ayant entraîné une hémorragie est également observée dans l'œil gauche.

a | b | c

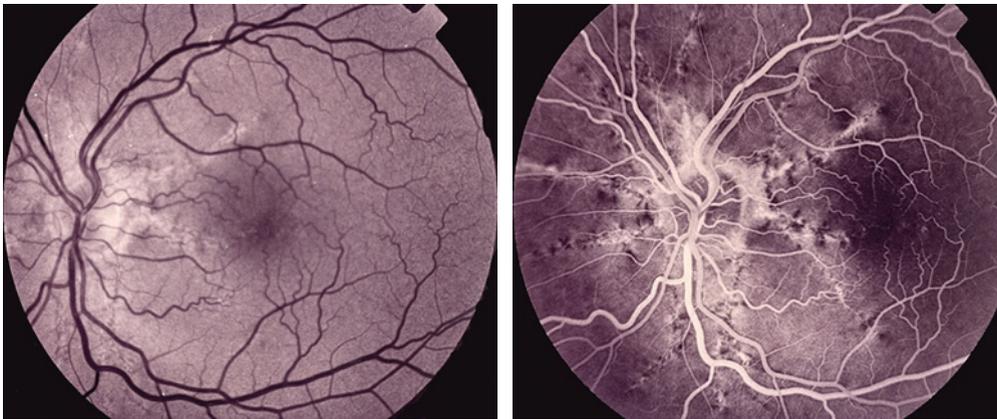


Fig. 15-32 – Stries angioïdes chez un patient avec **thalassémie intermédiaire**. **a.** Cliché anérythro. **b.** Angiographie à la fluorescéine. Hyperfluorescence par imprégnation des stries.

a | b

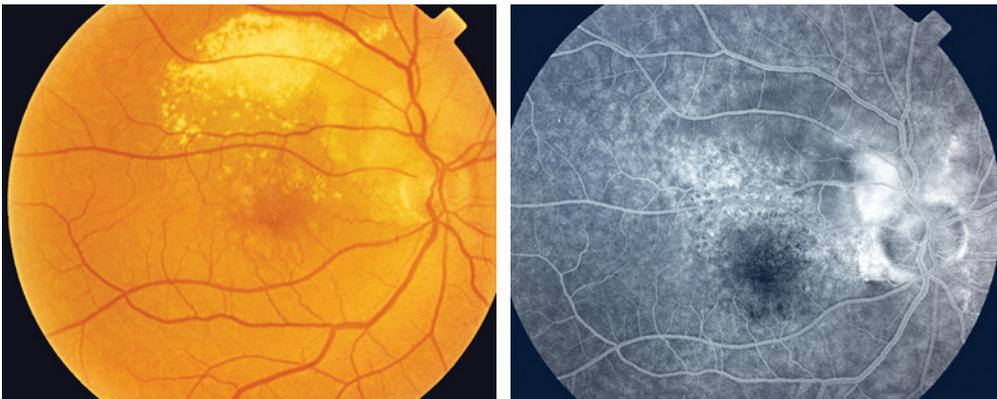


Fig. 15-33 – Cas d'un patient de 56 ans atteint de **thalassémie**. **a.** On observe un œdème rétinien dans la zone supérieure du pôle postérieur, le long de l'arcade temporelle supérieure. Des exsudats circinés sont visibles sur la zone de l'œdème, ainsi qu'un aspect en « peau d'orange » au pôle postérieur. **b.** Les stries angioïdes associées ne sont visualisées que sur les clichés à l'angiographie à la fluorescéine, sur les méridiens péripapillaires de 2 h et 5 h. Une membrane néovasculaire choroïdienne est également visible en péripapillaire à 10 h.

a | b

même si cette dernière ne peut être identifiée lors de la première observation des stries. Le pseudoxanthome élastique, le syndrome de Marfan, le syndrome d'Ehlers-Danlos et la maladie de Paget sont les maladies systémiques le plus souvent associées à des stries angioïdes.

D'autres observations soutiennent l'hypothèse qu'il existe une association entre les lésions du pseudoxanthome élastique dans les

tissus élastiques et la thalassémie. Parmi cent patients avec une thalassémie majeure ou intermédiaire, 16 % ont manifesté des signes cutanés d'un pseudoxanthome élastique et 20 % des stries angioïdes (Aessopos et al., 1992). Les lésions cutanées observées lors de pseudoxanthome élastique et bêta-thalassémie, montrent les mêmes altérations structurales au niveau du polymorphisme,

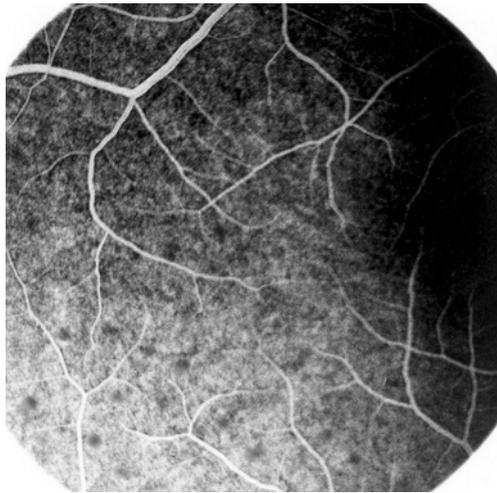


Fig. 15-34 – Altérations en « peau d'orange » produisant des zones d'hypo-fluorescence à l'angiographie à la fluorescéine. Ces zones pourraient représenter des défauts focaux de la membrane de Bruch et des choriocapillaires.

de la fragmentation et de la minéralisation des fibres élastiques. Cette dernière est caractérisée, pour les deux maladies, par l'expression de la vitronectine, de la sialoprotéine osseuse et de la phosphatase alcaline. Par ailleurs, dans les deux pathologies, des altérations identiques ont été observées au niveau des fibres de collagène (Baccarani-Contri *et al.*, 2001).

Ces observations indiquent que, dans ces deux maladies d'origine génétique différente, des lésions similaires du tissu conjonctif peuvent apparaître, provenant de l'interaction du défaut génétique avec divers facteurs environnementaux, corrélés avec l'âge des patients (Aessopos *et al.*, 1992).

Drépanocytoses

Les manifestations systémiques et oculaires des différentes drépanocytoses ne présentent pas forcément la même sévérité : si la drépanocytose SS entraîne les manifestations systémiques les plus sévères, ce sont les drépanocytoses SC et S-Thal qui présentent les complications oculaires les plus graves.

Le processus drépanocytaire peut aboutir à une vaso-occlusion et à des altérations secondaires des tissus dans toutes les structures vasculaires de l'œil, y compris la conjonctive (signe drépanocytaire de la conjonctive) (Paton, 1961), l'iris (atrophie irienne) (Galinos *et al.*, 1973), la choroïde (occlusion des vaisseaux ciliaires postérieurs) (Condon *et al.*, 1973), la papille (Goldbaum *et al.*, 1978) et la rétine. La constellation des anomalies rétinienne observées chez ces patients constitue la rétinopathie drépanocytaire (Welch et Goldberg, 1966 ; Goldberg, 1971a ; Condon et Serjeant, 1972).

Il convient de signaler également le risque accru d'un hyphéma traumatique ; une hypertrophie oculaire nécessitant une prise en charge rapide pouvant aller jusqu'au drainage chirurgical urgent peut survenir (Karim *et al.*, 2004).

Les altérations du segment postérieur observées en cas de drépanocytose peuvent être divisées en quatre catégories :

- altérations de la papille ;
- altérations de la macula ;
- altérations rétinienne non proliférantes ;
- altérations rétinienne proliférantes.

Altérations de la papille

Les occlusions vasculaires de la papille sont plus fréquentes chez les patients avec une hémoglobinopathie SS et peuvent être observées ophtalmoscopiquement comme des taches intravasculaires de couleur rouge sombre. Ces altérations constituent le signe drépanocytaire de la papille et représentent vraisemblablement des amas d'hématies désoxygénées dans les petits vaisseaux de la surface de la papille. Ces occlusions sont transitoires et n'entraînent pas de trouble visuel cliniquement détectable.

Altérations de la macula (maculopathie drépanocytaire)

Des occlusions aiguës des gros vaisseaux rétinien — occlusion de l'artère centrale de la rétine ou d'une de ses branches — ainsi que des occlusions artériolaires péri-papillaires ou maculaires ont été rapportées, tout en étant relativement rares (Kabakow *et al.*, 1955 ; Conrad et Penner, 1967 ; Knapp, 1972 ; Acacio et Goldberg, 1973) (fig. 15-35 et 15-36). Ces occlusions provoquent des infarctus rétinien aigus, résultant en une perte totale de la vision ou en scotomes centraux ou paracentraux.

Les occlusions vasculaires chroniques de la macula sont plus fréquentes. Elles surviennent, en moyenne, chez environ 30 % des patients présentant une drépanocytose (Stevens *et al.*, 1974 ; Jampol *et al.*, 1981). Ces occlusions sont plus difficiles à détecter cliniquement et impliquent des altérations dans l'architecture normale de l'arbre vasculaire fin de la macula, de la région péri-maculaire et de la région du raphé horizontal se situant en temporal de la macula. Les occlusions vasculaires chroniques de la macula se caractérisent par un parcours insidieux et évolutif. Une ophtalmoscopie directe détaillée, un examen par verre de contact et, surtout, une angiographie à la fluorescéine sont nécessaires afin de pouvoir détecter ces altérations du pôle postérieur, qui pourraient être à l'origine d'une baisse de vision non expliquée ou d'une amblyopie chez de jeunes patients avec une drépanocytose.

Altérations rétinienne non proliférantes

Les altérations rétinienne non proliférantes incluent une tortuosité veineuse, des stries angioïdes, des hémorragies rouge orangé (« taches saumon »), un schisis, des mottes pigmentaires et des taches iridescentes.



Fig. 15-35 – Œdème maculaire ischémique dans l'œil droit d'un homme de 37 ans avec drépanocytose.

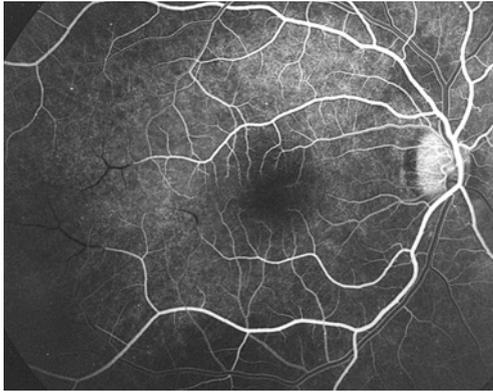


Fig. 15-36 – Angiographie à la fluorescéine du patient de la figure 15-35, mettant en évidence une occlusion complète d'un grand nombre d'artérioles pérимaculaires. Une zone d'ischémie est également observée dans la périphérie rétinienne temporale inférieure.

Comme dans les cas de bêta-thalassémie, les stries angioïdes sont associées au pseudoxanthome élastique. La possibilité d'une incidence élevée de cette altération diffuse du tissu connectif chez les patients drépanocytaires a été évoquée par l'observation d'un pseudoxanthome élastique chez au moins sept adultes avec une drépanocytose (Lippman et al., 1985).

Les « taches saumon » sont des hémorragies prérétiniennes ou intrarétiniennes superficielles, apparaissant le plus souvent en

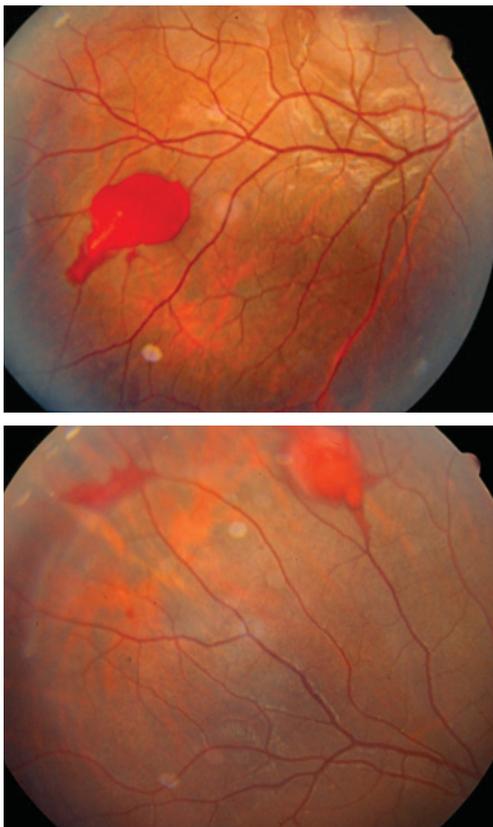


Fig. 15-37 – Photographie couleur de la périphérie rétinienne de l'œil droit chez un homme de 45 ans avec drépanocytose. Les taches saumon sont des hémorragies prérétiniennes ou intrarétiniennes superficielles qui apparaissent surtout en moyenne périphérie rétinienne, à proximité d'une artériole. Ces hémorragies sont rondes ou ovales, initialement de couleur rouge clair (a) et progressivement de couleur rouge orangé (b).

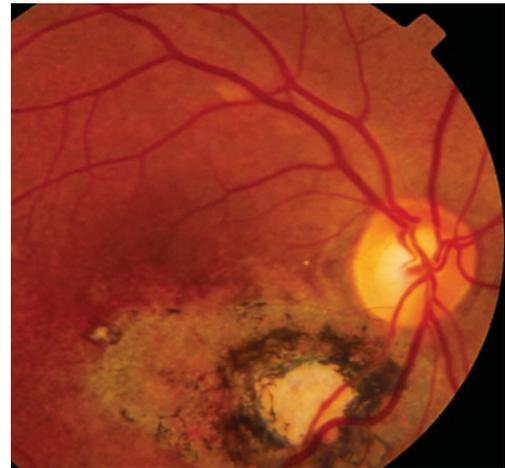


Fig. 15-38 – Photographie du fond de l'œil droit chez un patient avec drépanocytose. Les mottes pigmentaires (cicatrices choroïdaires noires, rondes ou ovales) sont caractéristiquement localisées dans le fundus équatorial, mais leur localisation est parfois plus centrale, comme dans cette photographie. Un aspect en « peau d'orange » du pôle postérieur est également visible.

moyenne périphérie rétinienne, à proximité d'une artériole (Gagliano et Goldberg, 1989). Elles sont rondes ou ovales, initialement de couleur rouge clair (fig. 15-37) mais, au cours de quelques jours, elles prennent une couleur rouge orangé, ce qui justifie leur nom.

Des cicatrices choroïdaires noires, rondes ou ovales, mesurant entre 0,5 et 2 diamètres papillaires et se localisant caractéristiquement dans la rétine équatoriale, correspondent aux mottes pigmentaires (Asdourian et al., 1975) (fig. 15-38). Elles ont souvent des bords stellaires ou en forme de spicules, dus à l'accumulation de pigment en périvasculaire. Elles sont parfois associées à des taches iridescentes.

Des zones blanchâtres de la rétine périphérique, rappelant le signe « blanc sans pression » rencontré dans la population générale, peuvent également être observées dans la drépanocytose (Condon et Serjeant, 1975).

Altérations rétinienne proliférantes

La rétinopathie drépanocytaire proliférante (RDP) est la complication oculaire la plus redoutable de la drépanocytose. Bien qu'une néovascularisation papillaire ou maculaire ait été rapportée (Ober et Michels, 1978 ; Frank et Cronin, 1979), la RDP est largement une pathologie de la périphérie rétinienne (Goldberg, 1977). La RDP est plus fréquente chez les patients avec une drépanocytose double hétérozygote (SC ou S-Thal) que chez les patients avec une drépanocytose homozygote (SS).

Le développement de la RDP suit une évolution par étapes. Sur la base d'études cliniques longitudinales, le développement de la RDP a été classifié en cinq stades (Goldberg, 1971a) :

- stade I : occlusions artériolaires périphériques ;
- stade II : anastomoses artérioveineuses ;
- stade III : néovascularisation rétinienne ;
- stade IV : hémorragie intravitréenne ;
- stade V : décollement de la rétine.

Stade I – Occlusions artériolaires périphériques

Les artérioles occluses peuvent être observées comme des lignes rouge foncé, qui se transforment éventuellement en vaisseaux blancs « en fil d'argent ». L'angiographie à la fluorescéine montre clairement les vaisseaux occlus ainsi que les zones non perfusées et le lit capillaire anormal qui les entourent (fig. 15-39).

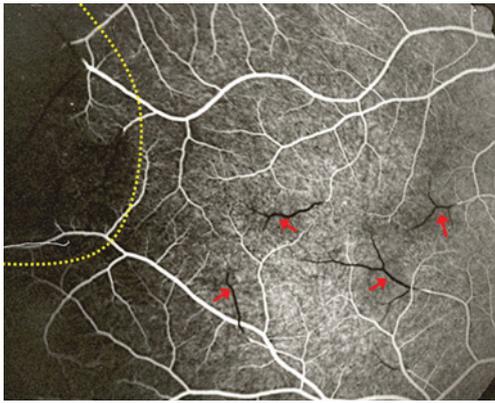


Fig. 15-39 – Examen détaillé du fundus périphérique rétinien à l'angiographie à la fluorescéine chez un patient avec rétinopathie drépanocytaire. De multiples occlusions artériolaires sont observées et le lit capillaire, dépendant de ces artérioles, ne se remplit pas correctement, entraînant l'apparition de zones non perfusées localisées plus antérieurement. L'angiographie à la fluorescéine montre clairement les artérioles occluses (flèches rouges) et le lit capillaire anormal non perfusé qui les entoure (ligne jaune pointillée).

Stade II – Anastomoses artérioveineuses

Comme le sang est dévié depuis les artérioles occluses vers les veinules les plus proches, des anastomoses artérioveineuses se forment. Dans les zones rétinienne plus périphériques par rapport à ces anastomoses, la perfusion est absente. À l'angiographie à la fluorescéine, on n'observe pas de diffusion du produit de contraste à partir de ces anastomoses, qui bien que néoformés, sont des vaisseaux matures. La dilatation est la conséquence du flux de drainage augmenté (fig. 15-40).

Stade III – Néovascularisation rétinienne

À l'interface entre rétine perfusée et rétine ischémique, des néovaisseaux apparaissent à partir des anastomoses artérioveineuses et prolifèrent dans la rétine ischémique pré-équatoriale (fig. 15-40). Avec le temps, ces boucles néovasculaires augmentent de taille et

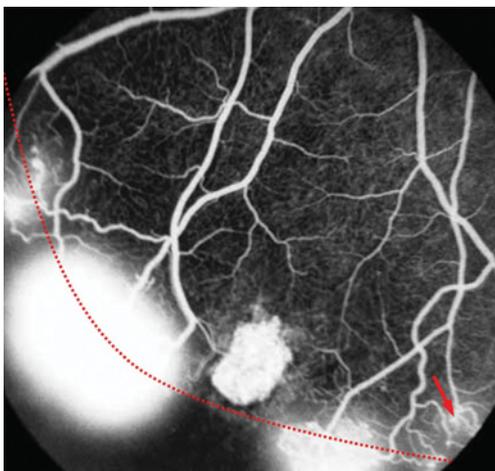


Fig. 15-40 – Néovascularisation rétinienne périphérique inféro-temporale chez un patient avec drépanocytose. Des néovaisseaux « sea fan » sont visibles à l'interface entre rétine perfusée et rétine ischémique (ligne rouge pointillée). La flèche rouge montre une anastomose artérioveineuse sans diffusion du produit de contraste.

assument un aspect caractéristique en « éventail », rappelant l'invertébré marin *Gorgonia flabellum*, d'où leur nom de néovascularisation en « éventail de mer » ou « sea fan » (Welch et Goldberg, 1966). L'angiographie à la fluorescéine montre une diffusion de la fluorescéine à partir de ces néovaisseaux, et le nuage de fluorescéine s'accroît devant les néovaisseaux et dans la cavité vitréenne (fig. 15-40). Progressivement, les néovaisseaux « sea fan » augmentent en nombre et en taille et s'accompagnent d'une gaine blanchâtre de tissu fibrogliol.

Stade IV – Hémorragie intravitréenne

Lors d'une RDP, les néovaisseaux périphériques peuvent saigner suite à différentes causes.

Stade V – Décollement de la rétine

Des bandes fibrotiques vitréennes et des membranes épitréiniennes peuvent provoquer des hémorragies intravitréennes et/ou exercer des tractions sur la rétine des « sea fan » et la rétine adjacente, ayant pour résultat un décollement rétinien tractionnel, ou rétinoshisis tractionnel. Les décollements tractionnels localisés peuvent rester stationnaires et asymptomatiques ou progresser postérieurement. Des tractions exercées sur la rétine périphérique peuvent également induire des déchirures rétinienne, qui entraînent par la suite des décollements de rétine rhégmotogènes.

La RDP évolue rapidement chez certains patients, avec augmentation massive des zones « sea fan » en nombre et en taille. Cependant, chez la majorité des patients, la RDP présente une évolution lente et une perte visuelle sévère est relativement rare.

TRAITEMENT

Rétinopathie thalassémique

Jusqu'à présent, il n'existe pas de traitement spécifique contre les stries angioïdes. Néanmoins, la connaissance des complications potentielles permet aux cliniciens d'entreprendre les précautions nécessaires. Une priorité est donnée à la réduction du risque de saignement. Des médicaments tels que les inhibiteurs plaquettaires, souvent indiqués lors des thalassémies et des drépanocytoses, doivent être prescrits avec précaution (Aessopos et al., 2001). Il est également nécessaire de conseiller aux patients d'éviter les activités qui prédisposent à des hémorragies, y compris les exercices de musculation, le football, la lutte, l'haltérophilie et les traumatismes de la tête.

Une surveillance rapprochée avec funduscopie et angiographie est nécessaire chez les patients avec des stries angioïdes. Une photothérapie dynamique, ou photocoagulation au laser, peut être considérée lorsqu'une néovascularisation choroïdienne s'installe, dans le but de prévenir les hémorragies intra-oculaires et la perte visuelle (Moriarty et al., 1987 ; Gelisken et al., 1988 ; Spaide, 1999).

Rétinopathie drépanocytaire proliférante

L'objectif du traitement de la RDP est d'éliminer la néovascularisation et donc également ses complications. La thérapie doit s'orienter vers l'inhibition de la prolifération du front néovasculaire.

Des modalités thérapeutiques utilisées pour traiter la néovascularisation périphérique incluent la diathermie, la cryothérapie et la photocoagulation au laser xénon ou argon (Goldberg, 1971b ; Goldberg et Acacio, 1973 ; Condon et Serjeant, 1974 ; Lee et al., 1975 ; Hanscom, 1982 ; Rednam et al., 1982 ; Jampol et al., 1983).

La photocoagulation est la modalité le plus souvent utilisée pour traiter la néovascularisation périphérique dans la drépanocytose. L'application de la photocoagulation est dirigée vers les territoires ischémiques et les régions ischémiques aux alentours des boucles néovasculaires.

Malgré ces thérapies, un certain nombre de patients avec une RDP vont continuer à subir des hémorragies intravitréennes et des décollements de la rétine. Un cerclage scléral et/ou une vitrectomie sont recommandés pour traiter ces complications (Goldbaum

et al., 1976 ; Jampol et al., 1982). Pourtant, de multiples problèmes postopératoires peuvent survenir. Les complications oculaires incluent une ischémie du segment antérieur (Ryan et Goldberg, 1971) et des hémorragies peropératoires avec glaucome secondaire. Les complications systémiques incluent un embolisme, ou thrombose, pulmonaire ou cérébral. Les patients nécessitant une chirurgie vitréorétinienne doivent être évalués en collaboration avec des internistes expérimentés dans le but de diminuer les risques de ces complications systémiques.

À RETENIR

- ✓ Les thalassémies peuvent présenter un grand nombre de manifestations oculaires. Celles-ci incluent des stries angioïdes, qui constituent l'observation oculaire la plus fréquente, des altérations diffuses de l'épithélium pigmentaire et une neuropathie optique.
- ✓ Les manifestations systémiques et oculaires des différentes drépanocytoses ne présentent pas forcément la même sévérité : ce sont les drépanocytoses SC et S-Thal qui comportent les complications oculaires les plus graves.
- ✓ Les altérations rétinienne non proliférantes des drépanocytoses incluent une tortuosité veineuse, des stries angioïdes, des hémorragies rouge orangé (« taches saumon »), un schisis et des mottes pigmentaires.
- ✓ Le processus drépanocytaire peut aboutir à une vaso-occlusion dans toutes les structures vasculaires de l'œil, y compris la conjonctive, l'iris, la choroïde, la papille et la rétine.
- ✓ Des occlusions aiguës artériolaires péripapillaires, maculaires ou périphériques associées à l'apparition d'anastomoses artérioveineuses, la néovascularisation rétinienne, les hémorragies intravitréennes et, finalement, le décollement de rétine, constituent la rétinopathie drépanocytaire proliférante (RDP).
- ✓ Dans la drépanocytose, la photocoagulation est la modalité la plus souvent utilisée pour traiter la néovascularisation périphérique ; son application est dirigée vers les régions ischémiques, en particulier celles situées aux alentours des boucles néovasculaires.

BIBLIOGRAPHIE

- Abdallah E., Hajji Z., Mellal Z. et al. (2005). Décollement séreux maculaire révélateur d'une leucémie aiguë lymphoblastique. *J Fr Ophthalmol*, 28 : 39-44.
- Acacio I. et Goldberg M.F. (1973). Peripapillary and macular vessel occlusions in sickle cell anemia. *Am J Ophthalmol*, 75 : 861-866.
- Accorsi P., Passeri C., Onofrillo D. et al. (2005). Hyperviscosity syndrome in hematological diseases and therapeutic apheresis. *Int J Artif Organs*, 28 : 1032-1038.
- Aessopos A., Stamatelos G., Savvides P. et al. (1989). Angioid streaks in homozygous beta thalassemia. *Am J Ophthalmol*, 108 : 356-359.
- Aessopos A., Savvides P., Stamatelos G. et al. (1992). Pseudoxanthoma elasticum-like skin lesions and angioid streaks in beta-thalassemia. *Am J Hematol*, 41 : 159-164.
- Aessopos A., Farmakis D., Karagiorga M. et al. (2001). Cardiac involvement in thalassemia intermedia : a multicenter study. *Blood*, 97 : 3411-3416.
- Alexander D.D., Mink P.J., Adami H.O. et al. (2007). Multiple myeloma : a review of the epidemiologic literature. *Int J Cancer*, 120 Suppl, 12 : 40-61.
- Allen R.A. et Straatsma B.R. (1961). Ocular involvement in leukemia and allied disorders. *Arch Ophthalmol*, 66 : 49 0-508.
- Annibaldi O., Petrucci M.T., Del Bianco P. et al. (2006). IgM multiple myeloma : report of four cases and review of the literature. *Leuk Lymphoma*, 47 : 1565-1569.
- Arbutnot C.D., Bradbury M. et Darbyshire P.J. (2007). Relapsing acute myeloid leukaemia manifesting as uveitis with hypopyon. *Br J Haematol*, 136 : 520.
- Asdourian G., Nagpa I K.C., Goldbaum M. et al. (1975). Evolution of the retinal black sunburst in sickling haemoglobinopathies. *Br J Ophthalmol*, 59 : 710-716.
- Baccarani-Contri M., Bacchelli B., Boraldi F. et al. (2001). Characterization of pseudoxanthoma elasticum-like lesions in the skin of patients with beta-thalassemia. *J Am Acad Dermatol*, 44 : 33-39.
- Bernoussi A., Bencheikroun N., Loughzail K. et al. (2002). Occlusion veineuse rétinienne et maladie de Kahler : à propos d'un cas. *J Fr Ophthalmol*, 25 : 160.
- Beutler E. (1995). The sickle cell diseases and related disorders. In : *Williams' Hematology*. 5^e éd. E. Beutler et al. (éd.). McGraw-Hill, New York : 616-654.
- Bloomfield S.E., Markenson A.L., Miller D.R. et al. (1978). Lens opacities in thalassemia. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*, 15 : 154-156.
- Borberg H. et Tauchert M. (2006). Rheohaemapheresis of ophthalmological diseases and diseases of the microcirculation. *Transfus Apher Sci*, 34 : 41-49.
- Borgna-Pignatti C., De Stefano P. et Broglia A.M. (1984). Visual loss in patient on high-dose subcutaneous desferrioxamine. *Lancet*, 1 : 681.
- Brière J., Peynaud-Debayle E., Guilmin F. et al. (1998). Polyglobulies primitives. *Encycl Méd Chir. Hématologie*. Elsevier, Paris, vol. 13-006-L-10 : 17.
- Cao A. (1994). 1993 William Allan award address. *Am J Hum Genet*, 54 : 397-402.
- Carr R.E. et Henkind P. (1963). Retinal findings associated with serum hyperviscosity. *Am J Ophthalmol*, 56 : 23-31.
- Chiang C.C., Begley S. et Henderson S.O. (2000). Central retinal vein occlusion due to hyperviscosity syndrome. *J Emerg Med*, 18 : 23-26.
- Cinar Y., Demir G., Pac M. et al. (1999). Effect of hematocrit on blood pressure via hyperviscosity. *Am J Hypertens*, 12 : 739-743.
- Collins F.S. et Weissman S.M. (1984). The molecular genetics of human hemoglobin. *Prog Nucleic Acid Res Mol Biol*, 31 : 315-462.
- Condon P.I. et Serjeant G.R. (1972). Ocular findings in homozygous sickle cell anemia in Jamaica. *Am J Ophthalmol*, 73 : 533-543.
- Condon P.I., Serjeant G.R. et Ikeda H. (1973). Unusual chorioretinal degeneration in sickle cell disease. Possible sequelae of posterior ciliary vessel occlusion. *Br J Ophthalmol*, 57 : 81-88.
- Condon P.I. et Serjeant G.R. (1974). Photocoagulation and diathermy in the treatment of proliferative sickle retinopathy. *Br J Ophthalmol*, 58 : 650-662.
- Condon P.I. et Serjeant G.R. (1975). The progression of sickle cell eye disease in Jamaica. *Doc Ophthalmol*, 39 : 203-210.
- Conrad W.C. et Penner R. (1967). Sickle-cell trait and central retinal-artery occlusion. *Am J Ophthalmol*, 63 : 465-468.
- Curran E.L., Fleming J.C., Rice K. et al. (1997). Orbital compression syndrome in sickle cell disease. *Ophthalmology*, 104 : 1610-1615.
- Danis P., Brauman J. et Coppez P. (1955). [Lesions of the ocular fundus during certain forms of hyperproteinemia (cryoglobulinic myeloma, macroglobulinemia)]. *Acta Ophthalmol (Copenh)*, 33 : 53-52.
- Della Rossa A., Tavoni A. et Bombardieri S. (2003). Hyperviscosity syndrome in cryoglobulinemia : clinical aspects and therapeutic considerations. *Semin Thromb Hemost*, 29 : 473-477.
- Dobberstein H., Solbach U., Weinberger A. et al. (1999). Correlation between retinal microcirculation and blood viscosity in patients with hyperviscosity syndrome. *Clin Hemorheol Microcirc*, 20 : 31-35.
- Doyne R.W. (1889). Choroidal and retinal changes. The result of blows on the eyes. *Trans Ophthalmol Soc UK* : 128-130.
- Drew M.J. (2002). Plasmapheresis in the dysproteinemias. *Ther Apher*, 6 : 45-52.
- Dreyfus et al. (1984). Polyglobulies. In : *Hématologie*. Flammarion, Médecine-Sciences, Paris, 2^e éd. : 391-409.
- Duane T.D., Osher R.H. et Green W.R. (1980). White-centered hemorrhages : their significance. *Ophthalmology*, 87 : 66-69.
- Duke-Elder (1967). *System of Ophthalmology*. Mosby, St Louis, vol. 10 : 387-390.
- Duke J.R., Wilkinson C.P. et Sigelman S. (1968). Retinal microaneurysms in leukaemia. *Br J Ophthalmol*, 52 : 368-374.
- Durie B.G., Kyle R.A., Belch A. et al. (2003). Myeloma management guidelines : a consensus report from the Scientific Advisors of the International Myeloma Foundation. *Hematol J*, 4 : 379-398.
- Federman J.L., Shields J.A. et Tomer T.L. (1975). Angioid streaks. II. Fluorescein angiographic features. *Arch Ophthalmol*, 93 : 951-962.

- Frank R.N. et Cronin M.A. (1979). Posterior pole neovascularization in a patient with hemoglobin SC disease. *Am J Ophthalmol*, 88 : 680-682.
- Franklin R.M., Kenyon K.R., Green W.R. et al. (1982). Epibulbar IgA plasmacytoma occurring in multiple myeloma. *Arch Ophthalmol*, 100 : 451-456.
- Gagliano D.A. et Goldberg M.F. (1989). The evolution of salmon-patch hemorrhages in sickle cell retinopathy. *Arch Ophthalmol*, 107 : 1814-1815.
- Galinos S., Rabb M.F., Goldberg M.F. et al. (1973). Hemoglobin SC disease and iris atrophy. *Am J Ophthalmol*, 75 : 421-425.
- Gallasch G. et Hartmann A. (1984). [Hyperviscosity syndrome with pseudopapilledema and cerebral is chemia]. *Dtsch M ed Wochenschr*, 109 : 1643-1646.
- Gelissen O., Hendrikse F. et Deutman A.F. (1988). A long-term follow-up study of laser coagulation of neovascular membranes in angiod streaks. *Am J Ophthalmol*, 105 : 299-303.
- Gertz M.A., Fonseca R. et Rajkumar S.V. (2000). Waldenstrom's macroglobulinemia. *Oncologist*, 5 : 63-67.
- Ghobrial I.M., Gertz M.A. et Fonseca R. (2003). Waldenstrom macroglobulinemia. *Lancet Oncol*, 4 : 679-685.
- Ghobrial I.M. et Witzig T.E. (2004). Waldenstrom macroglobulinemia. *Curr Treat Options Oncol*, 5 : 239-247.
- Gibson J.M., Chaudhuri P.R. et Rosenthal A.R. (1983). Angioid streaks in a case of beta thalassaemia major. *Br J Ophthalmol*, 67 : 29-31.
- Goldbaum M.H., Peyman G.A., Nagpal K.C. et al. (1976). Vitrectomy in sickle cell retinopathy : report of five cases. *Ophthalmic Surg*, 7 : 92-102.
- Goldbaum M.H., Jampol L.M. et Goldberg M.F. (1978). The disc sign in sickle cell hemoglobinopathies. *Arch Ophthalmol*, 96 : 1597-1600.
- Goldberg M.F. (1971a). Classification and pathogenesis of proliferative sickle cell retinopathy. *Am J Ophthalmol*, 71 : 649-665.
- Goldberg M.F. (1971b). Treatment of proliferative sickle cell retinopathy. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol*, 75 : 532-556.
- Goldberg M.F. et Acacio I. (1973). Argon laser photocoagulation of proliferative sickle cell retinopathy. *Arch Ophthalmol*, 90 : 35-44.
- Goldberg M.F. (1977). Retinal neovascularization in sickle cell retinopathy. *Trans Sect Ophthalmol Am Acad Ophthalmol Otolaryngol*, 83 : OP409-431.
- Gomez E., Roncero C., de Pablo J. et al. (1999). [Acute confusion syndrome secondary to hyperviscosity in multiple myeloma]. *Med Clin (Barc)*, 113 : 635.
- Gordon K. (1999). Ocular manifestations of leukemia. *Ophthalmol Clin North Am*, 12 : 235-241.
- Guyer D.R., Schachat A.P., Vitale S. et al. (1989). Leukemic retinopathy. Relationship between fundus lesions and hematologic parameters at diagnosis. *Ophthalmology*, 96 : 860-864.
- Hanscom T.A. (1982). Indirect treatment of peripheral retinal neovascularization. *Am J Ophthalmol*, 93 : 88-91.
- Hattori Y. et Iguchi T. (2004). Thalidomide for the treatment of multiple myeloma. *Congenit Anom (Kyoto)*, 44 : 125-136.
- Helal J. Jr, Malerbi F.K. et Melaragno Filho R. (2005). [Bilateral central retinal vein occlusion associated with blood hyperviscosity syndrome - Case report]. *Arq Bras Oftalmol*, 68 : 126-128.
- Hirata A., Miyazaki T. et Tanihara H. (2002). Intraocular infiltration of adult T-cell leukemia. *Am J Ophthalmol*, 134 : 616-618.
- Ho A.C., Benson W.E. et Wong J. (2000). Unusual immunogammopathy maculopathy. *Ophthalmology*, 107 : 1099-1103.
- Holt J.M. et Gordon-Smith E.C. (1969). Retinal abnormalities in diseases of the blood. *Br J Ophthalmol*, 53 : 145-160.
- Hoover D.L., Smith L.E., Turner S.J. et al. (1988). Ophthalmic evaluation of survivors of acute lymphoblastic leukemia. *Ophthalmology*, 95 : 151-155.
- Huna R., Hirsh A., Bartov E. et al. (1992). Hyphema as the presenting sign of acute myelocytic leukemia. *Ann Ophthalmol*, 24 : 132-133.
- Isaac J. et Herrera G.A. (2002). Cast nephropathy in a case of Waldenstrom's macroglobulinemia. *Nephron*, 91 : 512-515.
- Jakobiec F.A., Sacks E., Kronish J.W. et al. (1987). Multifocal static creamy chorioidal infiltrates. An early sign of lymphoid neoplasia. *Ophthalmology*, 94 : 397-406.
- Jampol L.M., Condon P., Dizon-Moore R. et al. (1981). Salmon-patch hemorrhages after central retinal artery occlusion in sickle cell disease. *Arch Ophthalmol*, 99 : 237-240.
- Jampol L.M., Green J.L. Jr, Goldberg M.F. et al. (1982). An update on vitrectomy surgery and retinal detachment repair in sickle cell disease. *Arch Ophthalmol*, 100 : 591-593.
- Jampol L.M., Condon P., Farber M. et al. (1983). A randomized clinical trial of feeder vessel photocoagulation of proliferative sickle cell retinopathy. I. Preliminary results. *Ophthalmology*, 90 : 540-545.
- Jankovic M., Conter V., Pretto G. et al. (1995). Isolated bilateral anterior chamber eye relapse in a child with acute lymphoblastic leukemia. *Med Pediatr Oncol*, 25 : 109-112.
- Jordan D.R., Drouin J., Berry G. et al. (1984). Intracranial plasmacytoma associated with multiple myeloma. *Can J Ophthalmol*, 19 : 275-278.
- Kabakow B., Van Weimokly S.S. et Lyons H.A. (1955). Bilateral central retinal artery occlusion ; occurrence in a patient with cortisone-treated systemic lupus erythematosus, sickle cell trait, and active pulmonary tuberculosis. *AMA Arch Ophthalmol*, 54 : 670-676.
- Kadri W., Rosen E. et Harcourt B. (1973). Intraretinal changes in the Groenblad-Strandberg syndrome. *Br J Ophthalmol*, 57 : 588-592.
- Karim A., Laghmari M., Dahreddine M., et al. (2004). Hyphéma traumatique avec hémorragie secondaire : penser à la drépanocytose. *J Fr Ophthalmol*, 27 : 397-400.
- Kincaid M.C. et Green W.R. (1983). Ocular and orbital involvement in leukemia. *Surv Ophthalmol*, 27 : 211-232.
- Knabben H., Wolf S., Remky A. et al. (1995). [Retinal hemodynamics in patients with hyperviscosity syndrome]. *Klin Monatsbl Augenheilkd*, 206 : 152-156.
- Knapp A.J., Gartner S. et Henkind P. (1987). Multiple myeloma and its ocular manifestations. *Surv Ophthalmol*, 31 : 343-351.
- Knapp J.W. (1972). Isolated macular infarction in sickle cell (SS) disease. *Am J Ophthalmol*, 73 : 857-859.
- Kundu S., Dey A. et Sengupta A. (2003). Hyperviscosity syndrome with pulmonary involvement. *J Indian Med Assoc*, 101 : 552-553.
- Kwaan H.C. et Bongu A. (1999). The hyperviscosity syndromes. *Semin Thromb Hemost*, 25 : 199-208.
- Kwaan H.C. et Wang J. (2003). Hyperviscosity in polycythemia vera and other red cell abnormalities. *Semin Thromb Hemost*, 29 : 451-458.
- Kyle R.A., Treon S.P., Alexanian R. et al. (2003). Prognostic markers and criteria to initiate therapy in Waldenstrom's macroglobulinemia : consensus panel recommendations from the Second International Workshop on Waldenstrom's Macroglobulinemia. *Semin Oncol*, 30 : 116-120.
- Kyrtsonis M.C., Vassilakopoulos T.P., Angelopoulou M.K. et al. (2001). Waldenstrom's macroglobulinemia : clinical course and prognostic factors in 60 patients. Experience from a single hematology unit. *Ann Hematol*, 80 : 722-727.
- Lacy M.O., Dispenzieri A., Gertz M.A. et al. (2006). Mayo clinic consensus statement for the use of bisphosphonates in multiple myeloma. *Mayo Clin Proc*, 81 : 1047-1053.
- Landolfi R., Cipriani M.C. et Novarese L. (2006). Thrombosis and bleeding in polycythemia vera and essential thrombocythemia : pathogenetic mechanisms and prevention. *Best Pract Res Clin Haematol*, 19 : 617-633.
- Larcan A., Stoltz J.-F. et Gaillard S. (1981). [Blood viscosity. Measurement and applications (hyper- and hypoviscosity syndromes)]. *Nouv Presse Med*, 10 : 1411-1415.
- Larcan A. et Stoltz J.-F. (1983). [Blood hyperviscosity syndromes. Classification and physiopathological understanding. Therapeutic deductions]. *Ann Med Interne (Paris)*, 134 : 395-410.
- Lee C.B., Woolf M.B., Galinos S.O. et al. (1975). Cryotherapy of proliferative sickle cell retinopathy. Part I. Single freeze-thaw cycle. *Ann Ophthalmol*, 7 : 1299-1308.
- Leonardy N.J., Rupani M., Dent G. et al. (1990). Analysis of 135 autopsy eyes for ocular involvement in leukemia. *Am J Ophthalmol*, 109 : 436-444.
- Lippman S.M., Ginzton L.E., Thigpen T. et al. (1985). Mitral valve prolapse in sickle cell disease. Presumptive evidence for a linked connective tissue disorder. *Arch Intern Med*, 145 : 435-438.
- Lowe G.D. (1987). Blood rheology in vitro and in vivo. *Baillieres Clin Haematol*, 1 : 597-636.
- Ludwig H. (1986). [The clinical picture of multiple myeloma]. *Onkologie*, 9 : 202-204, 206-208.
- Luxenberg M.N. et Mausolf F.A. (1970). Retinal circulation in the hyperviscosity syndrome. *Am J Ophthalmol*, 70 : 588-598.
- Malecaze F., Mathis A., Gonzales C. et al. (1986). Amélioration des complications oculaires du syndrome d'hyperviscosité de la macroglobulinémie de Waldenström par les échanges plasmatiques. *J Fr Ophthalmol*, 9 : 367-371.
- Martin-Gousset D., Lawki F., Baudu P. et al. (1982). [Syndrome of acute choriocapillaris ischemia in leukemia. Thoughts apropos of a case]. *J Fr Ophthalmol*, 5 : 609-613.
- Mehta J. et Singhal S. (2003). Hyperviscosity syndrome in plasma cell dyscrasias. *Semin Thromb Hemost*, 29 : 467-471.
- Menke M.N., Fekke G.T., McMeel J.W. et al. (2006). Hyperviscosity-related retinopathy in Waldenstrom macroglobulinemia. *Arch Ophthalmol*, 124 : 1601-1606.
- Miyamoto K., Kashii S. et Honda Y. (2000). Serous retinal detachment caused by leukemic choroidal infiltration during complete remission. *Br J Ophthalmol*, 84 : 1318-1319.
- Moriarty B.J., Webb D.K. et Serjeant G.R. (1987). Treatment of subretinal neovascularization associated with angioid streaks in sickle cell retinopathy. Case report. *Arch Ophthalmol*, 105 : 1327-1328.
- Murphy S., Peterson P., Iland H. et al. (1997). Experience of the Polycythemia Vera Study Group with essential thrombocythemia : a final report on diagnostic criteria, survival, and leukemic transition by treatment. *Semin Hematol*, 34 : 29-39.
- Nagpal K.C., Goldberg M.F. et Rabb M.F. (1977). Ocular manifestations of sickle cell hemoglobinopathies. *Surv Ophthalmol*, 21 : 391-411.
- Nelson C.C., Hertzberg B.S. et Klintonworth G.K. (1983). A histopathologic study of 716 unselected eyes in patients with cancer at the time of death. *Am J Ophthalmol*, 95 : 788-793.
- Newton L.K. (1990). Neurologic complications of polycythemia and their impact on therapy. *Oncology (Williston Park)*, 4 : 59-64 ; discussion 64-56.
- Nobacht S., Vandoninck K.F., Deutman A.F. et al. (2003). Peripheral retinal nonperfusion associated with chronic myeloid leukemia. *Am J Ophthalmol*, 135 : 404-406.
- Novakovic P., Kellie S.J. et Taylor D. (1989). Childhood leukaemia : relapse in the anterior segment of the eye. *Br J Ophthalmol*, 73 : 354-359.
- Ober R.R. et Michels R.G. (1978). Optic disk neovascularization in hemoglobin SC disease. *Am J Ophthalmol*, 85 : 711-714.
- Ogata N., Ida H., Takahashi K. et al. (2000). Occult retinal pigment epithelial detachment in hyperviscosity syndrome. *Ophthalmic Surg Lasers*, 31 : 248-252.
- Oh K.T., Boldt H.C. et Danis R.P. (1997). Iatrogenic central retinal vein occlusion and hyperviscosity associated with high-dose intravenous immunoglobulin administration. *Am J Ophthalmol*, 124 : 416-418.

- Orellana J. et Friedman A.H. (1981). Ocular manifestations of multiple myeloma, Waldenstrom's macroglobulinemia and benign monoclonal gammopathy. *Surv Ophthalmol*, 26 : 157-169.
- Ovadia S., Lysy L. et Floru S. (2005). Emergency plasmapheresis for unstable angina in a patient with hyperviscosity syndrome. *Am J Emerg Med*, 23 : 811-812.
- Paton D. (1961). The conjunctival sign of sickle-cell disease. *Arch Ophthalmol*, 66 : 90-94.
- Pauling L., Itano H.A. et al. (1949). Sickle cell anemia a molecular disease. *Science*, 110 : 543-548.
- Pearson T. (2001). Hemorheology in the erythrocytoses. *Mt Sinai J Med, Mai*;68 : 182-191.
- Pilon A.F., Rhee P.S. et Messner L.V. (2005). Bilateral, persistent serous macular detachments with Waldenstrom's macroglobulinemia. *Optom Vis Sci*, 82 : 573-578.
- Porterfield J.D. (1961). Field application of cancer control knowledge. *Am J Public Health Nations Health*, 51Suppl : 21-25.
- Querques G., Russo V., Martinez A. et al. (2007). Anomalies rétinienne dans la leucémie myéloïde aigüe de l'adulte : séméologie et corrélations pronostiques. À propos des 178 cas. *J Fr Ophthalmol*, 30 : 819-823.
- Rednam K.R., Jampol L.M. et Goldberg M.F. (1982). Scatter retinal photocoagulation for proliferative sickle cell retinopathy. *Am J Ophthalmol*, 93 : 594-599.
- Reinmann H. (1932). Hyperproteinemia as a cause of autohemagglutination. *JAMA*, 99 : 1411.
- Richard G. (1990). *Fluorescein angiography, Textbook and Atlas*. Thieme, Stuttgart : 20-21.
- Ridgway E.W., Jaffe N. et Walton D.S. (1976). Leukemic ophthalmopathy in children. *Cancer*, 38 : 1744-1749.
- Rodriguez N. et Elliott D. (2001). Bilateral central retinal vein occlusion in Eisenmenger syndrome. *Am J Ophthalmol*, 132 : 268-269.
- Rosencranz R. et Bogen S.A. (2006). Clinical laboratory measurement of serum, plasma, and blood viscosity. *Am J Clin Pathol*, 125 Suppl : S78-86.
- Rosenthal A.R. (1983). Ocular manifestations of leukemia. A review. *Ophthalmology*, 90 : 899-905.
- Rubinstein M., Dupont P., Doppee J.P. et al. (1985). Ocular toxicity of desferrioxamine. *Lancet*, 1 : 817-818.
- Rubio J.E. Jr et Charles S. (2003). Interferon-associated combined branch retinal artery and central retinal vein obstruction. *Retina*, 23 : 546-548.
- Ryan S.J. et Goldberg M.F. (1971). Anterior segment ischemia following scleral buckling in sickle cell hemoglobinopathy. *Am J Ophthalmol*, 72 : 35-50.
- Sahel J. et Bergerat J.P. (1997a). Onco-Hématologie. In : Flament J. et Storck D. (éd.). *Ceil et pathologie générale*. Masson, Paris : 633-634.
- Sahel J. et Bergerat J.P. (1997b). Onco-Hématologie. In : Flament J. et Storck D. (éd.). *Ceil et pathologie générale*. Masson, Paris : 635-636.
- Sahel J. et Bergerat J.P. (1997c). Onco-Hématologie. In : Flament J. et Storck D. (éd.). *Ceil et pathologie générale*. Masson, Paris : 636-638.
- Sanders T.E. et Podos S. (1966). Pars plana cysts in multiple myeloma. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol*, 70 : 951-958.
- Sanders T.E., Podos S.M. et Rosenbaum L.J. (1967). Intraocular manifestations of multiple myeloma. *Arch Ophthalmol*, 77 : 789-794.
- Samat R.L. et Jampol L.M. (1986). Hyperviscosity retinopathy secondary to polyclonal gammopathy in a patient with rheumatoid arthritis. *Ophthalmology*, 93 : 124-127.
- Schachat A.P., Markowitz J.A., Guyer D.R. et al. (1989). Ophthalmic manifestations of leukemia. *Arch Ophthalmol*, 107 : 697-700.
- Schwab P.J. et Fahey J.L. (1960). Treatment of Waldenstrom's macroglobulinemia by plasmapheresis. *N Engl J Med*, 263 : 574-579.
- Sebahoun G. (1990). in *Hématologie*. ed Medsi/Nc, Graw Hill : 103-112.
- Siami G.A. et Siami F.S. (1999). Plasmapheresis and paraproteinemia : cryoprotein-induced diseases, monoclonal gammopathy, Waldenstrom's macroglobulinemia, hyperviscosity syndrome, multiple myeloma, light chain disease, and amyloidosis. *Ther Apher*, 3 : 8-19.
- Smith A., Wisloff F. et Samson D. (2006). Guidelines on the diagnosis and management of multiple myeloma 2005. *Br J Haematol*, 132 : 410-451.
- Somer T. et Meiselman H.J. (1993). Disorders of blood viscosity. *Ann Med*, 25 : 31-39.
- Spaide R.F. (1999). Choroidal neovascularization in younger patients. *Curr Opin Ophthalmol*, 10 : 177-181.
- Spalter H.F. (1959). Abnormal serum proteins and retinal vein thrombosis. *Arch Ophthalmol*, 62 : 868-881.
- Steinherz P.G., Gaynon P., Miller D.R. et al. (1986). Improved disease-free survival of children with acute lymphoblastic leukemia at high risk for early relapse with the New York regimen - A new intensive therapy protocol : a report from the Childrens Cancer Study Group. *J Clin Oncol*, 4 : 744-752.
- Stevens T.S., Busse B., Lee C.B. et al. (1974). Sickling hemoglobinopathies ; macular and perimacular vascular abnormalities. *Arch Ophthalmol*, 92 : 455-463.
- Stewart M.W., Gitter K.A. et Cohen G. (1989). Acute leukemia presenting as a unilateral exudative retinal detachment. *Retina*, 9 : 110-114.
- Swartz M. et Schumann G.B. (1980). Acute leukemic infiltration of the vitreous diagnosed by pars plana aspiration. *Am J Ophthalmol*, 90 : 326-330.
- Thein S.L. (1992). Dominant beta thalassaemia : molecular basis and pathophysiology. *Br J Haematol*, 80 : 273-277.
- Tubergen D.G., Gilchrist G.S., O'Brien R.T. et al. (1993). Prevention of CNS disease in intermediate-risk acute lymphoblastic leukemia : comparison of cranial radiation and intrathecal methotrexate and the importance of systemic therapy : a Childrens Cancer Group report. *J Clin Oncol*, 11 : 520-526.
- Valbonesi M. et Bruni R. (2000). Clinical application of therapeutic erythrocytapheresis (TEA). *Transfus Sci*, 22 : 183-194.
- Wajcman B., Lantz R. et Giro R. (1992). *Les maladies du globule rouge*. Inserm, Flammarion Médecine-Science, Paris : 429-442.
- Weatherall D.J. (1994). The thalassemias. In : Stamatoyanopoulos G., Nienhuis A.W., Majerus P.H., Varrnus H. (éd.). *The molecular basis of blood disease*. 2^e éd. W.B. Saunders, Philadelphia : 157-205.
- Welch R.B. et Goldberg M.F. (1966). Sickle-cell hemoglobin and its relation to fundus abnormality. *Arch Ophthalmol*, 75 : 353-362.
- Wintrobe M.W. et Buell M. (1933). Hyperproteinemia associated with multiple myeloma. *Bull Johns Hopkins Hosp*, 52 : 156.
- Wong P.N., Mak S.K., Lo K.Y. et al. (2000). Acute tubular necrosis in a patient with Waldenstrom's macroglobulinaemia and hyperviscosity syndrome. *Nephrol Dial Transplant*, 15 : 1684-1687.
- Yasui H., Hideshima T., Richardson P.G. et al. (2006). Recent advances in the treatment of multiple myeloma. *Curr Pharm Biotechnol*, 7 : 381-393.
- Zarkovic M. et Kwaan H.C. (2003). Correction of hyperviscosity by apheresis. *Semin Thromb Hemost*, 29 : 535-542.
- Zimmerman L.E. et Thoreson H.T. (1964). Sudden loss of vision in acute leukemia - A clinicopathologic report of two unusual cases. *Surv Ophthalmol*, 146 : 467-473.

QUATRIÈME PARTIE

**PATHOLOGIE LIÉE
À L'ISCHÉMIE ARTÉRIELLE**

Page blanche

SYNDROME D'ISCHÉMIE OCULAIRE

E. Mendrinos, R. de Haller, C. J. Pournaras

Le syndrome d'ischémie oculaire est le résultat d'une hypoperfusion chronique et lentement progressive du globe oculaire liée à une insuffisance carotidienne sévère. Environ deux patients sur trois avec une insuffisance de l'artère carotide présentent des symptômes oculaires ; l'amaurose fugace, qui affecte 30 % à 40 % de ces patients, est le plus fréquent (Hedges, 1963 ; Bullock et al., 1972 ; Biousse, 1997).

Kearns et Hollenhorst ont décrit les modifications vasculaires rétinienne du fond de l'œil secondaires à une obstruction sévère des carotides sous le terme de rétinopathie de stase veineuse (Kearns et Hollenhorst, 1963). Elles seraient le résultat d'une diminution de la pression de perfusion de l'artère centrale de la rétine — d'où le nom de rétinopathie hypotensive — et non pas d'une obstruction locale du retour veineux comme dans les occlusions veineuses.

Young et Diener ont utilisé les termes d'oculopathie ischémique et d'ophtalmopathie ischémique respectivement pour désigner de façon plus appropriée les mêmes signes cliniques (Diener et Ruprecht, 1981 ; Young et Appen, 1981). En 1965, Knox a décrit cinq patients avec des signes oculaires inflammatoires du segment antérieur en association avec une maladie vasculaire brachiocéphalique, d'où le nom d'inflammation oculaire ischémique (Knox, 1965).

L'association des signes du segment postérieur et du segment antérieur de l'œil représente la forme complète du syndrome d'ischémie oculaire ; ce dernier terme descriptif, actuellement retenu, sera utilisé au cours de ce chapitre.

ÉPIDÉMIOLOGIE ET PATHOGENÈSE

Le syndrome d'ischémie oculaire apparaît à un âge moyen de soixante-cinq ans et il est rare avant cinquante ans. Les hommes sont deux à trois fois plus atteints que les femmes (Brown et Magargal, 1988). Il n'y a pas de prédisposition raciale. Une atteinte bilatérale peut survenir dans 20 % des cas (Brown et Magargal, 1988). Dans la population générale, l'incidence du syndrome d'ischémie oculaire n'est pas précisément connue mais, selon les travaux de Sturrock et Mueller, elle est estimée à 7,5 cas par million d'habitants par an (Sturrock et Mueller, 1984).

Le syndrome d'ischémie oculaire est associé à une maladie carotidienne sévère. Une occlusion complète d'au moins une carotide commune ou d'une carotide interne, souvent accompagnée d'une occlusion ou d'une sténose du système carotidien contralatéral, est présente (Carter, 1985). En général, une sténose de 90 % ou plus du système artériel carotidien ipsilatéral est nécessaire et peut impliquer soit la carotide commune soit la carotide interne et, dans 50 % des cas, le vaisseau ipsilatéral concerné est totalement occlus (Brown et Magargal, 1988). Occasionnellement, le site de l'obstruction peut être situé au niveau de l'artère ophtalmique, de l'artère

centrale de la rétine ou au niveau des carotides externes (Bullock et al., 1972 ; Magargal et al., 1982 ; Alizai et al., 2005).

L'hypoperfusion chronique du globe oculaire est la cause majeure de ce syndrome. Une sténose de 90 % de l'artère carotide interne réduit la pression de perfusion de l'artère centrale de la rétine ipsilatérale de 50 % (Kearns, 1979). Certaines études ont démontré une réduction du flux sanguin rétrobulbaire et une inversion de la direction du flux au niveau de l'artère ophtalmique chez les patients qui développent ce syndrome (Kerty et Horven, 1995 ; Costa et al., 1997). L'artère ophtalmique fonctionne alors comme une anastomose entre les systèmes carotidiens externes et internes chez certains patients ayant une circulation collatérale insuffisante, par l'intermédiaire du cercle anastomotique de Willis, entre les deux carotides internes, d'où le nom de rétinopathie du flux collatéral (*collateral flow retinopathy*) (Kearns et Hollenhorst, 1963). Ainsi, l'artère ophtalmique se comporte comme une artère voleuse afin de préserver le flux sanguin cérébral et ceci aux dépens du flux sanguin oculaire selon un mécanisme comparable à celui du syndrome de vol sous-clavier secondaire à une sténose serrée située à l'origine de l'artère sous-clavière.

Dans le syndrome d'ischémie oculaire, d'autres facteurs peuvent également intervenir, tels que la chronicité de la maladie carotidienne, le degré de sténose et sa bilatéralité, et les maladies systémiques associées. L'incidence de l'hypertension artérielle systémique, de la maladie coronarienne et cérébrovasculaire et du diabète sucré est plus élevée chez ces patients que dans la population générale (Mizener et al., 1997).

MANIFESTATIONS OCULAIRES

SYMPTÔMES

Baisse de l'acuité visuelle

Une diminution de l'acuité visuelle est présente chez 91 % des patients atteints de syndrome d'ischémie oculaire (Brown et Magargal, 1988). Dans 67 % des cas, la perte visuelle est progressive et survient sur une période de quelques semaines à quelques mois. Dans 12 % des cas, elle survient sur une période de moins d'une semaine. Dans 12 % des cas, la perte visuelle est brutale sur quelques secondes ou minutes, ou signalée par le patient au réveil.

Des antécédents d'amaurose fugace sont présents chez environ 10 % de ces patients (Brown et Magargal, 1988). Elle est le plus souvent provoquée par des embolies au niveau de l'artère centrale de la rétine et de ses branches ou par une réaction vasospastique (Winterkorn et Teman, 1991). Même si la plupart des patients qui

présentent une amaurose fugace n'ont pas le syndrome d'ischémie oculaire, une perte transitoire de la vision peut indiquer une obstruction concomitante de la carotide ipsilatérale ; en effet, un patient sur trois présente une sténose de 75 % ou plus de la carotide ipsilatérale (Slepyan et al., 1975). Plus rarement, une sténose de l'artère ophtalmique ou d'une artère brachio-céphalique peut être responsable de l'amaurose fugace (Aasen et al., 1988).

L'amaurose fugace peut être déclenchée par un stimulus qui augmente les besoins métaboliques de la rétine, comme l'exposition à une lumière intense (Kaiboriboon et al., 2001), ou qui diminue la pression de perfusion oculaire, comme le passage de la position couchée à la position debout (Hollenhorst et al., 1963) ou en postprandial (Levin et Mootha, 1997). Dans ces cas, une maladie carotidienne sévère doit être évoquée ; elle reflète une hypoperfusion de la rétine avec, pour conséquence, une incapacité à répondre aux exigences métaboliques, et/ou de la choroïde, ce qui ralentit la régénération des pigments visuels à partir de l'épithélium pigmentaire (Wiebers et al., 1989). Lorsque la maladie carotidienne sévère est bilatérale, la baisse visuelle après exposition à la lumière intense affecte les deux yeux et peut mimer une ischémie du lobe occipital dont la cause serait une maladie du système vertébrobasilaire (Wiebers et al., 1989).

Douleur

Quarante pour cent des patients présentant le syndrome d'ischémie oculaire souffrent d'une douleur dans la région oculaire ou orbitaire (Brown et Magargal, 1988). La douleur peut résulter d'une hypertension intraoculaire dans le cadre d'un glaucome néovasculaire ou d'une ischémie oculaire, d'où le nom d'angine oculaire. L'angine oculaire est décrite comme une douleur constante localisée dans la région supraorbitaire et temporale, s'aggravant de manière caractéristique en position assise ou debout et s'améliorant en position couchée. Kearns et al. l'ont observée chez 5 % des patients avec une occlusion unilatérale de la carotide interne (Kearns, 1978). Chez le même patient, une douleur d'origine ischémique peut être associée à un glaucome néovasculaire, quelle que soit la tension intraoculaire. Une artérite temporale doit être exclue.

SIGNES CLINIQUES

Segment antérieur

Une dilatation des vaisseaux conjonctivaux et épiscléaux peut être observée (Michelson et al., 1971 ; Sturrock et Mueller, 1984) (fig. 16-1). Un œdème de la cornée et des plis de la membrane de Descemet peuvent être observés, pouvant évoluer vers une kératopathie bulleuse (Sturrock et Mueller, 1984). Une fonte sclérale a été décrite chez un patient atteint du syndrome d'ischémie oculaire suite à une obstruction sévère de la carotide interne ; il doit être considéré dans le diagnostic différentiel des amincissements cornéo-scléaux (Schotveld et al., 2006).

Une néovascularisation de l'iris est rencontrée chez environ deux tiers des yeux au moment de la première visite ophtalmologique (Brown et Magargal, 1988) (fig. 16-2). Elle peut être associée à des synéchies périphériques antérieures (Mizener et al., 1997) et/ou postérieures irido-cristalliniennes ; un hyphéma et un ectropion de l'uvée peuvent se développer (Sturrock et Mueller, 1984). Un glaucome néovasculaire peut être observé chez environ un patient sur trois présentant une néovascularisation de l'iris. Certains patients avec une fermeture de l'angle irido-cornéen par du tissu fibrovasculaire peuvent avoir une tension intraoculaire normale, voire basse,

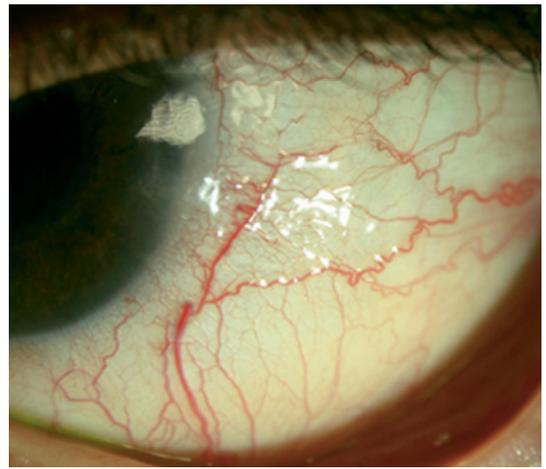


Fig. 16-1 – **Syndrôme d'ischémie oculaire.** Notez, d'une part, les zones de raréfaction capillaire et, d'autre part, la dilatation, la tortuosité des vaisseaux conjonctivaux qui s'anastomosent entre eux.

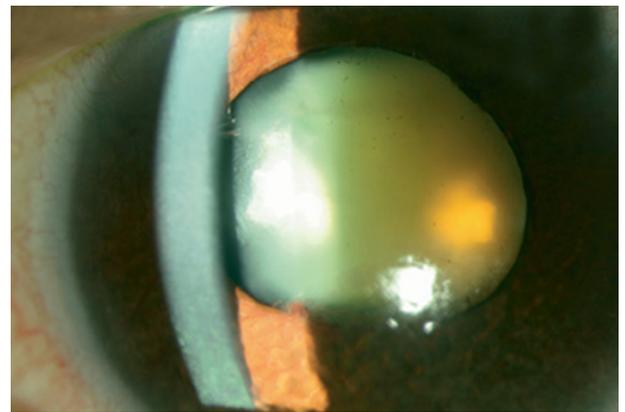


Fig. 16-2 – **Néovascularisation irienne chez une patiente avec une occlusion totale de la carotide interne.** Notez la présence des synéchies irido-cristalliniennes et de cataracte nucléaire.

suite à une ischémie du corps ciliaire avec diminution de la production de l'humeur aqueuse (Brown et Magargal, 1988).

Une uvéite antérieure modérée avec une réaction cellulaire et protéique de la chambre antérieure est présente chez 20 % des patients (Brown et Magargal, 1988). Plus rarement, des précipités rétro-descemétiques peuvent être observés.

On peut également observer une opacification du cristallin qui peut évoluer jusqu'au stade de cataracte mûre dans les formes avancées du syndrome (Sturrock et Mueller, 1984).

Segment postérieur

Les artères de la rétine sont fréquemment rétrécies et les veines sont le plus souvent dilatées mais non tortueuses (Brown et Magargal, 1988). La dilatation des veines est souvent irrégulière et peut être associée à un aspect moniliforme des segments veineux, mais pas comme dans la rétinopathie diabétique non proliférante sévère ou proliférante. La dilatation veineuse représente probablement une réponse non spécifique à l'ischémie résultant de la diminution de l'influx sanguin dans la circulation de la rétine. Néanmoins, dans certains cas, il existe un rétrécissement aussi bien des artères que des veines. Le rétrécissement artériel peut être généralisé ou focal et les veines ont parfois un aspect normal. Au contraire, en cas d'occlusion de la veine centrale de la rétine (OVCR), les veines sont non seulement dilatées mais également tortueuses.

Les hémorragies rétiniennes, présentes dans 80 % des cas, sont surtout distribuées dans la périphérie moyenne de la rétine, mais elles peuvent parfois s'étendre jusqu'au pôle postérieur (Brown et Magargal, 1988). Les hémorragies intrarétiniennes punctiformes ou en tache sont les plus fréquentes, mais des hémorragies plus superficielles, en flammèche, peuvent rarement se rencontrer dans la couche des fibres nerveuses. En général, elles sont moins nombreuses et moins confluentes que les hémorragies associées aux occlusions veineuses (fig. 16-3).

Les microanévrismes peuvent être visualisés dans la zone maculaire, comme dans les cas de maculopathie diabétique, mais, le plus souvent, ils sont concentrés à l'extérieur des arcades vasculaires du pôle postérieur (Brown et Magargal, 1988). Des télangiectasies capillaires périfovéolaires ainsi que des communications artérioveineuses ont été décrites chez les patients avec le syndrome d'ischémie oculaire (Bolling et Buettner, 1990).

La néovascularisation du segment postérieur peut concerner la papille optique et/ou la rétine (fig. 16-4). Des néovaisseaux prépapillaires sont observés dans 35 % des yeux et des néovaisseaux rétiniens dans 8 % des yeux. Ces néovaisseaux peuvent être source d'hématovitré. Rarement, il peut y avoir une progression vers la formation des membranes fibrovasculaires préretiniennes (Brown et Magargal, 1988).



Fig. 16-3 – Manifestations du segment postérieur dans le syndrome d'ischémie oculaire. Les veines de la rétine sont dilatées mais non tortueuses. Notez l'hémorragie parapapillaire en flammèche et les hémorragies rétiniennes rondes en taches.



Fig. 16-4 – Néovaisseaux papillaires dans le cadre d'une occlusion carotidienne sévère.

Une tache rouge cerise peut être rencontrée dans 12 % des yeux, secondairement à une obstruction embolique de l'artère centrale de la rétine mais, le plus souvent, elle résulte d'une hypertonie oculaire dépassant la pression de perfusion au niveau de l'artère centrale de la rétine, en particulier en présence de glaucome néovasculaire (Brown et Magargal, 1988). Les exsudats cotonneux, des emboles de cholestérol dans l'arbre vasculaire de la rétine et les pulsations artérielles rétiniennes spontanées sont des signes supplémentaires (Brown et Magargal, 1988) (fig. 16-5).

Dans la grande majorité des cas, l'aspect du nerf optique est normal. Cependant, à la suite d'une hypoperfusion de la tête du nerf optique, une neuropathie optique ischémique antérieure a également été décrite chez les patients avec le syndrome d'ischémie oculaire et peut être présente dans 2 % des cas (Brown et Magargal, 1988).

Le tableau 16-1 résume les manifestations oculaires du segment antérieur et du segment postérieur tout comme leur fréquence dans le syndrome d'ischémie oculaire.



Fig. 16-5 – Nodule cotonneux associé à une petite hémorragie en flammèche chez un patient avec une sténose carotidienne.

Tableau 16-1
Signes cliniques du syndrome d'ischémie oculaire (Brown et Magargal, 1988).

| | | |
|---|--|---------------|
| Segment antérieur | Rubéose irienne | 67 % |
| | Glaucome néovasculaire | 35 % |
| | Uvéite | 18 % |
| Segment postérieur | Rétrécissement des artères de la rétine | Très fréquent |
| | Dilatation des veines de la rétine | Très fréquent |
| | Hémorragies rétiniennes | 80 % |
| | Néovaisseaux prépapillaires | 35 % |
| | Néovaisseaux préretiniens | 8 % |
| | Tache rouge cerise | 12 % |
| | Exsudats cotonneux | 6 % |
| | Pulsations spontanées des artères de la rétine | 4 % |
| | Hématovitré | 4 % |
| | Emboles de cholestérol | 2 % |
| Neuropathie optique ischémique antérieure | 2 % | |

ANGIOGRAPHIE À LA FLUORESCÉINE

L'angiographie à la fluorescéine a un rôle important dans le diagnostic du syndrome d'ischémie oculaire (Brown et Magargal, 1988). Un retard des temps circulatoires bras-choroïde et bras-rétine peut être démontré, mais une évaluation objective est difficile car elle dépend du site de l'injection, de la rapidité de l'injection et du temps de circulation général dans le corps. Néanmoins, dans certains cas, la choroïde ne commence à se remplir que quarante-cinq secondes après l'injection de la fluorescéine.

Chez les sujets sains, la choroïde se remplit complètement cinq secondes après la première apparition du colorant ; 60 % des patients avec le syndrome d'ischémie oculaire présentent un remplissage choroïdien inhomogène et/ou retardé (Brown et Magargal, 1988). Dans certains cas, un retard de remplissage d'une minute ou plus peut être observé. Une anomalie du remplissage de la choroïde est le signe angiographique le plus spécifique.

Quatre-vingt-quinze pour cent des patients présentent une prolongation du temps de transit artérioveineux (Brown et Magargal, 1988), ce qui peut aussi être le cas dans une occlusion de l'artère ou de la veine centrale de la rétine — haute sensibilité mais faible spécificité. Le temps circulatoire artériel est défini comme étant l'intervalle de temps entre la première apparition du colorant à la papille optique et son arrivée au niveau des artères temporales de la rétine à une distance de quatre diamètres papillaires par rapport au bord de la papille optique. Le temps circulatoire artériel normal de l'artère temporale supérieure et inférieure est de $0,56 \pm 0,32$ seconde (Richard, 1990) ; il est prolongé dans le syndrome d'ischémie oculaire.

C'est aussi le cas pour le temps circulatoire veineux précoce et tardif. Le temps précoce correspond à l'intervalle de temps entre la première apparition du colorant à la papille optique et l'apparition du flux laminaire dans les veines temporales au niveau de la papille optique. Le temps tardif représente l'intervalle de temps entre la première apparition du colorant et le remplissage complet des veines temporales principales au niveau de la papille optique. Chez les sujets sains, les temps circulatoires veineux précoce et tardif dans les veines temporales majeures sont de $3,74 \pm 0,99$ secondes et de $7,8 \pm 1,8$ secondes respectivement (Richard, 1990) ; dans le syndrome d'ischémie oculaire (Kerty *et al.*, 1995), les deux temps sont prolongés (fig. 16-6).



Fig. 16-6 – **Syndrome d'ischémie oculaire.** Image d'angiographie à la fluorescéine montrant le ralentissement du transit artérioveineux. À 77 secondes, les artérioles rétiniennes périphériques ne sont pas encore remplies et le flux veineux est laminaire.

L'imprégnation des vaisseaux de la rétine constitue un autre signe angiographique qui peut être présent jusqu'à 85 % des cas (Brown et Magargal, 1988). Dans la majorité des cas, aussi bien les artères que les veines sont imprégnées, mais l'imprégnation est souvent plus prononcée au niveau des artères (fig. 16-7). Une imprégnation des veines seules peut aussi être observée dans 10 % des cas. Des lésions des cellules endothéliales, du fait de l'hypoxie chronique, peuvent être responsables de cette imprégnation vasculaire.

L'observation d'un « bord d'attaque » (*leading edge*) bien défini du colorant dans une artère de la rétine est un signe peu fréquent mais caractéristique du syndrome d'ischémie oculaire du fait de l'hypoperfusion (fig. 16-8).

Environ quinze pour cent des yeux présente un œdème maculaire aux temps tardifs de l'examen (Brown, 1986). L'hypoxie et les lésions endothéliales qui en résultent, tout comme la diffusion à partir des microanévrismes ou des télangiectasies, sont responsables de l'épaississement rétinien. L'accumulation de la fluorescéine peut être minime ou sévère ; elle est souvent associée à une hyperfluorescence papillaire, secondaire à une hyperperméabilité des petits vaisseaux à l'intérieur de la papille optique, sans qu'il n'y ait cependant d'œdème papillaire (Brown, 1986).

Des zones de non-perfusion capillaire peuvent être observées chez certains patients et sont, le plus souvent, localisées dans la périphérie moyenne (Brown et Magargal, 1988) (fig. 16-9).

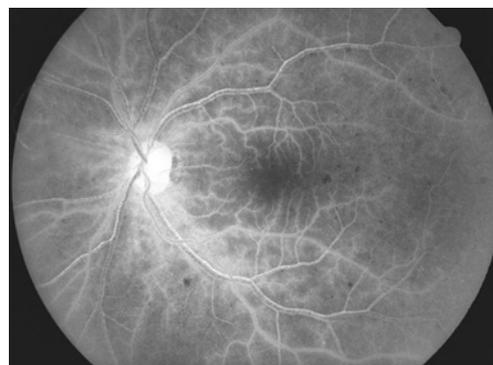


Fig. 16-7 – **Syndrome d'ischémie oculaire.** Imprégnation des vaisseaux de la rétine plus proéminente au niveau des artères.

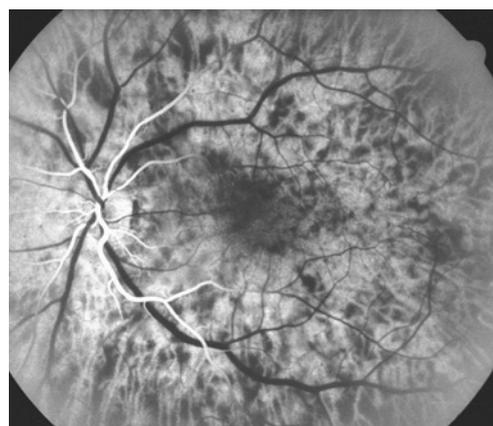


Fig. 16-8 – **Syndrome d'ischémie oculaire.** Image d'angiographie à la fluorescéine à 35 secondes. « Bord d'attaque » caractéristique du colorant dans les artères de la rétine et l'hypo-fluorescence de fond correspondant à un remplissage incomplet de la choriocapillaire.

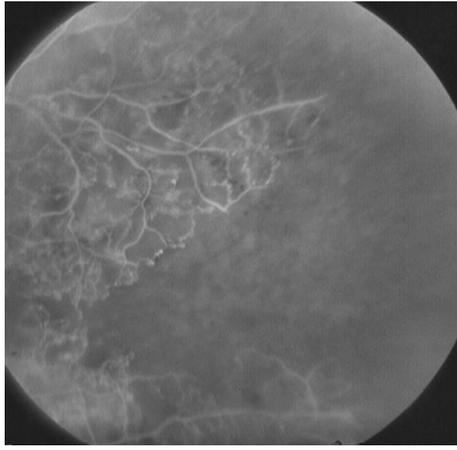


Fig. 16-9 – **Syndrome d'ischémie oculaire.** Image d'angiographie à la fluorescéine de la rétine périphérique. Notez les zones de non-perfusion capillaire.

ANGIOGRAPHIE AU VERT D'INDOCYANINE

L'angiographie au vert d'indocyanine permet d'étudier la circulation choroïdienne de façon plus appropriée et plus détaillée que l'angiographie à la fluorescéine et de mettre ainsi en évidence les altérations circulatoires dans le syndrome d'ischémie oculaire (Utsugi et al., 2004).

Le temps circulatoire bras-choroïde (temps, normalement de dix secondes, s'écoulant depuis l'injection du colorant jusqu'à son apparition dans les artères de la choroïde) et le temps circulatoire intrachoroïdien (temps, normalement de six secondes, s'écoulant depuis la première apparition du colorant dans les artères de la choroïde jusqu'au remplissage complet des veines de la choroïde) sont prolongés et suggèrent une hypoperfusion choroïdienne. Cette dernière peut entraîner des modifications obstructives des vaisseaux de la choroïde, avec de multiples occlusions de la choriocapillaire du pôle postérieur et/ou de la périphérie moyenne.

Des modifications apparaissent également au niveau des zones de partage des eaux (*watershed zones*). Comparativement aux sujets sains, pendant la phase artérielle du remplissage de la choroïde, la zone de partage des eaux postérieure, située entre la papille optique et la macula, persiste plus longtemps, comme une zone hypofluorescente en raison d'un remplissage lent (fig. 16-10). Un remplissage

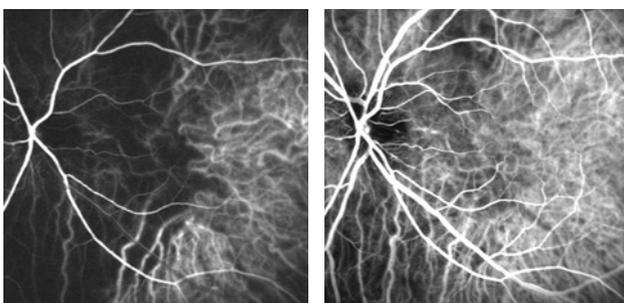


Fig. 16-10 – **Syndrome d'ischémie oculaire.** Image d'angiographie au vert d'indocyanine. **a.** Hypofluorescence choroïdienne correspondant à la zone de partage des eaux chez un patient avec le syndrome d'ischémie oculaire. **b.** Le remplissage au sein de la zone de partage des eaux est lent et, dans la séquence angiographie 10 secondes plus tard, on observe toujours l'hypofluorescence choroïdienne.

lent et/ou une occlusion de la choriocapillaire de la zone de partage des eaux de la périphérie rétinienne peut aussi être observé.

Aux temps tardifs de l'examen, l'hyperfluorescence diffuse, reflétant la perfusion de la choriocapillaire, est diminuée et l'arbre vasculaire choroïdien sous-jacent paraît atténué. Les parois des veines choroïdiennes peuvent s'imprégner et donner l'aspect d'hyperfluorescences linéaires aux temps tardifs de l'angiographie.

ÉLECTRORÉTINOGRAPHIE

L'onde b de l'électrorétinogramme correspond à l'activité des cellules de Müller et/ou des cellules bipolaires et, par conséquent, au fonctionnement de la rétine interne, tandis que l'onde a correspond à l'activité des photorécepteurs de la rétine externe. Ainsi, dans l'occlusion de l'artère centrale de la rétine, où il y a essentiellement une ischémie de la rétine interne, l'amplitude de l'onde b est diminuée (Brown et al., 1982).

Dans le syndrome d'ischémie oculaire où la circulation de la rétine et de la choroïde sont toutes deux compromises, une ischémie de la rétine interne et externe en résulte, conduisant à une diminution de l'amplitude, voire à une absence à la fois des ondes a et b (Brown et Magargal, 1988).

En améliorant la perfusion oculaire, la chirurgie reconstructive des artères carotides permet un meilleur fonctionnement de la rétine et une augmentation des ondes a et b de l'électrorétinogramme (Story et al., 1995).

IMAGERIE DU SYSTÈME CAROTIDIEN

L'artériographie est considérée comme le standard d'or, aussi bien pour l'évaluation diagnostique des maladies vasculaires que pour la validation de nouvelles modalités diagnostiques. Cependant, il s'agit d'un examen onéreux et qui peut entraîner des complications. Le taux d'accident vasculaire cérébral résultant de l'angiographie cérébrale dans l'étude ACAS (*Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study*) était de 1,2 % et représentait la moitié du taux de 2,3 % d'accident vasculaire cérébral compliquant le groupe des patients opérés d'endartérectomie (*Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study*, 1995).

Une amélioration de la technologie utilisée dans les méthodes diagnostiques non invasives permet, dans une grande partie de cas, de décider de la nécessité ou pas du traitement chirurgical sans avoir recours à l'angiographie, évitant ainsi le coût et les risques qui lui sont inhérents.

L'échographie couleur Duplex est la méthode de choix pour l'évaluation non invasive de la pathologie vasculaire de la partie extracrânienne de la carotide. La technologie Duplex associe l'échographie B et l'effet Doppler couleur dans un seul appareil permettant à la fois une analyse morphologique des vaisseaux étudiés et de leurs lésions (localisation, étendue, sévérité) ainsi que leurs répercussions hémodynamiques. Le degré de sténose est évalué en tenant compte des mesures de la vitesse du flux sanguin, la mesure la plus fiable étant celle de la vitesse systolique maximale au niveau de la carotide interne et son rapport avec celle de la carotide commune (Lewis et Wardlaw, 2002). La précision de l'échographie Duplex pour la détection d'une sténose de plus de 50 %, est au-dessus de 90 % (Zierler, 1999). La sensibilité et la spécificité pour des sténoses de plus de 70 % dépassent 90 % et 80 % respectivement (Romero et al., 2005). La principale limitation est l'incapacité d'examiner directement les segments proximaux des branches de l'arc aortique et les vaisseaux intracrâniens.

La combinaison de l'échographie Duplex avec l'angiographie par résonance magnétique augmente la précision dans le diagnostic de la sténose carotidienne (Nederkoorn et al., 2003). Cette approche combinée limite encore plus la nécessité de l'artériographie invasive (Back et al., 2003) (fig. 16-11).

L'angio-CT permet de détecter l'occlusion carotidienne et la sténose carotidienne minimale (degré de sténose de 0 % à 29 %). Elle permet également de déterminer si une sténose est supérieure à 50 %. Cependant, il est impossible de faire de distinction fiable entre une sténose modérée (50 % à 69 %) et sévère (70 % à 99 %), ce qui limite son utilisation dans l'investigation et le traitement de la sténose carotidienne (Anderson et al., 2000) (fig. 16-12).

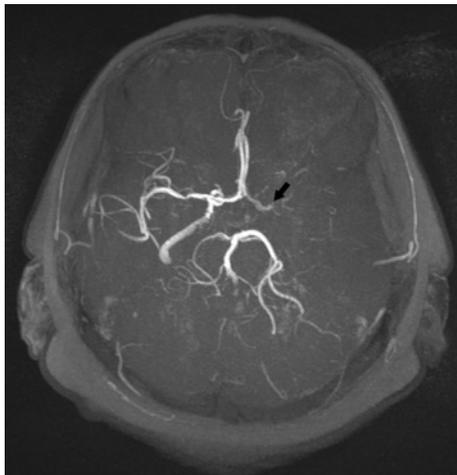


Fig. 16-11 – Image d'angiographie par résonance magnétique chez une patiente présentant le syndrome d'ischémie oculaire. Notez l'occlusion de l'artère carotidienne interne gauche (flèche noire), les plaques athéromateuses avec sténoses serrées au niveau du canal carotidien et du siphon carotidien à droite et la présence de quelques collatérales provenant de l'artère carotidienne externe gauche.



Fig. 16-12 – Reconstruction tridimensionnelle d'un angio-CT chez un patient atteint du syndrome d'ischémie oculaire. On peut voir les occlusions des deux artères carotides communes, les nombreuses collatérales, la vertébrale gauche hyperplasique et la carotide externe droite présentant un moignon calcifié.

Cependant, l'artériographie conventionnelle garde ses indications : lorsque les méthodes non invasives ont des résultats discordants ou qu'ils sont difficiles à interpréter ou à réaliser techniquement, lorsque la maladie n'est pas limitée à la bifurcation carotidienne ou à la partie proximale de la carotide interne, en présence des variantes anatomiques de cette dernière, pour confirmer une occlusion totale de la carotide interne ou encore pour l'exploration des patients avec une maladie vasculaire non athérosclérotique, pour n'en citer que quelques-unes.

IMAGERIE DOPPLER DE L'ORBITE

L'imagerie Doppler couleur des vaisseaux rétrobulbaires permet une analyse qualitative et quantitative du débit sanguin rétrobulbaire chez les patients présentant une sténose carotidienne, particulièrement chez ceux qui développent le syndrome d'ischémie oculaire. Cet outil est intéressant pour le diagnostic et le suivi de tels patients (Ward et al., 1995).

Diverses études ont démontré que, chez ces patients comparés aux groupes contrôles, les paramètres hémodynamiques sont modifiés, ce qui suggère une diminution du débit sanguin rétrobulbaire. En effet, la vitesse maximale systolique et la vitesse télédiastolique du flux sanguin au niveau de l'artère ophtalmique, de l'artère centrale de la rétine et des artères ciliaires courtes postérieures sont réduites (Ho et al., 1992 ; Hu et al., 1993 ; Costa et al., 1997). Par ailleurs, l'indice de résistivité de l'artère centrale de la rétine et des artères ciliaires courtes postérieures est augmenté (Ho et al., 1992 ; Costa et al., 1997), indiquant une réduction de la perfusion oculaire. De plus, une inversion de la direction du flux sanguin peut exister dans l'artère ophtalmique (Ho et al., 1992 ; Hu et al., 1993 ; Costa et al., 1997), redevenant normale après endartérectomie (Ward et al., 1995).

OPHTALMODYNAMOMÉTRIE ET PLÉTHYSMOGRAPHIE OCULAIRE

L'ophtalmodynamométrie est une technique utilisée pour déterminer la pression dans l'artère centrale de la rétine et, par extension, dans l'artère ophtalmique. Populaires dans les années soixante-dix, les mesures ophtalmodynamométriques étaient réalisées en augmentant la pression intraoculaire par l'application d'une force extérieure sur le globe oculaire puis en observant les vaisseaux de la rétine au niveau de la tête du nerf optique via un ophtalmoscope direct ou indirect jusqu'à ce que des pulsations apparaissent sur l'artère centrale de la rétine. Au moment où les pulsations apparaissent, la force appliquée est indicative de la pression diastolique de l'artère ophtalmique alors qu'une augmentation de la force jusqu'à ce que les pulsations cessent est indicative de la pression systolique. Les mesures diastoliques, plus fiables que les mesures systoliques, sont diminuées dans le syndrome d'ischémie oculaire (Jonas et Niessen, 2002) ; elles s'améliorent après chirurgie des carotides (Kearns, 1978).

La pléthysmographie oculaire, autre méthode non invasive, permet d'estimer la pression dans l'artère ophtalmique en mesurant les variations du volume du globe oculaire ou « pulsations oculaires » qui dépendent du débit sanguin, ce dernier étant sous l'influence des modifications de la pression intraoculaire (Gee, 1985). En présence d'une maladie carotidienne occlusive, la pression de perfusion oculaire étant plus basse, une pression intraoculaire inférieure est nécessaire avant que les premières pulsations oculaires puissent apparaître et sont enregistrées plus tardivement par rapport au côté sain (Gee, 1985).

Tableau 16-II
Diagnostic différentiel entre le syndrome d'ischémie oculaire, l'OVCR et la rétinopathie diabétique.

| | | Syndrome d'ischémie oculaire | OVCR | Rétinopathie diabétique |
|--------------------------------|---|--|---------------------------------|---|
| Latéralité | | 80 % unilatéral | Souvent unilatérale | Bilatérale |
| Âge | | 50-80 ans | 50-80 ans | Variable |
| Signes fondoscopiques | Veines | Dilatées, moniliformes, non tortueuses | Dilatées et tortueuses | Dilatées et moniliformes |
| | Hémorragies | Punctiformes et en tache à la périphérie moyenne | En flammèche au pôle postérieur | Punctiformes et en tache au pôle postérieur |
| | Microanévrismes | À la périphérie moyenne | Localisation variable | Au pôle postérieur |
| | Exsudats durs | Absents | Rares | Fréquents |
| | Papille optique | Normale | Cœdème papillaire | Papillopathie diabétique |
| | Pression de perfusion de l'artère centrale de la rétine | Diminuée | Normale | Normale |
| Angiographie à la fluorescéine | Remplissage de la choroïde | Retardé, inhomogène | Normal | Normal |
| | Temps artérioveineux | Prolongé | Prolongé | Peut être prolongé |
| | Imprégnation des vaisseaux de la rétine | Artères, veines | Veines | Souvent absente |

POTENTIELS VISUELS ÉVOQUÉS

Les potentiels visuels évoqués après une stimulation lumineuse intense (*photo-stress*) montrent une augmentation des latences et une diminution des amplitudes (Parisi, 2001). Le temps nécessaire pour que les potentiels visuels évoqués reviennent aux valeurs initiales, ou temps de récupération, varie entre 68 et 78 secondes chez les sujets sains et est augmenté chez les patients avec une sténose sévère des carotides, alors qu'il s'améliore après endartérectomie (Franchi et al., 1990).

DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL

Les conditions pathologiques pouvant prêter à confusion avec le syndrome d'ischémie oculaire et qui doivent être considérées dans le diagnostic différentiel sont la forme non ischémique de l'occlusion de la veine centrale de la rétine (OVCR) et la rétinopathie diabétique (Kearns, 1983). Les signes cliniques et angiographiques qui permettent la distinction entre ces trois atteintes vasculaires sont résumés dans le tableau 16-II.

Quand l'OVCR se présente sous sa forme complète hémorragique avec un œdème papillaire et des hémorragies sur les quatre quadrants de la rétine, le diagnostic est évident alors qu'il est plus difficile à poser lorsque l'occlusion est incomplète. Cependant, dans ce dernier cas, les veines sont à la fois dilatées et tortueuses et les hémorragies sont le plus souvent localisées au niveau de la papille optique ou à sa proximité. Au contraire, dans le syndrome d'ischémie oculaire, les veines sont dilatées avec des irrégularités au niveau de leur calibre mais non tortueuses et les hémorragies

sont surtout localisées à la périphérie moyenne de la rétine. Par ailleurs, à l'angiographie à la fluorescéine, un temps artérioveineux prolongé est présent dans les deux cas, mais des déficits de perfusion choroïdienne et une imprégnation prédominante des artères de la rétine sont caractéristiques du syndrome d'ischémie oculaire.

La rétinopathie diabétique et le syndrome d'ischémie oculaire peuvent coexister chez le même patient. La présence d'exsudats durs et la localisation prépondérante de microanévrismes et d'hémorragies au pôle postérieur parlent en faveur d'altérations liées à la rétinopathie diabétique.

Il a été proposé qu'en présence d'une asymétrie de rétinopathie diabétique proliférante, une sténose carotidienne sévère est souvent présente et que cette dernière est ipsilatérale par rapport à la rétinopathie la moins sévère, jouant un rôle de protection contre le développement de néovaisseaux (Gay et Rosenbaum, 1966). Ceci n'a pas pu être démontré dans une étude prospective ayant rapporté une incidence de 20 % seulement de maladie carotidienne sévère en cas d'asymétrie, pouvant être aussi bien ipsilatérale que controlatérale par rapport à la rétinopathie diabétique la moins avancée (Duker et al., 1990).

ASSOCIATIONS SYSTÉMIQUES

Au niveau du système carotidien, l'athérosclérose représente la cause majeure du syndrome d'ischémie oculaire et signe une maladie athérosclérotique diffuse et avancée (Brown et Magargal, 1988). Les plaques d'athérosclérose sont le plus souvent localisées sur la bifurcation carotidienne ou la partie proximale de la

carotide interne, mais une sténose de la partie intracrânienne de la carotide interne peut, quoique rarement, être responsable du syndrome d'ischémie oculaire (Marx *et al.*, 2004). Les maladies liées à l'athérosclérose sont fréquemment observées chez les patients qui présentent ce syndrome. Selon Sivalingam *et al.*, des antécédents de maladie cardiaque ischémique, d'accident vasculaire cérébral et de maladie vasculaire périphérique sont présents dans 48 %, 27 % et 19 % des cas respectivement, ce qui parle en faveur d'une athérosclérose sévère et généralisée (Sivalingam *et al.*, 1989).

Des facteurs de risque supplémentaires, aussi bien pour l'athérosclérose que pour l'artériosclérose, comme l'hypertension artérielle et le diabète sucré, ont été rapportés avec une fréquence de 73 % et 56 % respectivement chez les patients avec le syndrome d'ischémie oculaire (Sivalingam *et al.*, 1989) ; en revanche, selon l'étude Framingham, leur prévalence dans une population contrôlée du même âge et sexe est de 26 % pour l'hypertension artérielle et de 6 % pour le diabète sucré (*The Framingham Study*, 1977).

Occasionnellement, le syndrome d'ischémie oculaire peut être associé à des causes plus rares telles que la dissection de la carotide (Duker et Belmont, 1988), l'artérite à cellules géantes (Hamed *et al.*, 1992), le syndrome de la crosse aortique (Hedges, 1964) et l'artérite de Takayasu (Chun *et al.*, 2001). Des cas isolés de syndrome d'ischémie oculaire associés au syndrome vasospastique (Winterkorn et Beckman, 1995), la maladie moya-moya et la neurofibromatose chez un enfant (Barrall et Summers, 1996) et la sclérodermie simulant une occlusion de l'artère centrale de la rétine (Konuk *et al.*, 2006) sont décrits dans la littérature.

Théoriquement, toute condition pathologique entraînant une occlusion ou une sténose sévère de la carotide comme la dysplasie fibromusculaire (Effeney *et al.*, 1983), la maladie de Behçet (Dhobb *et al.*, 1986), les traumatismes (Sadun *et al.*, 1983) ou d'autres pathologies inflammatoires peuvent se présenter sous la forme du syndrome d'ischémie oculaire.

Artérite à cellules géantes

L'artérite à cellules géantes est une vascularite systémique chronique des artères élastiques de moyen et de gros calibre qui affectent surtout les artères originaires de la crosse aortique. L'artère temporale superficielle, l'artère ophtalmique, les artères ciliaires postérieures et les artères vertébrales sont le plus souvent concernées.

Le syndrome d'ischémie oculaire et l'ischémie du segment antérieur sont des manifestations inhabituelles de l'artérite à cellules géantes. Les patients affectés se présentent souvent avec une neuropathie optique antérieure en association avec un œdème cornéen, des plis descemétiques, une uvéite, des précipités endothéliaux, des opacités cristalliniennes et une hypotonie oculaire (Hamed *et al.*, 1992).

Une ischémie isolée du segment antérieur, sans atteinte du segment postérieur témoignant de l'atteinte des artères ciliaires antérieures (McKillop *et al.*, 2006), ainsi que des cas bilatéraux (Casson *et al.*, 2001) sont possibles. En l'absence d'atteinte du nerf optique, le pronostic visuel après traitement est bon et la majorité des lésions sont réversibles (Hamed *et al.*, 1992 ; McKillop *et al.*, 2006) (cf. chapitre 20).

Syndrome de la crosse aortique et artérite de Takayasu

Le syndrome de la crosse aortique comprend une variété de conditions pathologiques entraînant une oblitération progressive

des gros troncs artériels originaires de la crosse aortique. Deux formes étiologiques principales de ce syndrome existent ; la forme primaire, ou inflammatoire, et la forme secondaire, ou dégénérative, qui est le plus souvent liée à l'athérosclérose et qui concerne des patients plus âgés, à partir de cinquante à soixante ans (Kahn *et al.*, 1986).

La forme inflammatoire comprend principalement l'artérite de Takayasu, ou « maladie sans pouls », l'aortite syphilitique et les collagénoses, principalement la périartérite noueuse (Hedges, 1964). L'artérite de Takayasu sous sa forme classique est rare et parfois considérée comme une entité à part.

Les patients atteints du syndrome de la crosse aortique présentent les signes et les symptômes qui sont en relation avec une hypoperfusion oculaire, cérébrale et/ou des membres supérieurs (Hedges, 1964 ; Kahn *et al.*, 1986). Ils se plaignent d'extrémités froides, de paresthésies et de claudication intermittente des membres supérieurs. Le pouls radial et carotidien est faible voire absent.

Souvent, ce sont les symptômes oculaires qui amènent le patient à la consultation, les plus fréquents étant les amauroses fugaces récidivantes. D'autres symptômes incluent les phosphènes et les déficits du champ visuel, des épisodes de douleurs oculaires et péri-oculaires et une baisse de l'acuité visuelle. Une inflammation oculaire peut être le symptôme initial d'une maladie vasculaire brachio-céphalique. Les signes cliniques oculaires sont ceux du syndrome d'ischémie oculaire et peuvent se compliquer, dans certains cas, de glaucome néovasculaire et de décollement de la rétine.

L'artérite de Takayasu est une inflammation chronique granulomateuse de l'aorte et de ses branches principales. Initialement considérée comme étant réservée aux jeunes femmes d'origine orientale, il est actuellement reconnu qu'elle peut affecter les deux sexes de toutes les ethnies. Le pouls radial est diminué ou absent dans 84 % à 96 % des cas, associé à une différence de la pression artérielle systémique entre les deux bras. Les complications les plus importantes sont l'insuffisance aortique, l'hypertension secondaire à la sténose des artères rénales, la formation d'anévrysmes et la rétinopathie (Johnston *et al.*, 2002).

Approximativement la moitié des patients atteints de cette artérite présente des symptômes oculaires dont le plus fréquent est l'amaurose fugace (Chun *et al.*, 2001). Lorsque l'artérite concerne l'aorte descendante et l'artère rénale et qu'elle épargne les carotides, il en résulte une insuffisance vasculaire des membres inférieurs et une hypertension des membres supérieures, se compliquant souvent d'une rétinopathie hypertensive (Sagar *et al.*, 1994 ; Chun *et al.*, 2001).

Au contraire, une rétinopathie hypotensive, ou rétinopathie de Takayasu, complique le tableau clinique si l'artérite concerne la crosse aortique et/ou les carotides, du fait de l'ischémie oculaire, et le taux de mortalité lié à la maladie est alors augmenté (Chun *et al.*, 2001).

L'incidence de la rétinopathie de Takayasu varie entre 13,5 % et 33 % en fonction des études et de l'origine de la population étudiée (Sagar *et al.*, 1994 ; Chun *et al.*, 2001). Sous sa forme modérée, une dilatation des vaisseaux de la rétine et des microanévrismes capillaires peuvent être observés. Avec la progression de la maladie et l'aggravation de l'ischémie oculaire, des anastomoses artérioveineuses et une rétinopathie proliférante peuvent se développer et se compliquer d'un glaucome néovasculaire, un hémato-vitré, un décollement tractionnel de la rétine et une atrophie optique avec des répercussions potentiellement néfastes sur la fonction visuelle (Chun *et al.*, 2001).

Le syndrome d'ischémie oculaire, parfois bilatéral, peut être la manifestation initiale de la maladie (Koz *et al.*, 2007).

TRAITEMENT CHIRURGICAL

Diverses études prospectives, multicentriques et randomisées avaient été conçues pour évaluer l'efficacité et les risques de l'endartérectomie carotidienne. Cette dernière est efficace aussi bien chez les patients symptomatiques avec une sténose de 70 % à 99 % que chez les patients asymptomatiques avec une sténose de 60 % ou plus. Plus spécifiquement, les investigateurs de l'étude NASCET (*North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial*) ont rapporté une diminution de 17 % du risque absolu d'accident vasculaire cérébral ipsilatéral à deux ans et de 10 % du risque absolu d'accident vasculaire cérébral majeur ou léthal dans le groupe traité chirurgicalement par rapport au groupe traité médicalement (*North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators*, 1991).

De même, le groupe de l'étude ECST (*European Carotid Surgery Trial*) a démontré l'efficacité de l'endartérectomie chez les patients avec une sténose de 70 % à 99 % — six fois moins d'accident vasculaire cérébral ipsilatéral après trois ans — mais, chez les patients avec une sténose minimale (0 % à 29 %), le bénéfice du traitement chirurgical était faible et dépassé par les risques liés à l'opération (*European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group*, 1991).

Chez les patients présentant le syndrome d'ischémie oculaire, l'effet de l'endartérectomie a également été étudié. Costa *et al.* ont rapporté une amélioration du débit sanguin rétrobulbaire ipsilatéral après endartérectomie ainsi qu'une augmentation significative de la vitesse systolique maximale et télédiastolique accompagnée d'une réduction significative de l'indice de résistivité des artères ciliaires courtes postérieures et de l'artère centrale de la rétine (Costa *et al.*, 1999). De plus, les patients qui avaient un flux rétrograde au niveau de l'artère ophtalmique avant la chirurgie, ont montré un flux antérograde post-endartérectomie. L'amélioration des paramètres hémodynamiques était en accord avec une résolution des signes ophtalmoscopiques.

Une amélioration du débit sanguin de la rétine a été récemment décrite après endartérectomie (Ishikawa *et al.*, 2002). Des résultats similaires ont été rapportés par d'autres auteurs, ce qui parle en faveur du rôle de l'endartérectomie dans l'amélioration de la perfusion oculaire et dans l'amélioration ou la prévention de la progression clinique du syndrome d'ischémie oculaire (Rubin *et al.*, 1990 ; Cohn *et al.*, 1999 ; Kawaguchi *et al.*, 2001 ; Rennie et Flanagan, 2002).

Contrairement aux observations précédentes, Sivalingam *et al.* n'ont pas pu montrer d'effet bénéfique de la chirurgie en termes de stabilisation ou d'amélioration de l'acuité visuelle. Parmi les patients traités par endartérectomie, l'acuité visuelle s'est dégradée dans 60 % des cas, elle s'est améliorée dans 7 % des cas et, dans les 33 % des cas restants, elle est restée stable. Parmi les patients traités par chirurgie de pontage entre l'artère temporale superficielle et l'artère cérébrale moyenne (STA-MCA bypass), l'acuité visuelle s'est dégradée dans 77 % des cas et elle est restée stable dans 23 % des cas. Néanmoins, la majorité des patients présentaient une néovascularisation de l'iris, facteur de mauvais pronostic, contrairement aux patients inclus dans les études précitées qui n'avaient qu'une rubéose irienne minimale ou pas du tout, d'où l'importance d'un diagnostic et d'une prise en charge précoces des patients ayant un syndrome d'ischémie oculaire.

Plusieurs équipes ont étudié l'effet de la chirurgie de pontage chez des patients présentant le syndrome d'ischémie oculaire. Cette intervention peut être réalisée chez les patients avec une occlusion

totale (100 %) de la carotide interne ou de la carotide commune, lorsque la sténose se trouve dans un site inaccessible par endartérectomie ou encore lorsque la lésion responsable de la sténose diffère d'une plaque d'athérosclérose, comme une dysplasie fibromusculaire (Sundt *et al.*, 1976). Une amélioration des signes cliniques d'angine oculaire tout comme une augmentation de la pression de perfusion de l'artère centrale de la rétine ont été rapportées dans certains cas (Kearns, 1978). Par la suite, d'autres auteurs ont confirmé ces résultats (Kearns *et al.*, 1980 ; Mehdorn *et al.*, 1986 ; Shibuya *et al.*, 1990 ; Kawaguchi *et al.*, 1999). Kawaguchi *et al.* ont démontré, chez trente-deux patients présentant le syndrome d'ischémie oculaire, une amélioration des paramètres hémodynamiques après chirurgie de pontage et un flux rétrograde au niveau de l'artère ophtalmique ; après trois mois de suivi, 56 % d'entre eux ont développé un flux antérograde (Kawaguchi *et al.*, 1999). À la fin du suivi, l'acuité visuelle s'est améliorée chez 47 % des patients, les autres patients préservant le même niveau d'acuité visuelle. Concernant les modifications hémodynamiques au niveau de l'artère centrale de la rétine après chirurgie de pontage, des résultats comparables ont été décrits par le même auteur (Kawaguchi *et al.*, 1994).

Cependant, l'*International Cooperative Extracranial-Intracranial Bypass Study*, une étude multicentrique randomisée initiée en 1977, n'a pas réussi à démontrer un bénéfice de la chirurgie de pontage en termes de réduction du taux d'accident vasculaire cérébral ou de mortalité chez les patients avec une maladie symptomatique de la carotide interne et de l'artère cérébrale moyenne (*The EC/IC Bypass Study Group*, 1985). Les résultats décevants de cette étude ont été critiqués (Ausman et Diaz, 1986 ; Awad et Spetzler, 1986) et certains centres ont continué la pratique de ce type d'intervention chez des patients sélectionnés avec des résultats satisfaisants ; les patients qui présentent une symptomatologie persistante, réfractaire au traitement médical maximal et/ou une circulation cérébrale collatérale insuffisante — signifiant une réserve hémodynamique et métabolique cérébrale faible — peuvent en bénéficier (Nussbaum et Erickson, 2000 ; Adams *et al.*, 2001 ; Tummala *et al.*, 2003 ; Neff *et al.*, 2004).

L'hyperperfusion oculaire suite à la chirurgie des carotides peut entraîner une augmentation rapide et importante de la sécrétion de l'humeur aqueuse par le corps ciliaire et une hypertonie oculaire ou encore précipiter le développement d'un glaucome néovasculaire, pouvant nécessiter une chirurgie filtrante ou une cycloablation (Kearns, 1978 ; Melamed *et al.*, 1987 ; Nguyen *et al.*, 1996). La rétinopathie diabétique peut s'aggraver et se compliquer d'un œdème maculaire après endartérectomie (Bierly et Dunn, 1992).

Récemment, l'angioplastie de l'artère carotide avec prothèse endovasculaire a été utilisée chez les patients présentant le syndrome d'ischémie oculaire secondaire à une sténose sévère de la partie extracrânienne ou intracrânienne de la carotide interne avec des résultats satisfaisants, d'un point de vue hémodynamique et clinique (Kawaguchi *et al.*, 2006).

PHOTOCOAGULATION PANRÉTINIENNE

La photocoagulation panrétinienne peut être, dans certains cas, efficace pour faire régresser la néovascularisation de l'iris et des néovaisseaux du pôle postérieur et pour éviter le développement du glaucome néovasculaire (Carter, 1984 ; Johnston *et al.*, 1988 ; Sivalingam *et al.*, 1991) (fig. 16-13). Cependant, son efficacité est moins importante que lors du traitement de la rétinopathie diabétique proliférante puisque, dans une étude rétrospective, la PPR n'a entraîné de régression de la rubéose irienne que dans 36 % des yeux (Sivalingam *et al.*, 1991).

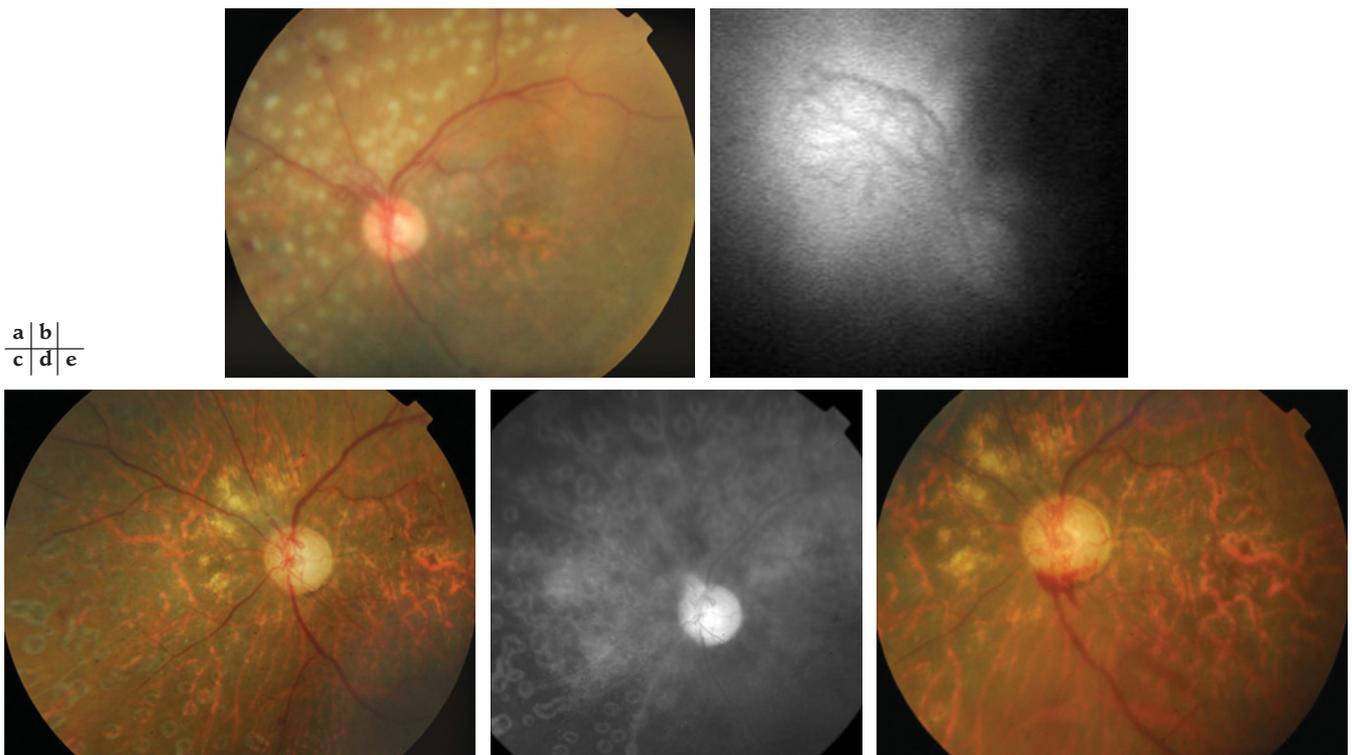


Fig. 16-13 – *Patiente âgée de 63 ans avec une néovascularisation papillaire associée à une occlusion complète de la carotide interne gauche. a. Une photocoagulation panrétinienne a été réalisée. b. Image d'angiographie à la fluorescéine à 16 minutes montrant la présence du colorant dans la cavité vitrénne alors que le bouquet néovasculaire, vide de colorant, apparaît de couleur grisâtre. c. Régression des néovaisseaux trois mois après l'application de PPR ; excavation papillaire débutante en raison du glaucome néovasculaire associé. d. L'angiographie à la fluorescéine confirme la régression néovasculaire. e. Malgré une tension intraoculaire contrôlée à des valeurs inférieures à 14 mmHg suite à une chirurgie filtrante, une hémorragie au bord papillaire est apparue, signifiant la progression du processus ischémique liée à l'occlusion carotidienne.*

Dans ce contexte, il est intéressant de noter que Mizener et al. n'ont pas trouvés des signes de non-perfusion capillaire de la rétine à l'angiographie à la fluorescéine chez des patients qui ont développé des néovaisseaux dans le cadre du syndrome d'ischémie oculaire (Mizener et al., 1997) ; cela suggère qu'une ischémie de l'uvée seule, sans ischémie de la rétine, peut suffire, dans certains cas, à la néovascularisation oculaire, comme cela a été également démontré lors d'études animales expérimentales (Hayreh et Baines, 1973).

La photocoagulation panrétinienne doit être réservée aux patients qui montrent des signes d'ischémie rétinienne (Malhotra et Gregory-Evans, 2000). Ces observations démontrent l'importance de l'angiographie à la fluorescéine dans l'investigation du syndrome d'ischémie oculaire.

TRAITEMENT MÉDICAL

Le traitement médical ophtalmologique consiste à traiter l'inflammation du segment antérieur et l'hypertonie intraoculaire lorsqu'elles compliquent le tableau clinique (Malhotra et Gregory-Evans, 2000). Les stéroïdes et les cycloplégiques en topique peuvent être utilisés contre l'inflammation. Les antagonistes α -adrénergiques et les α -agonistes en topique, en association avec les inhibiteurs de l'anhydrase carbonique en topique ou *per os*, si nécessaire et en absence des contre-indications, constituent la première ligne de traitement face à une augmentation de la pression intraoculaire.

Au stade du glaucome néovasculaire associé à une hypertonie intraoculaire, une chirurgie filtrante pénétrante, une cycloablation ou l'implantation d'un tube de drainage peuvent s'avérer nécessaires.

Concernant le traitement de l'œdème maculaire secondaire au syndrome d'ischémie oculaire, Klais et Spaide ont récemment décrit l'utilisation de la triamcinolone en injection intravitrénne, permettant la résolution de l'épaississement rétinien et l'amélioration de l'acuité visuelle mais nécessitant des injections répétées (Klais et Spaide, 2004). De même, l'injection intravitrénne de bevacizumab a été utilisée chez deux patients avec rubéose irienne et œdème maculaire secondaire au syndrome d'ischémie oculaire. La rubéose irienne a régressé et l'œdème maculaire s'est amélioré, mais sans amélioration ni de l'acuité visuelle ni de la pression intraoculaire (Amselem et al., 2007).

Le traitement médical général, en collaboration avec le médecin traitant du patient, consiste en la prise d'aspirine ou d'autres médicaments antiplaquetaires, tels que le dipyridamole (Kaiser et al., 1995), ou d'anticoagulants, éventuellement des inhibiteurs des canaux calciques lorsqu'une composante vasospastique est suspectée (Winterkorn et Beckman, 1995), et le traitement de facteurs de risque associés, comme, par exemple, l'hypercholestérolémie, l'hypertension, le diabète, le tabagisme, etc.

PRONOSTIC VISUEL ET VITAL

Sivalingham et al. ont étudié le pronostic visuel des patients présentant le syndrome d'ischémie oculaire (Sivalingham et al., 1991). Ils ont rapporté qu'à la présentation initiale, 43 % des yeux concernés avaient une acuité visuelle de 20/20 à 20/50 et 37 % une numération digitale ou moins. Une absence de perception lumi-

neuse n'est généralement pas rencontrée précocement dans l'évolution du syndrome, mais elle peut se développer plus tardivement, souvent secondairement au glaucome néovasculaire.

Après une année de suivi, avec ou sans traitement, 24 % des yeux maintiennent une acuité visuelle de 20/20 à 20/50 et 58 % ont une numération digitale ou moins. La présence d'une rubéose irienne est un facteur de mauvais pronostic visuel, avec 97 % des yeux ayant une acuité visuelle de numération digitale ou pire à la fin de la première année.

L'acuité visuelle au moment de la première visite constitue un autre facteur prédictif de l'acuité visuelle finale. Mizener *et al.* ont démontré que les patients avec une acuité visuelle initiale égale ou supérieure à 20/80 vont probablement garder le même niveau d'acuité visuelle, alors que ceux dont l'acuité visuelle était inférieure ou égale à 20/400 avaient tendance à conserver ou diminuer leur acuité visuelle initiale. Parmi les yeux avec une acuité visuelle sous 20/400, aucun n'avait une vision meilleure qu'une numération digitale après un suivi moyen d'une année (Mizener *et al.*, 1997).

Le taux de mortalité à cinq ans est de 40 % dans le groupe des patients avec le syndrome d'ischémie oculaire, alors qu'il est de 11 % dans le groupe contrôle selon l'étude Framingham (*The Framingham Study*, 1977 ; Sivalingam *et al.*, 1989). La maladie

cardiovasculaire est la première cause de mortalité, responsable de 63 % des décès, l'accident vasculaire cérébral étant la deuxième cause responsable de 19 % des décès (Sivalingam *et al.*, 1989).

CONCLUSION

Le syndrome d'ischémie oculaire est une condition rare mais grave pouvant entraîner une perte visuelle sévère et une douleur oculaire. La néovascularisation de l'iris est associée à un mauvais pronostic visuel.

Une connaissance des symptômes et des signes cliniques de ce syndrome est nécessaire de la part de l'ophtalmologue afin de le diagnostiquer précocement, quand le niveau d'acuité visuelle est encore suffisant et le pronostic encore bon. Un traitement approprié doit être initié avant le développement de lésions irréversibles. En outre, le syndrome d'ischémie oculaire peut représenter l'une des manifestations cliniques les plus précoces d'une maladie carotidienne sévère, associée à un risque cérébrovasculaire et cardiovasculaire significatif. Ainsi, en référant le patient aux internistes pour un bilan vasculaire, l'ophtalmologue peut également améliorer son pronostic vital.

À RETENIR

- ✓ Le syndrome d'ischémie oculaire est une condition rare associée à une maladie carotidienne sévère.
- ✓ Les symptômes principaux incluent une diminution de l'acuité visuelle, des antécédents d'amaurose fugace, surtout déclenchée par un stimulus tel que l'exposition à une lumière intense, et une douleur ischémique.
- ✓ Une dilatation des vaisseaux conjonctivaux et épiscléraux, une inflammation dans la chambre antérieure et une rubéose irienne sont les signes cliniques principaux au niveau du segment antérieur. Plus rarement, un œdème cornéen et des opacités cristalliniennes peuvent être observés.
- ✓ Au niveau du segment postérieur, les artères rétiniennes sont rétrécies et les veines le plus souvent dilatées mais non tortueuses. Les hémorragies rétiniennes sont le plus souvent localisées en périphérie moyenne. Des microanévrismes, des exsudats cotonneux et des néovaisseaux peuvent être observés.
- ✓ L'angiographie met en évidence une prolongation du temps de transit artérioveineux et un remplissage choroïdien inhomogène et/ou retardé.
- ✓ Le traitement médical général consiste en la prise en charge des maladies systémiques sous-jacentes associé éventuellement au traitement chirurgical.
- ✓ La présence d'une rubéose irienne et une acuité visuelle initiale basse sont des facteurs de mauvais pronostic visuel. Le taux de mortalité à cinq ans est de 40 %.

BIBLIOGRAPHIE

- Aasen J., Kerty E., Russell D. *et al.* (1988). Amaurosis fugax : clinical, Doppler and angiographic findings. *Acta Neurol Scand*, 77 : 450-455.
- Adams H.P. Jr., Powers W.J., Grubb R.L. Jr. *et al.* (2001). Preview of a new trial of extracranial-to-intracranial arterial anastomosis : the carotid occlusion surgery study. *Neurosurg Clin N Am*, 12 : 613-624, ix-x.
- Alizai A.M., Trobe J.D., Thompson B.G. *et al.* (2005). Ocular ischemic syndrome after occlusion of both external carotid arteries. *J Neuroophthalmol*, 25 : 268-272.
- Amsellem L., Montero J., Diaz-Llopis M. *et al.* (2007). Intravitreal bevacizumab (*Avastin*) injection in ocular ischemic syndrome. *Am J Ophthalmol*, 144 : 122-124.
- Anderson G.B., Ashforth R., Steinke D.E. *et al.* (2000). CT angiography for the detection and characterization of carotid artery bifurcation disease. *Stroke*, 31 : 2168-2174.
- Ausman J.I. et Diaz F.G. (1986). Critique of the extracranial-intracranial bypass study. *Surg Neurol*, 26 : 218-221.
- Awad I.A. et Spetzler R.F. (1986). Extracranial-intracranial bypass surgery : a critical analysis in light of the International Cooperative Study. *Neurosurgery*, 19 : 655-664.
- Back M.R., Rogers G.A., Wilson J.S. *et al.* (2003). Magnetic resonance angiography minimizes need for arteriography after inadequate carotid duplex ultrasound scanning. *J Vasc Surg*, 38 : 422-430.
- Barrall J.L. et Summers C.G. (1996). Ocular ischemic syndrome in a child with moyamoya disease and neurofibromatosis. *Surv Ophthalmol*, 40 : 500-504.
- Bierly J.R. et Dunn J.P. (1992). Macular edema after carotid endarterectomy in ocular ischemic syndrome. *Am J Ophthalmol*, 113 : 105-107.
- Biousse V. (1997). Carotid disease and the eye. *Curr Opin Ophthalmol*, 8 : 16-26.
- Bolling J.P. et Buettner H. (1990). Acquired retinal arteriovenous communications in occlusive disease of the carotid artery. *Ophthalmology*, 97 : 1148-1152.
- Brown G.C., Magargal L.E., Simeone F.A. *et al.* (1982). Arterial obstruction and ocular neovascularization. *Ophthalmology*, 89 : 139-146.
- Brown G.C. (1986). Macular edema in association with severe carotid artery obstruction. *Am J Ophthalmol*, 102 : 442-448.
- Brown G.C. et Magargal L.E. (1988). The ocular ischemic syndrome. Clinical, fluorescein angiographic and carotid angiographic features. *Int Ophthalmol*, 11 : 239-251.
- Bullock J.D., Falter R.T., Downing J.E. *et al.* (1972). Ischemic ophthalmia secondary to an ophthalmic artery occlusion. *Am J Ophthalmol*, 74 : 486-493.
- Carter J.E. (1984). Panretinal photocoagulation for progressive ocular neovascularization secondary to occlusion of the common carotid artery. *Ann Ophthalmol*, 16 : 572-576.

- Carter J.E. (1985). Chronic ocular ischemia and carotid vascular disease. *Stroke*, 16 : 721-728.
- Casson R.J., Fleming F.K., Shaikh A. et al. (2001). Bilateral ocular ischemic syndrome secondary to giant cell arteritis. *Arch Ophthalmol*, 119 : 306-307.
- Chun Y.S., Park S.J., Park I.K. et al. (2001). The clinical and ocular manifestations of Takayasu arteritis. *Retina*, 21 : 132-140.
- Cohn E.J. Jr., Sandager G.P., Benjamin M.E. et al. (1999). Assessment of ocular perfusion after carotid endarterectomy with color-flow duplex scanning. *J Vasc Surg*, 29 : 665-671.
- Costa V.P., Kuzniec S., Molnar L.J. et al. (1997). Clinical findings and hemodynamic changes associated with severe occlusive carotid artery disease. *Ophthalmology*, 104 : 1994-2002.
- Costa V.P., Kuzniec S., Molnar L.J. et al. (1999). The effects of carotid endarterectomy on the retrobulbar circulation of patients with severe occlusive carotid artery disease. An investigation by color Doppler imaging. *Ophthalmology*, 106 : 306-310.
- Dhobb M., Ammar F., Bensaid Y. et al. (1986). Arterial manifestations in Behcet's disease : four new cases. *Ann Vasc Surg*, 1 : 249-252.
- Diener H.C. et Ruprecht K.W. (1981). Ocular key symptoms of extracranial cerebrovascular disease. *Arch Psychiatr Nerven*, 230 : 129-139.
- Duker J.S. et Belmont J.B. (1988). Ocular ischemic syndrome secondary to carotid artery dissection. *Am J Ophthalmol*, 106 : 750-752.
- Duker J.S., Brown G.C., Bosley T.M. et al. (1990). Asymmetric proliferative diabetic retinopathy and carotid artery disease. *Ophthalmology*, 97 : 869-874.
- Effeney D.J., Krupski W.C., Stoney R.J. et al. (1983). Fibromuscular dysplasia of the carotid artery. *Aust N Z J Surg*, 53 : 527-531.
- European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group (1991). MRC European Carotid Surgery Trial : interim results for symptomatic patients with severe (70-99 %) or with mild (0-29 %) carotid stenosis. *Lancet*, 337 : 1235-1243.
- Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study (1995). Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. *JAMA*, 273 : 1421-1428.
- Franchi A., Groppi E., Taratufolo G. et al. (1990). Improvement of VEP photostress recovery test in patients with stenosis of the carotid artery and thrombosis of the internal contralateral carotid, after endarterectomy. *Int Angiol*, 9 : 25-28.
- Gay A.J. et Rosenbaum A.L. (1966). Retinal artery pressure in asymmetric diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol*, 75 : 758-762.
- Geer W. (1985). Ocular pneumoplethysmography. *Surv Ophthalmol*, 29 : 276-292.
- Hamed L.M., Guy J.R., Moster M.L. et al. (1992). Giant cell arteritis in the ocular ischemic syndrome. *Am J Ophthalmol*, 113 : 702-705.
- Hayreh S.S. et Baines J.A. (1973). Occlusion of the vortex veins. An experimental study. *Br J Ophthalmol*, 57 : 217-238.
- Hedges T.R. (1964). The aortic arch syndromes. *Arch Ophthalmol*, 71 : 28-34.
- Hedges T.R. Jr. (1963). Ophthalmoscopic findings in internal carotid artery occlusion. *Am J Ophthalmol*, 55 : 1007-1012.
- Ho A.C., Lieb W.E., Flaharty P.M. et al. (1992). Color Doppler imaging of the ocular ischemic syndrome. *Ophthalmology*, 99 : 1453-1462.
- Hollenhorst R.W., Kublin J.G. et Millikan C.H. (1963). Ophthalmodynamometry in the diagnosis of intracerebral orthostatic hypotension. *Mayo Clin Proc*, 38 : 532-547.
- Hu H.H., Sheng W.Y., Yen M.Y. et al. (1993). Color Doppler imaging of orbital arteries for detection of carotid occlusive disease. *Stroke*, 24 : 1196-1203.
- Ishikawa K., Kimura I., Shinoda K. et al. (2002). In situ confirmation of retinal blood flow improvement after carotid endarterectomy in a patient with ocular ischemic syndrome. *Am J Ophthalmol*, 134 : 295-297.
- Johnston M.E., Gonder J.R. et Canny C.L. (1988). Successful treatment of the ocular ischemic syndrome with panretinal photocoagulation and cerebrovascular surgery. *Can J Ophthalmol*, 23 : 114-119.
- Johnston S.L., Lock R.J. et Gompels M.M. (2002). Takayasu arteritis : a review. *J Clin Pathol*, 55 : 481-486.
- Jonas J.B. et Niessen A. (2002). Ophthalmodynamometric diagnosis of unilateral ischemic ophthalmopathy. *Am J Ophthalmol*, 134 : 911-912.
- Kahn M., Knox D.L. et Green W.R. (1986). Clinicopathologic studies of a case of aortic arch syndrome. *Retina*, 6 : 228-233.
- Kaiboriboon K., Piriyaawat P. et Selhorst J.B. (2001). Light-induced amaurosis fugax. *Am J Ophthalmol*, 131 : 674-676.
- Kaiser H.J., Stumpf D. et Flammer J. (1995). Short-term effect of dipyridamole on blood flow velocities in the extraocular vessels. *Int Ophthalmol*, 19 : 355-358.
- Kawaguchi S., Sakaki T., Kamada K. et al. (1994). Effects of superficial temporal to middle cerebral artery bypass for ischaemic retinopathy due to internal carotid artery occlusion/stenosis. *Acta Neurochir (Wien)*, 129 : 166-170.
- Kawaguchi S., Sakaki T., Morimoto T. et al. (1999). Effects of bypass on ocular ischaemic syndrome caused by reversed flow in the ophthalmic artery. *Lancet*, 354 : 2052-2053.
- Kawaguchi S., Okuno S., Sakaki T. et al. (2001). Effect of carotid endarterectomy on chronic ocular ischemic syndrome due to internal carotid artery stenosis. *Neurosurgery*, 48 : 328-332 ; discussion 322-323.
- Kawaguchi S., Sakaki T., Iwahashi H. et al. (2006). Effect of carotid artery stenting on ocular circulation and chronic ocular ischemic syndrome. *Cerebrovasc Dis*, 22 : 402-408.
- Kearns T.P. et Hollenhorst R.W. (1963). Venous stasis retinopathy of occlusive disease of the carotid artery. *Proc Mayo Clin* : 304-312.
- Kearns T.P. (1978). The ocular aspects of carotid bypass surgery. *Tr Am Ophthalm Soc*, LXXVI : 247-265.
- Kearns T.P. (1979). Ophthalmology and the carotid artery. *Am J Ophthalmol*, 88 : 714-722.
- Kearns T.P., Younge B.R. et Piepgras D.G. (1980). Resolution of venous stasis retinopathy after carotid artery bypass surgery. *Mayo Clin Proc*, 55 : 342-346.
- Kearns T.P. (1983). Differential diagnosis of central retinal vein obstruction. *Ophthalmology*, 90 : 475-480.
- Kerty E., Eide N. et Horven I. (1995). Ocular hemodynamic changes in patients with high-grade carotid occlusive disease and development of chronic ocular ischaemia. II. Clinical findings. *Acta Ophthalmol Scand*, 73 : 72-76.
- Kerty E. et Horven I. (1995). Ocular hemodynamic changes in patients with high-grade carotid occlusive disease and development of chronic ocular ischaemia. I. Doppler and dynamic tonometry findings. *Acta Ophthalmol Scand*, 73 : 66-71.
- Klais C.M. et Spaide R.F. (2004). Intravitreal triamcinolone acetonide injection in ocular ischemic syndrome. *Retina*, 24 : 459-461.
- Knox D.L. (1965). Ischemic ocular inflammation. *Am J Ophthalmol*, 60 : 995-1002.
- Konuk O., Ozdek S., Onal B. et al. (2006). Ocular ischemic syndrome presenting as central retinal artery occlusion in scleroderma. *Retina*, 26 : 102-104.
- Koz O.G., Ates A., Numan Alp M. et al. (2007). Bilateral ocular ischemic syndrome as an initial manifestation of Takayasu's arteritis associated with carotid steal syndrome. *Rheumatol Int*, 27 : 299-302.
- Levin L.A. et Mootha V.V. (1997). Postprandial transient visual loss. A symptom of critical carotid stenosis. *Ophthalmology*, 104 : 397-401.
- Lewis S.C. et Wardlaw J.M. (2002). Which Doppler velocity is best for assessing suitability for carotid endarterectomy? *Eur J Ultrasound*, 15 : 9-20.
- Magargal L.E., Sanborn G.E. et Zimmerman A. (1982). Venous stasis retinopathy associated with embolic obstruction of the central retinal artery. *J Clin Neuroophthalmol*, 2 : 113-118.
- Malhotra R. et Gregory-Evans K. (2000). Management of ocular ischaemic syndrome. *Br J Ophthalmol*, 84 : 1428-1431.
- Marx J.L., Hreib K., Choi I.S. et al. (2004). Percutaneous carotid artery angioplasty and stenting for ocular ischemic syndrome. *Ophthalmology*, 111 : 2284-2291.
- McKillop E., Tejwani D., Weir C. et al. (2006). Anterior segment ischaemia with giant cell arteritis. *Can J Ophthalmol*, 41 : 201-203.
- Mehdorn H.M., Nau H.E. et Forster M. (1986). Carotid artery occlusion and ocular ischaemia : therapy control with evoked potentials. *Neurosurgery*, 19 : 1031-1034.
- Melamed S., Irvine J. et Lee D.A. (1987). Increased intraocular pressure following endarterectomy. *Ann Ophthalmol*, 19 : 304-306.
- Michelson P.E., Knox D.L. et Green W.R. (1971). Ischemic ocular inflammation. A clinicopathologic case report. *Arch Ophthalmol*, 86 : 274-280.
- Mizener J.B., Podhajsky P. et Hayreh S.S. (1997). Ocular ischemic syndrome. *Ophthalmology*, 104 : 859-864.
- Nederkoom P.J., Van der Graaf Y. et Hunink M.G. (2003). Duplex ultrasound and magnetic resonance angiography compared with digital subtraction angiography in carotid artery stenosis : a systematic review. *Stroke*, 34 : 1324-1332.
- Neff K.W., Horn P., Dinter D. et al. (2004). Extracranial-intracranial arterial bypass surgery improves total brain blood supply in selected symptomatic patients with unilateral internal carotid artery occlusion and insufficient collateralization. *Neuroradiology*, 46 : 730-737.
- Nguyen Q.H., Hamed L.M., Sherwood M.B. et al. (1996). Neovascular glaucoma after carotid endarterectomy. *Ophthalmic Surg Lasers*, 27 : 881-884.
- North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators (1991). Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. *N Engl J Med*, 325 : 445-453.
- Nussbaum E.S. et Erickson D.L. (2000). Extracranial-intracranial bypass for ischemic cerebrovascular disease refractory to maximal medical therapy. *Neurosurgery*, 46 : 37-42 ; discussion 42-33.
- Parisi V. (2001). Electrophysiological evaluation of the macular cone adaptation : VEP after photostress. A review. *Doc Ophthalmol*, 102 : 251-262.
- Rennie C.A. et Flanagan D.W. (2002). Resolution of proliferative venous stasis retinopathy after carotid endarterectomy. *Br J Ophthalmol*, 86 : 117-118.
- Richard G. (1990). *Fluorescein angiography. Textbook and Atlas*. George Thieme Verlag, Stuttgart : 20-21.
- Romero J.M., Ackerman R.H., Dault N.A. et al. (2005). Noninvasive evaluation of carotid artery stenosis : indications, strategies, and accuracy. *Neuroimaging Clin N Am*, 15 : 351-365, xi.
- Rubin J.R., McIntyre K.M., Lukens M.C. et al. (1990). Carotid endarterectomy for chronic retinal ischemia. *Surg Gynecol Obstet*, 171 : 497-501.
- Sadun A.A., Sebag J. et Bienfang D.C. (1983). Complete bilateral internal carotid artery occlusion in a young man. *J Clin Neuroophthalmol*, 3 : 63-66.
- Sagar S., Kar S., Gupta A. et al. (1994). Ocular changes in Takayasu's arteritis in India. *Jpn J Ophthalmol*, 38 : 97-102.
- Schotveld J.H., Beerthuis J.J. et Zaal M.J. (2006). Scleral melting in a patient with carotid artery obstruction. *Cornea*, 25 : 101-103.
- Shibuya M., Suzuki Y., Takayasu M. et al. (1990). Effects of STA-MCA anastomosis for ischaemic ophthalmopathy due to occlusion of the internal carotid artery. *Acta Neurochir (Wien)*, 103 : 71-75.
- Sivalingam A., Brown G.C., Magargal L.E. et al. (1989). The ocular ischemic syndrome. II. Mortality and systemic morbidity. *Int Ophthalmol*, 13 : 187-191.
- Sivalingam A., Brown G.C. et Magargal L.E. (1991). The ocular ischemic syndrome. III. Visual prognosis and the effect of treatment. *Int Ophthalmol*, 15 : 15-20.
- Slepyan D.H., Rankin R.M., Stahler C. Jr. et al. (1975). Amaurosis fugax : a clinical comparison. *Stroke*, 6 : 493-496.

- Story J.L., Held K.S., Harrison J.M. *et al.* (1995). The ocular ischemic syndrome in carotid artery occlusive disease : ophthalmic color Doppler flow velocity and electroretinographic changes following carotid artery reconstruction. *Surg Neurol*, 44 : 534-535.
- Sturrock G.D. et Mueller H.R. (1984). Chronic ocular ischaemia. *Br J Ophthalmol*, 68 : 716-723.
- Sundt T.M. Jr., Siekert R.G., Piepgras D.G. *et al.* (1976). Bypass surgery for vascular disease of the carotid system. *Mayo Clin Proc*, 51 : 677-692.
- The EC/IC Bypass Study Group (1985). Failure of extracranial-intracranial arterial bypass to reduce the risk of ischemic stroke. Results of an international randomized trial. *N Engl J Med*, 313 : 1191-1200.
- The Framingham Study (1977). *Public Health Service Publication n° NIH 77-1247*. Tables 6-9, Section 29, Table A-22 and A-23, Section 32. Vol. 6 : 84-85.
- Tummala R.P., Chu R.M. et Nussbaum E.S. (2003). Extracranial-intracranial bypass for symptomatic occlusive cerebrovascular disease not amenable to carotid endarterectomy. *Neurosurg Focus*, 14 : e8.
- Utsugi N., Takahashi K. et Kishi S. (2004). Choroidal vascular occlusion in internal carotid artery obstruction. *Retina*, 24 : 915-919.
- Ward J.B., Hedges T.R. 3rd et Heggerick P.A. (1995). Reversible abnormalities in the ophthalmic arteries detected by color Doppler imaging. *Ophthalmology*, 102 : 1606-1610.
- Wiebers D.O., Swanson J.W., Cascino T.L. *et al.* (1989). Bilateral loss of vision in bright light. *Stroke*, 20 : 554-558.
- Winterkorn J.M. et Teman A.J. (1991). Recurrent attacks of amaurosis fugax treated with calcium channel blocker. *Ann Neurol*, 30 : 423-425.
- Winterkorn J.M. et Beckman R.L. (1995). Recovery from ocular ischemic syndrome after treatment with verapamil. *J Neuroophthalmol*, 15 : 209-211.
- Young L.H. et Appen R.E. (1981). Ischemic oculopathy. A manifestation of carotid artery disease. *Arch Neurol*, 38 : 358-356.
- Zierler R.E. (1999). Vascular surgery without arteriography : use of Duplex ultrasound. *Cardiovasc Surg*, 7 : 74-82..

Page blanche

OCCLUSION ARTÉRIELLE OCULAIRE

J.-A. C. Pournaras, C. J. Pournaras

Les circulations rétiniennes, choroïdienne et du nerf optique sont des circulations terminales, leur flux sanguin étant assuré par des branches n'ayant pas de collatérales de substitution. Quelle que soit la raison d'une occlusion artériolaire, une ischémie au niveau de la rétine va se développer, dont l'étendue et les manifestations cliniques dépendront de la localisation de l'occlusion. Plus cette dernière sera proche de l'artère centrale, plus l'ischémie sera étendue au niveau du territoire rétinien. Cette pathologie a suscité un grand intérêt et, de longue date, de nombreux rapports ont été publiés.

Dès la deuxième partie du XIX^e siècle, les images cliniques et les origines possibles des pathologies rétiniennes ont été rapportées par von Graefe et Knapp (Von Graefe, 1859 ; Knapp, 1869). Ils attribuèrent essentiellement les phénomènes occlusifs à des embolies liés à une endocardite ou à d'autres pathologies emboligènes systémiques. La présence des embolies le long des vaisseaux rétiens a été observée par Virchow à l'aide de l'ophtalmoscope (Knapp, 1869). Duke-Elder a décrit de façon plus détaillée les modifications histopathologiques liées à cette pathologie (Duke-Elder et Dobree, 1967).

L'altération de la perfusion artérielle survient le long des vaisseaux à distribution oculaire entraînant des occlusions focales au niveau de la rétine (exsudat cotonneux) jusqu'à une ischémie globale dans les cas d'occlusion de l'artère ophtalmique (cf. chapitre 2). L'origine physiopathogénique des phénomènes occlusifs est due à des processus intervenant sur les trajets vasculaires soit extra- soit intraoculaires. Dans le premier cas, les altérations se réfèrent à des modifications de la paroi artérielle liées à l'athérosclérose et à la formation de thrombus ; dans le second cas, des altérations liées à une artériosclérose, des vasculites, des embolies peuvent entraîner une occlusion de la lumière artériolaire. Finalement, des modifications hémodynamiques liées à une hypoperfusion lors d'un épisode d'hypotension systémique, à un vasospasme lors d'une crise hypertensive majeure ou à des dyscrasies sanguines sont des causes susceptibles d'induire à elles seules une occlusion artériolaire (Appen et al., 1975).

De ce fait, tous les segments vasculaires, l'artère ophtalmique, l'artère centrale de la rétine, les branches artériolaires rétiniennes, et les branches des artérolles cilioretiniennes, peuvent être touchés par un phénomène occlusif. Parmi les occlusions rétiniennes, 57 % des cas concernent l'artère centrale de la rétine, 38 % concernent une branche rétinienne artérielle, et seulement 5 % l'artère cilioretinienne (Brown et Shields, 1979).

OCCLUSION DE L'ARTÈRE CENTRALE DE LA RÉTINE

Épidémiologie

L'occlusion de l'artère centrale de la rétine (OACR) est relativement rare (incidence estimée à 1/10 000) et touche généralement une

population de soixante ans et plus (Recchia et Brown, 2000 ; Hayreh et Zimmerman, 2007). Certains cas ont été rapportés chez des enfants (Brown et al., 1981). Elles sont plus fréquentes chez les patients de sexe masculin (rapport de 2:1). Une atteinte bilatérale est présente dans environ 2 % à 4 % des cas (Brown et Magargal, 1982 ; Hayreh et Zimmerman, 2007). Dans ce dernier cas, la probabilité d'une pathologie systémique ou emboligène est plus élevée et les diagnostics principalement suspectés sont l'artérite à cellules géantes, une maladie valvulaire cardiaque, ou d'autres processus inflammatoires (Gold, 1977).

La survie à long terme des patients manifestant une occlusion artérielle rétinienne ne semble pas être différente d'une population du même âge. Néanmoins, la survie est réduite chez les patients qui présentent des embolies associées à une occlusion artérielle rétinienne (De Potter et Zografos, 1993).

Conséquences fonctionnelles

L'OACR se manifeste par une baisse unilatérale brutale et indolore de la fonction visuelle. Dans certains cas, elle est précédée d'une amaurose fugace de quelques minutes. Cet épisode de cécité transitoire est fréquent dans les cas d'artérite temporale (Alwitry et Holden, 2003).

L'acuité visuelle initiale est diminuée, allant de la projection lumineuse à la numération digitale dans 90 % des cas (Brown et Magargal, 1982). Seules exceptions à cette baisse fonctionnelle considérable sont les cas où l'irrigation fovéolaire est maintenue grâce à la présence d'une branche cilioretinienne distribuée autour de la zone fovéolaire, et malgré l'atteinte très sévère du champ visuel périphérique consécutive à une atteinte de toutes les branches artériolaires rétiniennes. Une limitation plus marquée de la récupération fonctionnelle est généralement associée à la présence d'un ou de plusieurs embolies (Brown et Magargal, 1982). Une occlusion simultanée de la circulation choroïdienne ou du nerf optique est responsable de l'absence de perception lumineuse (Brown et Magargal, 1982).

La fonction visuelle initiale varie selon une classification définissant trois types d'occlusion artérielle : permanente (non artéritique et artéritique), permanente non artéritique avec épargne de l'artère cilioretinienne, et transitoire non artéritique ; il en est de même pour l'évolution de l'acuité visuelle et les altérations du champ visuel (Hayreh et Zimmerman, 2005).

Aspects cliniques

Les signes cliniques de la phase aiguë les plus fréquents sont énumérés dans le tableau 17-1.

L'examen clinique biomicroscopique révèle un segment antérieur normal. La tension oculaire est habituellement dans les

Tableau 17-I

Stade précoce de l'occlusion de l'artère centrale de la rétine : signes cliniques les plus fréquents ($n = 248$ yeux) (Hayreh et Zimmerman, 2007).

| | |
|---------------------------------------|------|
| Tache rouge cerise | 90 % |
| Blanchiment du pôle postérieur | 58 % |
| Pâleur papillaire | 39 % |
| Rétrécissement artériolaire | 32 % |
| Œdème papillaire | 22 % |
| Fragmentation de l'écoulement sanguin | 19 % |

normes. Une tension intraoculaire basse est évocatrice d'un syndrome ischémique entraînant une non-perfusion du corps ciliaire et un arrêt de la production d'humeur aqueuse (Brown et Magargal, 1988). Néanmoins, la présence d'une rubéose irienne pourrait entraîner une élévation de la pression intraoculaire.

L'abolition du réflexe pupillaire afférent relatif se développe rapidement après la survenue de l'occlusion.

L'aspect ophtalmoscopique révèle la présence d'un œdème ischémique diffus d'aspect gris-blanc de la rétine associé à un rétrécissement généralisé du réseau artériolaire. Le flux érythrocytaire ralenti peut souvent être fragmenté, entraînant par endroits la disparition de la colonne sanguine dans les artérioles oblitérées, et à d'autres l'agglomération de globules rouges ; ce phénomène survient dans les occlusions sévères (fig. 17-1).

L'œdème ischémique s'établit rapidement. L'étendue des altérations ischémiques de la rétine interne dépend du territoire de distribution des vaisseaux oblitérés ; ainsi, une OACR va entraîner le développement d'un œdème occupant tout le pôle postérieur et la périphérie de la rétine, alors que les occlusions de branches vont aboutir à des altérations rétiniennees distribuées dans leurs territoires respectifs.

L'occlusion artériolaire aiguë a comme conséquence immédiate l'arrêt de l'apport énergétique en substrats métaboliques et en oxygène, entraînant un arrêt du flux axonal dans la couche des fibres nerveuses et un œdème intracellulaire au niveau des couches des

cellules neuronales et gliales de la rétine interne. Ces altérations vont entraîner la perte de transparence des couches internes de la rétine dans le territoire affecté, et le développement d'une plage d'aspect blanc grisâtre aux bords mal délimités, l'œdème ischémique. Il possède une apparence fractionnée caractéristique en « escalier », en fonction du secteur d'arrêt du flux axonal au niveau des fibres convergeant vers la papille (cf. fig. 17-4) (Pieh et Safran, 2003).

Il est clairement démontré, en expérimentation animale chez des jeunes singes rhésus sains, que les cellules neuronales et gliales des couches internes de la rétine présentent rapidement une destruction par nécrose ou apoptose, dès les 90 à 100 minutes suivant le phénomène occlusif (Hayreh et al., 1980).

La zone fovéolaire préserve un aspect rouge cerise (*cherry red spot*). Cette particularité découle de l'absence au niveau de la fovéa des couches internes de la rétine et de la conservation temporaire des photorécepteurs, dont le métabolisme énergétique dépend de la choroïde (fig. 17-2). Le diagnostic différentiel doit se faire avec des pathologies susceptibles d'entraîner des dépôts de diverses substances entraînant la modification de l'aspect des couches internes de la rétine autour de la zone fovéolaire.

En revanche, la présence d'une ou plusieurs artères cilioretiniennes visibles chez environ 30 % des yeux assure une irrigation artériolaire partielle limitée (fig. 17-3) ou complète du faisceau papillomaculaire (fig. 17-4) (Justice et Lehmann, 1976 ; Brown et Shields, 1979). Une irrigation artériolaire provenant des artères cilioretiniennes favorise une préservation de la zone fovéolaire dans 10 % de ces yeux. La récupération fonctionnelle est satisfaisante dans ces derniers cas, avec amélioration de la vision centrale, malgré l'altération périphérique du champ visuel. En outre, la présence d'une épargne cilioretinienne est associée à une diminution de l'incidence des signes rétiniennees et papillaires énumérés précédemment (Hayreh et Zimmerman, 2007).

Autour de la papille, une petite portion du réseau capillaire péripapillaire demeure perfusée, irriguée par les réseaux capillaires de la tête du nerf optique (Hayreh, 1969, 2001).

Des embolies sont observés dans environ 20 % à 40 % des yeux en cas d'OACR (Wilson et al., 1979 ; Brown et Magargal, 1982 ; Sharma et al., 1998 a,b ; Recchia et Brown, 2000 ; Hayreh et



Fig. 17-1 – Occlusion de l'artère centrale de la rétine chez une femme de 44 ans. a. L'observation du fond d'œil montre la présence d'un flux érythrocytaire fragmenté, prédominant au niveau des artères temporales supérieures et inférieures, entraînant par endroits la disparition de la colonne sanguine dans les artérioles oblitérées. b. L'angiographie fluoresceïnique met en évidence l'absence de perfusion de plusieurs branches artériolaires et un retour veineux très incomplet. La vascularisation de la papille (d'origine ciliaire) est préservée.



Fig. 17-2 – Occlusion de l'artère centrale de la rétine chez une patiente âgée de 45 ans, connue pour une valvulopathie rhumatismale avec remplacement de la valve mitrale. Aspect caractéristique de la tache rouge cerise fovéolaire entourée d'un œdème ischémique rétinien. Notez la présence d'une branche ciliorétinienne assurant une irrigation partielle du faisceau papillomaculaire.

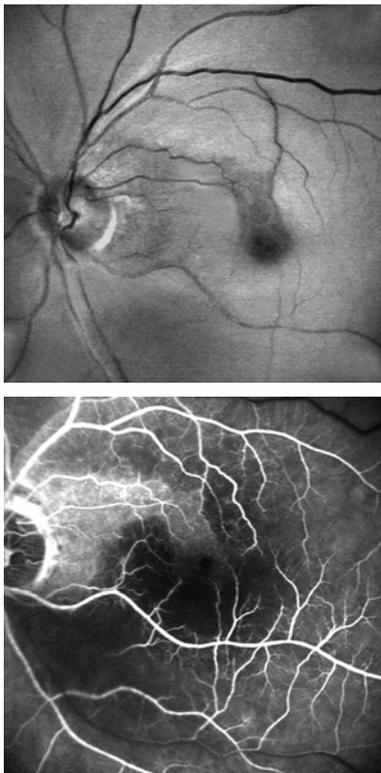


Fig. 17-3 – Occlusion de l'artère centrale de la rétine chez un patient de 79 ans. a. Le cliché anérythro démontre une épargne du faisceau papillomaculaire supérieur par une branche ciliorétinienne. b. L'angiographie met en évidence le réseau rétinien perfusé, qui s'étend jusqu'à la partie supérieure de l'arcade anastomotique périfovolaire.



Fig. 17-4 – Distribution périfovolaire de deux branches d'une artère ciliorétinienne chez un patient de 65 ans atteint d'une occlusion de l'artère centrale de la rétine. a. Œdème ischémique épargnant la zone maculaire. Aspect fractionné caractéristique en « escalier » de l'œdème, en fonction du secteur d'arrêt du flux axonal au niveau des fibres convergeant vers la papille. b. Perfusion du réseau vasculaire maculaire assurée par deux branches d'une artère ciliorétinienne, visible à l'angiographie à la fluorescéine.

Zimmerman, 2007). Ils se présentent sous la forme de lésions de petite taille à l'aspect de plaques dans la lumière des artérioles (Hollenhorst, 1961). Uniques ou multiples, les emboles rétinien peuvent être observés dans l'un ou dans les deux yeux (Wong et Klein, 2002). Cependant, l'identification biomicroscopique des emboles est difficile ; le degré de concordance entre des ophtalmologues concernant la visualisation du type d'emboles reste faible (Sharma et al., 1998c).

Les emboles sont essentiellement de trois origines (De Bono et Warlow, 1981) :

– Les emboles de cholestérol (plaque de Hollenhorst) sont les plus fréquents (Arruga et Sanders, 1982 ; Mitchell et al., 2000). Ils sont réfringents, de couleur jaune et de petite taille. La fragmentation d'une plaque athéromateuse située au niveau des artères carotidiennes ou d'un autre secteur artériel jusqu'à la partie proximale de l'artère centrale de la rétine mène à leur libération dans la

circulation sanguine (Gold, 1977). Plusieurs embolies peuvent donc être visualisées dans les vaisseaux (fig. 17-5). Ils peuvent entraîner une oblitération partielle de la lumière vasculaire ou n'engendrer aucun symptôme, sauf s'ils sont de grande taille ou combinés à un thrombus fibrino-plaquettaire (Younge, 1989).

– Les embolies fibrino-plaquettaires sont d'aspect gris blanchâtre. Ils se présentent sous une forme allongée (Arruga et Sanders, 1982). Ils sont essentiellement constitués de cholestérol associé à des thrombus fibrino-plaquettaires. De par leur friabilité, ils peuvent être visualisés le long d'une même artériole ou dans différents vaisseaux. Ils proviennent le plus fréquemment d'une plaque athéromateuse ulcérée au niveau des artères carotidiennes commune et interne (McBrine et al., 1963 ; Russel, 1968) (fig. 17-6).

– Les embolies calciques sont moins fréquents que les embolies de cholestérol. Ils mènent à une obstruction artériolaire plus sévère de par leur grande taille. Ils sont généralement bien délimités, plutôt ronds, d'aspect blanchâtre et de grande dimension (fig. 17-7). Leur présence doit faire suspecter le plus fréquemment une valvulopathie (Holley et al., 1963 ; Gold, 1977).



Fig. 17-5 – **Oclusion de l'artère temporale inférieure.** De multiples embolies de cholestérol sont visibles dans les branches distales, processus lié à la fragmentation de l'embolie principale qui a entraîné l'occlusion initiale.



Fig. 17-6 – **Embole fibrino-plaquettaire.** Embole non oblitérant visible au niveau de l'hémibranche et des branches principales temporale et nasale supérieures, entraînant une occlusion d'une branche artérielle temporale supérieure de deuxième ordre.

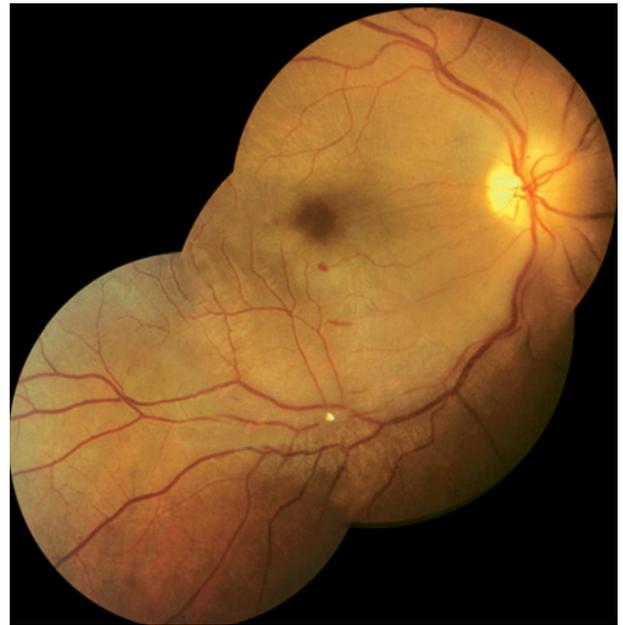


Fig. 17-7 – **Embole calcique.** Embole oblitérant d'aspect blanchâtre au niveau d'une bifurcation de l'artériole temporale inférieure, chez une patiente de 21 ans suite à une chirurgie de la valve mitrale.

Il est intéressant de noter que les embolies plaquettaires ou des embolies de cholestérol, ayant une constitution plutôt souple, sont fragmentés par l'activité de la fibrinolyse systémique et disparaissent progressivement du site initialement oblitéré pour se déplacer vers des branches périphériques de moindre dimension. Ainsi, la circulation rétinienne est progressivement rétablie après restauration d'un flux sanguin.

De manière moins fréquente, d'autres origines sont rapportées : des leucoembolies (comme dans les vasculites, la rétinopathie de Putscher, l'endocardite septique) (Shapiro et Jacob, 1982), des embolies lipidiques (chez les patients polytraumatisés, présentant des fractures osseuses multiples) (Chuang et al., 1985), des embolies constituées d'une accumulation de cellules tumorales (myxome cardiaque) (Jampol et al., 1973 ; Sharma et al., 1996 ; Sharma et al., 1998a), des embolies de fluide amniotique (Chang et Herbert, 1984), des embolies constituées de talc ou autres impuretés lors d'injection de drogue intraveineuse (Friberg et al., 1979 ; Schatz et Drake, 1979), ou même après injection rétrobulbaire (François et van Langenhove, 1970), des embolies de stéroïdes injectés lors du traitement de lésions du cou et de la tête (Whiteman et al., 1980 ; Egbert et al., 1996), des embolies gazeuses ou de matériel synthétique lors d'un traumatisme ou d'une chirurgie provenant des canules intravasculaires ou des prothèses valvulaires et cardiaques (Holley et al., 1963) (tableau 17-II).

Examens complémentaires

Aspects angiographiques

Dans les cas d'OACR, l'oblitération vasculaire complète avec un arrêt complet du flux sanguin est très rare, se limitant à moins de 2 % des cas (David et al., 1967 ; Brown et Magargal, 1982). Grâce à l'angiographie fluorescéinique, il est en effet possible de constater une perfusion extrêmement ralentie avec un remplissage très progressif du réseau artériolaire de la rétine. De multiples branches artériolaires, notamment périphériques, peuvent demeurer non perfusées durant l'examen (fig. 17-8). De plus, un retard du temps

Tableau 17-II
Types de matériel constituant les emboles.

| | |
|-----------------|--|
| Source endogène | Cholestérol |
| | Thrombus (fibrine-plaquettes) |
| | Calcique |
| | Leucocytes |
| | Végétations bactériennes |
| | Parasites et champignons |
| | Graisse |
| | Cellules tumorales métastatiques (mélanome malin, cancers du sein) |
| | Fluide amniotique |
| Source exogène | Talc ou autres impuretés |
| | Matériel synthétique (canules intravasculaires, prothèses vasculaires et cardiaques), silicose |
| | Mercurie |
| | Secondaire à des injections de stéroïdes rétrobulbaires ou intranasaux |
| | Gaz (air) |
| | Iatrogène |

de transit artérioveineux rétinien est observé (la valeur normale est inférieure ou égale à onze secondes) (Brown et Magargal, 1982).

Un remplissage des branches proximales de l'artère centrale de la rétine peut survenir via des collatérales provenant des vaisseaux ciliaires péripapillaires. À une phase tardive de l'angiographie, une imprégnation de la papille et, occasionnellement, des vaisseaux rétinien peut exister.

Le temps de remplissage de la circulation choroïdienne et des branches ciliaires n'est généralement pas affecté. Cependant, il est parfois possible de constater un retard de plusieurs secondes (Brown et Magargal, 1982). Habituellement, la choroïde se remplit environ deux secondes avant l'apparition du colorant dans l'artère centrale

de la rétine et se complète dans les cinq secondes. Une forte suspicion d'occlusion de l'artère carotidienne ou ophtalmique doit être évoquée en cas de prolongation du temps de remplissage choroïdien associée à la présence d'une tache rouge cerise (Brown *et al.*, 1986 ; Brown et Magargal, 1988).

La circulation rétinienne se rétablit à des temps variables après l'événement initial (Gold, 1977). Toutefois, des rétrécissements artériolaires permanents et une perte fonctionnelle persistent malgré l'aspect de rétablissement de la perfusion à l'angiographie.

Électrophysiologie

Suite aux phénomènes ischémiques touchant les couches internes de la rétine, les examens électrophysiologiques mettent en évidence une conservation de l'onde a (fonction des photorécepteurs) et une diminution de l'onde b de l'ERG (fonctions des cellules de Müller et/ou bipolaires).

Examen du champ visuel

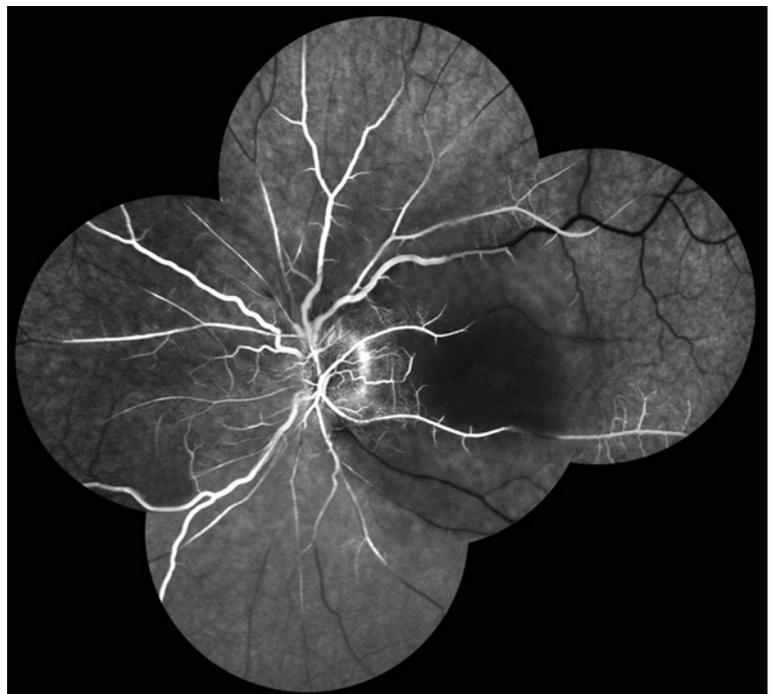
Les études du champ visuel mettent en évidence la persistance d'un territoire fonctionnel autour du point de fixation en présence d'une artère ciliorétinienne (Brown et Shields, 1979). La présence de cette artère a souvent un effet salvateur sur la fonction centrale, malgré l'atteinte considérable du champ visuel : si cette artère assure une perfusion fovéolaire, un champ tubulaire peut être objectivé. Des territoires variables du champ visuel périphérique peuvent être conservés en fonction de l'étendue et de la sévérité de l'occlusion (Brown et Shields, 1979).

Étiologie

Le site du processus pathologique détermine si l'occlusion survient au niveau de l'artère centrale de la rétine, d'une branche artériolaire, d'une artère ciliorétinienne ou d'une artériole rétinienne (exsudat cotonneux). Dans plusieurs cas, il existe un chevauchement entre les mécanismes et les entités pathologiques spécifiques entraînant l'occlusion.

Fig. 17-8 – Occlusion de l'artère centrale de la rétine chez un patient de 60 ans. a. Image fondoscopique typique d'une occlusion centrale. b. L'angiographie révèle l'absence de perfusion de plusieurs branches périphériques.

a | b



Le processus physiopathologique exact responsable de l'OACR peut, dans de nombreux cas, être très difficile à préciser. Les principales causes probablement impliquées sont les suivantes : les embolies (Karjalainen, 1971 ; Gold, 1977 ; Brown *et al.*, 1981 ; Brown et Magargal, 1982 ; Sharma *et al.*, 1998a, 1998b), une thrombose intraluminale (Perraut et Zimmerman, 1959), une hémorragie sous une plaque athérosclérotique (Perraut et Zimmerman, 1959), des vasculites (Karjalainen, 1971 ; Gold, 1977 ; Brown *et al.*, 1981), un spasme vasculaire (Graveson, 1949 ; Carroll, 1970 ; Silberberg et Laties, 1974 ; Brown *et al.*, 1981), un choc hémodynamique (Gold, 1977), un anévrysme disséquant (Wolter et Hansen, 1981), une nécrose artériolaire d'origine hypertensive (Leishman, 1957).

Une thrombose peut survenir dans la partie proximale de l'artère centrale de la rétine compte tenu de la présence d'une lame élastique interne dans le trajet vasculaire extraoculaire. Certaines conditions physiopathologiques, comme l'athérosclérose sévère, favorisent la formation de plaques athéromateuses conduisant progressivement à l'occlusion complète de l'artère. Ce processus ne peut survenir au niveau des artères intraoculaires, dépourvues de lame élastique.

Certains facteurs prothrombogènes représentent un facteur de risque pour le développement d'une occlusion artérielle rétinienne. Parmi les causes d'OACR dans une population jeune se trouvent des anomalies des protéines C et S, et l'anti-thrombine III (Bertram *et al.*, 1995 ; Vignes *et al.*, 1996 ; Sharma *et al.*, 1998a ; Salomon *et al.*, 2001). La mutation de Leiden représente la plus commune de ces altérations (Recchia et Brown, 2000). Néanmoins, une méta-analyse analysant le rôle des déficits en anti-thrombine, protéine C, protéine S, des mutations V Leiden et G20210A de la prothrombine, de la méthylène tétrahydrofolate réductase (MTHFR), de l'hyperhomocystéinémie ainsi que des anticorps antiphospholipides (anti-cardiolipine et lupus anticoagulant) dans la survenue d'occlusions rétiniennes, a démontré deux associations significatives, l'une avec l'hyperhomocystéinémie et l'autre avec les anticorps anti-cardiolipine (Janssen *et al.*, 2005). Il faut rappeler que tant l'hyperhomocystéinémie que les anticorps antiphospholipides prédisposent à des complications veineuses et artérielles.

Les causes d'occlusion artérielle rétinienne diffèrent souvent chez des patients en dessous de trente ans (Brown *et al.*, 1981 ; Sanborn, 1997). Les entités affectant principalement les jeunes patients sont les suivantes : les pathologies cardiaques, la migraine, les traumatismes, la drépanocytose, les anomalies oculaires (drusen du nerf optique, boucles artérielles prépapillaires) (Brown *et al.*, 1981). Une atteinte occlusive artérielle rétinienne avant cet âge est rarement provoquée par une occlusion carotidienne, même si elle peut être diagnostiquée.

Des phénomènes ischémiques transitoires dans le cadre de spasmes artériolaires ou de crises de migraine ophthalmique ont un meilleur pronostic du fait du caractère transitoire du phénomène occlusif.

Il faut toujours garder en mémoire que les patients de plus de cinquante ans sans embolies au fond d'œil peuvent présenter une artérite à cellules géantes. Une prise en charge adéquate permet de stopper la progression de cette atteinte et d'éviter une extension vers l'œil adelphe.

Les diverses pathologies décrites comme pouvant être associées à une occlusion de l'artère centrale sont énumérées dans le tableau 17-III.

Associations systémiques

De nombreuses pathologies systémiques ont été associées à l'OACR aiguë. Bien que la corrélation entre la pathologie systémique et l'OACR ne puisse être affirmée même en présence de facteurs de risque, deux tiers des patients souffrant d'une OACR présentent une hypertension artérielle ; un diabète, une valvulopathie, une patholo-

gie carotidienne ou une combinaison de ceux-ci sont retrouvés dans plus de 25 % des cas (Wilson *et al.*, 1979 ; Brown et Magargal, 1982 ; Recchia et Brown, 2000 ; Hayreh, 2005 ; Schmidt *et al.*, 2007). En plus de l'hypertension artérielle et des autres facteurs de risque cardiovasculaire, l'occlusion artérielle rétinienne est associée à des anomalies hématologiques et à des risques d'attaques cérébrales cliniques et subcliniques (Patz, 1978 ; Recchia et Brown, 2000 ; Wijman *et al.*, 2004 ; Hayreh, 2005).

Les anomalies cardiaques associées à l'OACR aiguë ont fait l'objet de nombreux rapports de l'étude multicentrique *Retinal Emboli of Cardiac Origin Study* (Sharma *et al.*, 1996, 1997, 1998a ; Sanborn, 1997). Dans une étude, près de la moitié des patients avec une occlusion artérielle rétinienne ont présenté des anomalies échocardiographiques qui ont nécessité un traitement systémique (anticoagulation ou chirurgie cardiaque) dans 10 % des cas (Sharma *et al.*, 1996). En présence d'anomalies détectées par l'échocardiographie transthoracique, les patients à haut risque cardioembolique étaient vingt-cinq fois plus susceptibles de recevoir ce type de traitement (Sharma *et al.*, 1996). L'utilisation de l'échocardiographie transœsophagienne semble plus efficace pour la détection de lésions cardiaques chez des patients présentant une occlusion artérielle rétinienne aiguë (Inatomi *et al.*, 2001).

À un âge inférieur à quarante-cinq ans, 45 % des patients présentent des anomalies à l'échocardiographie transthoracique (Sharma *et al.*, 1997) ; 27 % des jeunes patients souffrant d'OACR aiguë ont bénéficié d'un traitement systémique (Sharma *et al.*, 1997). Le risque de présenter une anomalie cardiaque qui requiert une anticoagulation ou une chirurgie cardiaque pour les jeunes de moins de quarante-cinq ans est réel.

Deux études rapportent que 45 % et 67 % des cas présentent une athérosclérose carotidienne sous forme d'une plaque ou d'une sténose ipsilatérale (Shah *et al.*, 1985 ; Hayreh et Zimmerman, 2007). Dans une étude rétrospective de deux cent cinquante-six patients consécutifs présentant une OACR aiguë, une prévalence de 18 % de patients atteints d'une sténose artérielle carotidienne significative de 60 % ou plus est observée (Sharma *et al.*, 1998b). Une occlusion significative carotidienne (50 % ou plus) a été observée chez 32 % des patients (Hayreh et Zimmerman, 2007).

Une augmentation du risque de maladies cardiovasculaires et de mortalité est retrouvée chez les patients atteints d'une OACR (Patz, 1978). Le risque absolu de décès était estimé à 8 % par an, selon une étude prospective de quatre-vingt-dix-neuf patients atteints sur une durée moyenne de 4,2 ans (Hankey *et al.*, 1991) : 60 % des décès ont été causés par des événements coronariens et seulement 3 % par une attaque cérébrale.

L'hypertension artérielle, le diabète et le tabagisme constituent les principaux facteurs de risque pour les embolies rétiniennes (Bruno *et al.*, 1992 ; Mitchell *et al.*, 1997 ; Klein *et al.*, 1999, 2003 ; Hayreh, 2005 ; Cugati *et al.*, 2006). Des études ont rapporté que les individus présentant une hypertension artérielle avaient un risque deux fois plus élevé de survenue d'embolies rétiniennes que les sujets contrôles (Mitchell *et al.*, 1997 ; Cugati *et al.*, 2006). Ce risque augmente à six fois chez les patients hypertensifs et tabagiques (Mitchell *et al.*, 2000).

Deux études épidémiologiques rapportent que les embolies rétiniennes asymptomatiques sont communs chez les adultes âgés de quarante ans et plus, leur prévalence étant de 1,3 % (Klein *et al.*, 1999) et de 1,4 % (Mitchell *et al.*, 1997). Leur incidence sur cinq et dix ans a été évaluée respectivement à 0,9 % (Klein *et al.*, 1999) et 2,9 % (Cugati *et al.*, 2006). Les embolies rétiniennes asymptomatiques sont souvent transitoires et disparaissent en majorité à cinq ans de l'examen initial (Klein *et al.*, 2003).

La *Beaver Dam Study*, une grande étude portant sur quatre mille neuf cent vingt-six patients, a déterminé l'incidence sur dix ans des

Tableau 17-III

Affections systémiques et oculaires associées à l'occlusion artérielle rétinienne (liste non exhaustive).

| | |
|--|--|
| Athérosclérose | Hypertension artérielle Diabète Hypercholestérolémie Tabagisme |
| Sources emboligènes | Maladie de l'artère carotidienne Maladie aortique (incluant une dissection) Maladie valvulaire cardiaque (incluant : maladie rhumatismale, prolapsus valvulaire mitral, sténose aortique, calcification de l'anneau mitral) Hypertrophie ventriculaire gauche et anomalies segmentaires de la contraction de la paroi cardiaque gauche Thrombus après infarctus du myocarde Arythmies cardiaques (fibrillation auriculaire) Tumeurs cardiaques (myxome de l'oreillette) Anomalies septales cardiaques (embolie paradoxale à travers un foramen ovale perméable) Tumeurs métastatiques (mélanome malin, cancers du sein) Rétinopathie de Purtscher Vasculites Pancréatite Loase Abus de drogues par voie intraveineuse Traumatisme Iatrogène (angiographie, angioplastie ; injection de corticostéroïdes dans la région céphalique ; injection rétrobulbaire ou péri-oculaire) |
| Traumatisme (compression, spasme ou lésion vasculaire directe) | Injection rétrobulbaire Anesthésie Chirurgie orbitaire, nasale Injection de stéroïdes dans un hémangiome capillaire de la paupière Traumatisme pénétrant |
| Pathologies hématologiques | Déficit de la protéine S Déficit de la protéine C Déficit en anti-thrombine III Résistance à la protéine C activée Anomalies du facteur V de Leiden Syndrome des antiphospholipides (anticoagulants lupiques) Drépanocytose Homocystinurie Hyperhomocystéinémie Anomalies des plaquettes (<i>polycythemia vera</i>) Grossesse Leucémie, lymphome |
| Pathologies inflammatoires | Artérite à cellules géantes Maladie de Takayasu Polyartérite noueuse Granulomatose de Wegener Lupus érythémateux disséminé Maladie de Kawasaki Granulomatose lymphoïde de Liebow Maladie de Behçet Rétinopathie radique |
| Pathologies infectieuses | Toxoplasmose Mucormycose Syphilis Varicelle Rubéole |
| Pharmacologique | Cocaïne Contraceptifs oraux Stéroïdes (injection ou spray intranasal) |
| Ophthalmologiques | Trauma Drusen du nerf optique Boucles artérielles prépapillaires Hypertonie intraoculaire Névrite optique Maladie de Fabry Maladie de Lyme |
| Associations diverses | Migraine Choc hémodynamique Chorée de Sydenham Hyperplasie fibromusculaire |

embolies rétinien. L'incidence cumulative dans cette population était de 1,5 %. Après avoir contrôlé l'âge, le genre et les facteurs systémiques, les personnes chez lesquelles des embolies rétinien étaient visualisées présentaient un risque significativement plus élevé de décéder d'une attaque cérébrale (risque relatif, 2,40 ; IC 95 % : 1,16-4,99) (Klein *et al.*, 2003). D'autres études rapportent un risque augmenté d'attaques cérébrales d'origine thromboembolique et de maladies cardiovasculaires chez des patients présentant des embolies rétinien (Bruno *et al.*, 1995 ; Klein *et al.*, 1999 ; Mitchell *et al.*, 2000). Dans une autre étude, la présence d'embolies rétinien confère aux patients atteints un risque deux fois plus élevé d'une maladie coronarienne et quatre fois plus de plaques au niveau des artères carotidiennes, par rapport à ceux qui ne présentent pas d'embolies (Wong *et al.*, 2005).

La visualisation d'un embolie artériel rétinien est associée à une augmentation de la mortalité de 56 % sur neuf ans chez ces patients, en comparaison à un taux de 27 % durant la même période dans une population contrôlée du même âge sans embolies artérielles (Savino *et al.*, 1977). La principale cause de mortalité est l'atteinte cardiaque, comme cela est rapporté dans les cas de syndrome ischémique oculaire (Sivalingam *et al.*, 1989).

Cependant, dans le cadre d'une OACR aiguë, la probabilité d'une pathologie cardiaque qui exigerait une anticoagulation ou une chirurgie cardiaque, ou d'une sténose carotidienne significative n'est pas augmentée par la présence d'un embolie rétinien (Sharma *et al.*, 1998a, 1998b).

Prise en charge systémique

La découverte d'une occlusion artérielle rétinienne requiert une prise en charge systémique complète en urgence, compte tenu des nombreuses associations décrites précédemment pouvant prédisposer au développement d'un processus occlusif (tableau 17-IV). Les patients doivent être référés en urgence aux spécialistes concernés, neurologues ou internistes selon les institutions. En présence d'une pathologie associée, une prise en charge adéquate permettra d'éviter une occlusion artérielle dans l'œil adelphe, et de prévenir les comorbidités associées.

En fonction de l'âge, de l'anamnèse et de l'examen clinique effectués chez ces patients, la recherche d'une source emboligène devrait être évaluée chez tous les patients. Elle consiste en un échodoppler carotidien avec réalisation d'une échocardiographie thoracique.

La source chez des patients asymptomatiques doit être identifiée, bien que la valeur de ces examens demeure controversée.

Une évaluation systémique axée sur le contrôle des facteurs de risque vasculaire traitables, dont l'hypertension artérielle, est nécessaire chez les patients avec embolies rétinien, en tenant compte de l'augmentation de leur risque de maladies cardiovasculaires (Schmidt *et al.*, 2007).

Un bilan d'hémostase complet (incluant protéines C et S, anti-thrombine III, anticorps antiphospholipides) peut être discuté en première intention chez les patients jeunes.

L'artérite à cellules géantes doit être impérativement recherchée chez les patients de plus de cinquante-cinq ans sans embolies au fond d'œil (Hayreh *et al.*, 1997 ; Hayreh et Zimmerman, 2003).

Traitement

Bien que la majorité des patients se présentent assez rapidement après un phénomène ischémique massif de l'artère centrale de la rétine, l'étendue de la lésion rétinienne et la gravité qui en résulte laissent peu d'espoirs de récupération fonctionnelle pour les zones rétinien affectées.

Alors que les études expérimentales indiquent des lésions irréversibles après environ quatre-vingt-dix minutes, l'OACR est rarement complète en pratique clinique (Hayreh *et al.*, 1980). Malgré le faible espoir d'un résultat thérapeutique en présence d'une OACR, il est d'usage de considérer cette atteinte ischémique comme une urgence, dans la mesure où l'accident s'est produit dans un intervalle inférieur à vingt-quatre heures du début des symptômes évoqués par le patient.

Les principales stratégies thérapeutiques proposées actuellement sont l'augmentation du débit rétinien, l'amélioration de l'oxygénation de la rétine et la reperméabilisation de l'artérolie oblitérée.

Augmentation du débit artériel rétinien

Pour obtenir une augmentation du débit sanguin rétinien, une diminution de la pression intraoculaire peut théoriquement se montrer efficace. En pratique, une paracentèse de la chambre antérieure et l'ablation de 0,1 à 0,4 ml d'humeur aqueuse pourraient améliorer la pression de perfusion. L'exécution de cette manœuvre a permis une amélioration de la vision dans une série non contrôlée (Augsburger et Magargal, 1980). Néanmoins, dans une étude rétrospective comparative, incluant quarante patients traités initialement par une paracentèse et l'inhalation de carbogène, et quarante-sept sans ces traitements, aucune différence significative n'était retrouvée entre ces deux groupes en termes d'acuité visuelle (Atebara *et al.*, 1995). Ces résultats sont discutables, compte tenu du nombre limité de patients.

Le massage oculaire effectué soit par le biais des mouvements d'un verre de contact sur l'œil soit directement par action digitale, est répété pendant environ quinze secondes sur une durée totale d'environ quinze minutes (Ffytche, 1974 ; Rumelt *et al.*, 1999). Cette technique provoque une élévation suivie par un abaissement brutal de la pression intraoculaire et, par conséquent, une vasodilatation artériolaire et une augmentation de la perfusion oculaire (Ffytche *et al.*, 1974). Il est supposé que la vasodilatation et l'augmentation de la pression de perfusion pourraient favoriser le déplacement de l'embolie du point d'oblitération vers des branches périphériques, afin d'éviter des répercussions fonctionnelles centrales (Rumelt *et al.*, 1999).

Une hypotension oculaire peut également être obtenue avec des agents médicamenteux, comme l'acétazolamide (par administration intraveineuse) ou d'autres hypotenseurs (Rumelt *et al.*, 1999).

Des substances ayant un effet dilatateur sur les artérolies rétinien ont été conseillées, toutefois sans confirmation de leur efficacité clinique : la papavérine ou la tolazoline en injection rétrobulbaire ou administration systémique (Gold, 1977) ; la pentoxifylline (Incandela *et al.*, 2002) ; la nitroglycérine sous forme sublinguale ayant permis de rétablir un flux sanguin dans certains cas (Kuritzky, 1990 ; Charness et Liu, 1991), ou encore sous forme de patch transcutané (J.-A. Pournaras *et al.*, 2008).

Augmentation de l'oxygénation

L'inhalation de 100 % d'oxygène et de carbogène (95 % O₂, 5 % CO₂) a été utilisée dans plusieurs cas (Augsburger et Magargal, 1980). L'utilisation de l'O₂ hyperbare est rapportée (Beiran *et al.*, 2001).

Par des mécanismes d'autorégulation, une élévation de l'O₂ au niveau de la rétine produit une vasoconstriction artériolaire (Tsacopoulos et David, 1973). Malgré ce phénomène, l'inhalation de 100 % d'O₂ peut rétablir une pression partielle d'O₂ (PO₂) à la surface de la rétine en cas d'OACR aiguë par diffusion de l'O₂ provenant de la choroïde (Riva *et al.*, 1983).

L'utilisation de carbogène et l'acétazolamide administrée par voie intraveineuse, entraînant une augmentation du CO₂ systémique, ont un effet vasodilatateur sur les artérolies rétinien,

inhibant partiellement la vasoconstriction provoquée par la respiration de 95 % d'O₂ (Tsacopoulos et David, 1973). Ce traitement est très efficace pour augmenter la PO₂ pré-rétinienne dans le cadre d'une ischémie liée à une occlusion veineuse rétinienne (Pournaras et al., 2004), ainsi que pour augmenter la PO₂ au niveau papillaire (Petropoulos et al., 2005). Cependant, les résultats cliniques manquent pour permettre d'affirmer l'effet bénéfique d'une meilleure oxygénation liée à l'utilisation de carbogène ou d'acétazolamide. De plus, une étude rétrospective a montré que l'inhalation de carbogène combinée à une paracentèse n'apportait pas de bénéfice clinique (Atebara et al., 1995).

Traitement fibrinolytique

Ce traitement consiste en l'administration d'agents fibrinolytiques soit par un cathétérisme supra-sélectif de l'artère ophtalmique (Schmidt et al., 2002 ; Arnold et al., 2005), soit via une injection intraveineuse périphérique (Von Mach et al., 2005). Les agents utilisés sont l'urokinase ou l'activateur du plasminogène tissulaire. Selon les résultats d'une méta-analyse, ce traitement ne mène seulement qu'à un bénéfice marginal en termes de récupération visuelle (Beatty et Au Eong, 2000).

Il est important de noter qu'aucune étude randomisée n'a été publiée à ce jour et que les résultats disponibles se limitent à des études rétrospectives. Néanmoins, une étude européenne multicentrique randomisée et prospective est actuellement en cours : la *Multicenter study of the European Assessment Group for Lysis in the Eye* (EAGLE) (Feltgen et al., 2006). Même si certains critères de l'étude restent discutables, cette étude nous permettra de progresser dans la prise en charge des occlusions artérielles (Hayreh, 2007a). Cependant, l'application de ce traitement doit faire l'objet d'une évaluation rigoureuse des complications sévères pouvant survenir (Donnan et al., 1996 ; *The Multicenter Acute Stroke Trial – Europe Study Group*, 1996).

Autres modalités de traitement

Les anticoagulants systémiques ne sont généralement pas employés pour la prise en charge de l'OACR, sauf pour les patients présentant une fibrillation auriculaire et des embolies rétinien qui nécessitent un traitement systémique.

Si le diagnostic d'artérite à cellules géantes est posé ou fortement suspecté, un traitement des corticostéroïdes systémiques devrait être débuté sans retard pour éviter une perte de vision supplémentaire (Hayreh et Zimmerman, 2003).

L'expérimentation animale a permis d'identifier plusieurs voies responsables d'atteintes des cellules neuronales de la rétine, autres que celles liées à l'anoxie et l'absence d'ATP. Ces processus impliquent notamment le glutamate, l'oxyde nitrique, la libération des radicaux libres et le déclenchement de l'apoptose. Leur identification a permis d'élaborer des approches thérapeutiques, qui ne s'appliquent pas pour l'instant à la pratique clinique (cf. chapitre 7).

L'exérèse chirurgicale d'un embolus rétinien a été rapportée par certains auteurs ; cependant, son efficacité semble davantage liée à l'évolution naturelle de la maladie (Hayreh, 2007b). D'autres traitements, comme la photocoagulation laser d'un embolus ou une manipulation chirurgicale favorisant une migration périphérique de l'embolus artériel rétinien durant une vitrectomie par la pars plana, demeurent anecdotiques.

Évolution

Les signes cliniques de la phase tardive les plus fréquents sont énumérés dans le tableau 17-IV.

Tableau 17-IV

Stade tardif de l'occlusion de l'artère centrale de la rétine : signes cliniques les plus fréquents (n = 248 yeux) (Hayreh et Zimmerman, 2007).

| | |
|--|------|
| Atrophie optique | 91 % |
| Rétrécissement artériolaire | 58 % |
| Collatérales cilio-rétiniennes | 18 % |
| Altérations de l'épithélium pigmentaire rétinien maculaire | 11 % |

L'évolution naturelle de la fonction visuelle est marquée par une atteinte sévère de la fonction visuelle, limitée de la perception lumineuse à la numération digitale, bien que quelques cas de gain visuel aient été rapportés (Augsburger et Magargal, 1980 ; Duker et Brown, 1988b). Après quelques semaines, sont observés : une résolution de l'œdème ischémique, un rétrécissement généralisé des artérolas, une destruction ischémique des fibres nerveuses conduisant au développement d'une atrophie papillaire. Un déficit de réflexe pupillaire afférent relatif persiste. Une atrophie rétinienne diffuse ou localisée en fonction du type d'occlusion est constatée.

La survenue d'une néovascularisation rétinienne ou irienne se limite à de rares cas. Ce processus est probablement corrélé à l'étendue des zones ischémiques et à la destruction massive des couches internes de la rétine (fig. 17-9).

De plus, l'observation d'une néovascularisation rétinienne ou irienne constatée dans le contexte d'une OACR aiguë évoque la présence d'une cause sous-jacente responsable d'une ischémie oculaire chronique, comme une pathologie obstructive carotidienne, qu'il faut rechercher (Brown et Magargal, 1988).

La rubéose irienne survient tout de même dans presque 20 % des cas d'OACR aiguë (Hayreh et Podhajsky, 1982 ; Duker et Brown, 1988a ; Duker et al., 1991). Elle se forme généralement après une durée moyenne de cinq semaines (entre une et quinze semaines) après l'événement initial (Duker et Brown, 1988a ; Duker et al., 1991). La régression de la rubéose est obtenue par la panphotocoagulation rétinienne dans 65 % des yeux (Duker et Brown, 1989a).

Une néovascularisation de la papille se produit dans environ 2 % des cas (Duker et Brown, 1989b).

OCCLUSION D'UNE BRANCHE ARTÉRIELLE RÉTINIENNE

Épidémiologie

Le ratio homme/femme est de 2:1, avec une fréquence plus élevée chez les personnes d'un âge supérieur à soixante ans.

Conséquences fonctionnelles

L'aspect clinique et les conséquences fonctionnelles des occlusions d'une branche artérielle rétinienne (OABR) dépendent de la distribution de l'occlusion du réseau artériolaire. Le patient se plaint généralement d'une brusque baisse de la vision unilatérale. Généralement, l'OABR se manifeste sous la forme d'un déficit du champ visuel correspondant à la zone de distribution de l'artérola affectée, alors que la vision centrale peut être préservée. Des épisodes d'amaurose fugace peuvent être rapportés.

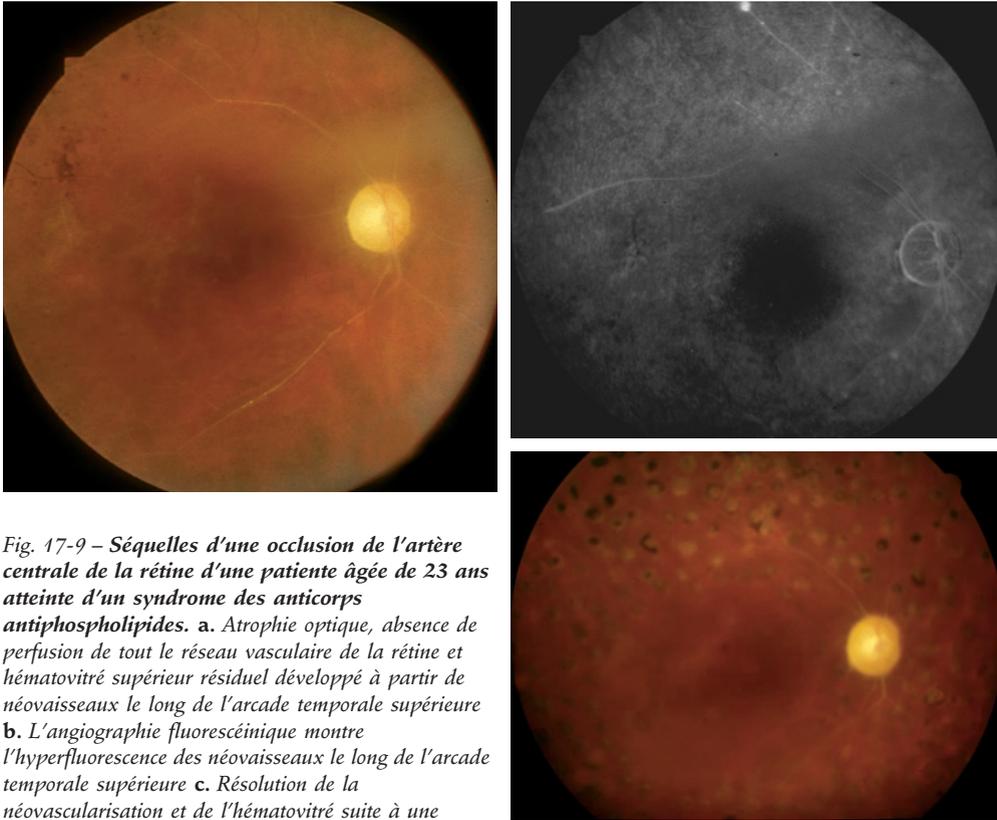


Fig. 17-9 – Séquelles d'une occlusion de l'artère centrale de la rétine d'une patiente âgée de 23 ans atteinte d'un syndrome des anticorps antiphospholipides. **a.** Atrophie optique, absence de perfusion de tout le réseau vasculaire de la rétine et hémato vitré supérieur résiduel développé à partir de néovaisseaux le long de l'arcade temporale supérieure **b.** L'angiographie fluorescéinique montre l'hyperfluorescence des néovaisseaux le long de l'arcade temporale supérieure **c.** Résolution de la néovascularisation et de l'hémato vitré suite à une panphotocoagulation.

a | b
c

Aspects cliniques

Les OBAR semblent très fréquemment localisées au niveau des branches temporales du réseau artériolaire rétinien (Ros et al., 1989). Cependant, il n'est pas démontré que cette fréquence très élevée corresponde à des phénomènes hémodynamiques particuliers à ce réseau vasculaire. De plus, l'occlusion de branches de la papille à distribution nasale n'a pas de conséquence fonctionnelle significative et reste faiblement symptomatique pour les patients, qui ne consultent donc pas nécessairement.

La survenue d'un embole au niveau de l'artère commune supérieure ou inférieure peut aboutir à une hémio-occlusion de l'artère centrale de la rétine (fig. 17-10).

Un déficit pupillaire afférent relatif est habituellement présent.

À l'examen du fond d'œil, une zone localisée de la rétine présente l'aspect d'un œdème ischémique. Cette atteinte est accentuée autour du vaisseau occlus, du côté distal par rapport à l'occlusion. Dans plus de 70 % des cas d'OBAR, les embolies sont visibles dans les vaisseaux rétinien au niveau de la papille ou en aval dans les branches artériolaires rétinien (Wilson et al., 1979 ; Recchia et Brown, 2000).

Aspects angiographiques

L'examen à l'angiographie à la fluorescéine est caractéristique, avec la présence d'un retard de perfusion ou son absence dans le vaisseau occlus, associée à une hypofluorescence du territoire adjacent. Un remplissage rétrograde de la branche artérielle distale par rapport au site de l'occlusion peut survenir à partir du réseau capillaire des territoires voisins. Le remplissage artériolaire est souvent segmenté et rarement complet (fig. 17-11).



Fig. 17-10 – Occlusion d'une artère hémicentrale supérieure causée par un embole visible au point d'émergence de l'artère au niveau de la papille.

Dans la phase tardive de l'angiographie à la fluorescéine, le site de l'OBAR et les parois vasculaires peuvent s'imprégner de colorant.

Étiologie

Les causes d'OBAR sont identiques à celles de l'OACR (cf. tableau 17-III) ; c'est pourquoi la prise en charge est souvent la même. Une OBAR au niveau d'une bifurcation artériolaire évoque communément la présence d'un embole. Un syndrome particulier,

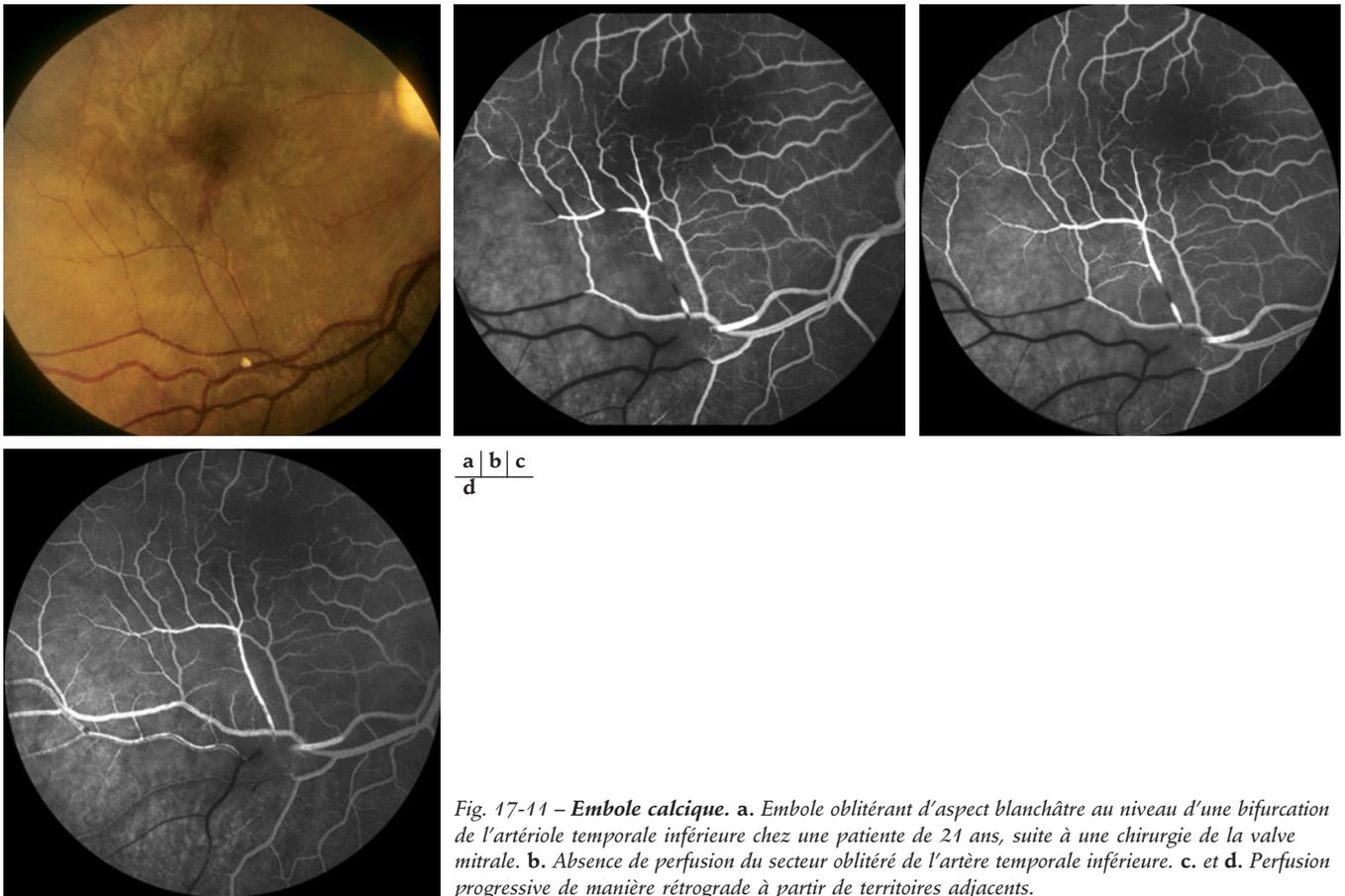


Fig. 17-11 – **Embole calcique.** a. Embole oblitérant d'aspect blanchâtre au niveau d'une bifurcation de l'artériole temporale inférieure chez une patiente de 24 ans, suite à une chirurgie de la valve mitrale. b. Absence de perfusion du secteur oblitéré de l'artère temporale inférieure. c. et d. Perfusion progressive de manière rétrograde à partir de territoires adjacents.

le syndrome de Susac, associe des occlusions artérielles, une encéphalopathie et des troubles auditifs (Aubart-Cohen et al., 2007).

Associations systémiques

Dans une population de quatre cent seize patients, les facteurs de risque cardiovasculaire ne différaient pas entre les patients atteints d'une OBAR et ceux atteints d'une OACR (Schmidt et al., 2007). Une atteinte carotidienne occlusive ou une hypertension artérielle semble être présente dans environ 70 % des OBAR (Kollarits et al., 1972 ; Ros et al., 1989 ; Schmidt et al., 2007). Une atteinte chez un sujet jeune est plus rare et fait évoquer une pathologie cardiaque ou une vasculopathie (Brown et al., 1981).

Traitement

Compte tenu du meilleur pronostic visuel constaté dans les cas d'OBAR par rapport aux OACR, un traitement agressif n'est pas conseillé dans tous les cas, sauf si les capillaires périfovéolaires sont affectés.

Évolution

En cas d'épargne fovéolaire, le pronostic visuel est plutôt favorable, bien que des atteintes du champ visuel persistent généralement (Brown et al. 1981).

La survenue de thrombi conduit généralement vers leur fragmentation grâce à l'activation de la fibrinolyse endogène. Une reperfusion du réseau artériolaire se produit progressivement et

l'œdème se résout. L'examen direct effectué dans la phase chronique de reperméabilisation révèle très difficilement le territoire affecté ; toutefois, un examen clinique minutieux permettra de détecter un amincissement des couches internes de la rétine, une relative vasoconstriction ou une sclérose du vaisseau occlus, et une zone d'atrophie papillaire. Un déficit pupillaire afférent relatif persiste.

Parfois, une OBAR peut entraîner le développement d'un processus néovasculaire au niveau du segment postérieur ou antérieur (Brown et Reber, 1986 ; Kraushar et Brown, 1987 ; Shah et al., 1998).

OCCLUSION DE L'ARTÈRE CILIORÉTINIENNE

Rappel anatomique

L'artère ciliorétinienne émerge du bord papillaire temporal du nerf optique, sans relations anatomiques avec l'artère centrale de la rétine (Hayreh, 1969, 2001). Elle est unique ou multiple et mise en évidence dans environ 30 % des yeux, assurant une irrigation artériolaire partielle ou complète du faisceau papillomaculaire (Justice et Lehmann, 1976 ; Brown et Shields, 1979).

Conséquences fonctionnelles

Les plaintes du patient sont directement corrélées au degré de distribution de l'artère ciliorétinienne au niveau maculaire.

Aspects cliniques

Comme une OBAR, l'occlusion de l'artère cilioretinienne se traduit par un œdème ischémique le long du vaisseau atteint. Trois variantes cliniques de l'occlusion de l'artère cilioretinienne sont décrites (Brown *et al.*, 1983) :

- isolée (plus de 40 % des cas) ;
- associée à une occlusion de la veine centrale de la rétine (OVCR) (environ 40 % des cas) (*cf.* chapitre 22) ;
- associée à une neuropathie optique ischémique antérieure (environ 15 % des cas).

Occlusion isolée de l'artère cilioretinienne

Le pronostic visuel est satisfaisant en cas d'épargne fovéolaire grâce à des faisceaux de fibres nerveuses supérieur et inférieur intacts qui se dirigent vers la fovéa (fig. 17-12) (Brown *et al.*, 1983).

Association à une occlusion de la veine centrale de la rétine

L'occlusion de l'artère cilioretinienne associée à une OVCR est généralement difficile à diagnostiquer en raison d'un tableau clinique mixte, associant ces deux entités (Brown *et al.*, 1983 ; Brazitikos

et al., 1993). Les raisons de l'association de ces deux processus occlusifs ne sont pas élucidées. Un faible débit artériel associé à une augmentation de la pression veineuse associée à une OVCR pourrait participer à une chute du débit cilioretinien. Des troubles de la régulation du système vasculaire rétinien et choroïdien ont également été évoqués (Brazitikos *et al.*, 1993). Une rubéose irienne et un

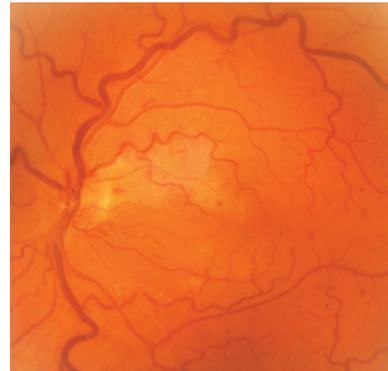


Fig. 17-12 – Occlusion d'une branche cilioretinienne associée à une dilatation du réseau veineux, sans altération de la barrière hémato-rétinienne.

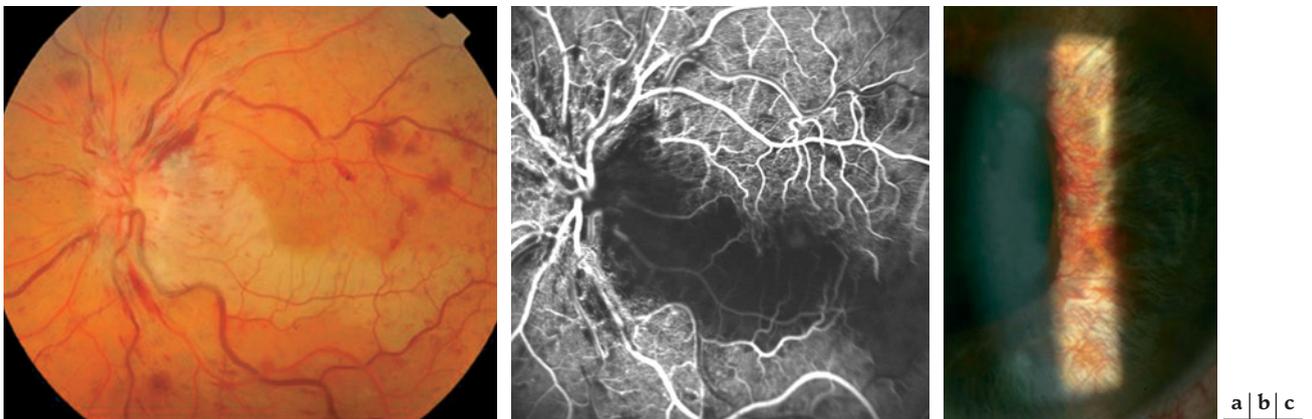


Fig. 17-13 – Occlusion de la veine centrale de la rétine associée à une occlusion de l'artère cilioretinienne. **a.** Signes typiques d'une occlusion de la veine centrale de la rétine, caractérisée par une stase veineuse modérée et un œdème ischémique dans le territoire de distribution d'une artère cilioretinienne. **b.** À l'angiographie, l'ischémie se limite au territoire de distribution de l'artère cilioretinienne. **c.** Néovascularisation irienne observée quatre mois plus tard.

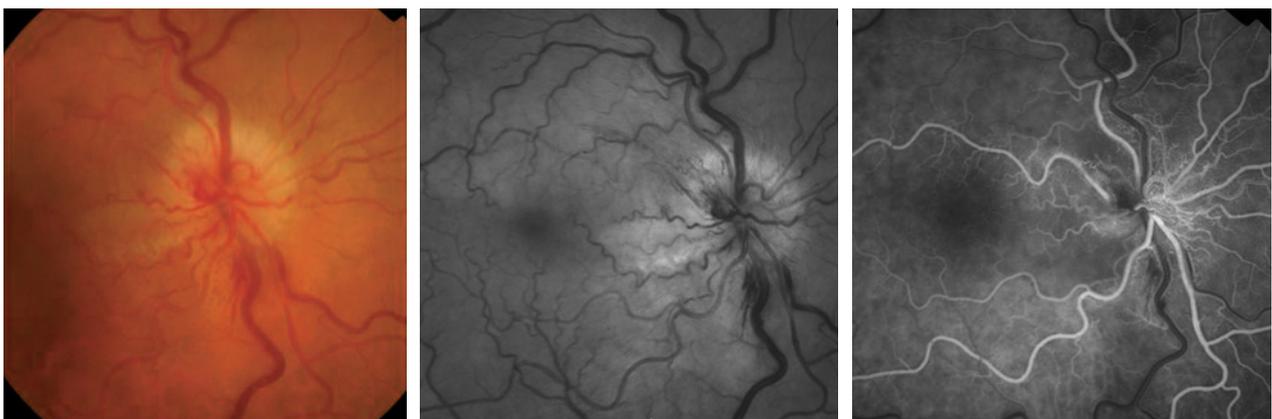


Fig. 17-14 – Occlusion d'une artère cilioretinienne combinée à une neuropathie optique ischémique antérieure chez un patient de 39 ans. **a.** Œdème ischémique d'une branche de l'artère cilioretinienne à distribution papillomaculaire, associé à un œdème papillaire. **b.** L'image anérythro permet une meilleure visualisation de l'œdème ischémique. **c.** L'angiographie fluorescéinique démontre une zone d'ischémie capillaire au niveau du territoire de la branche cilioretinienne et une dilatation du réseau capillaire de la papille. (Dr C. Nguyen, Clinique universitaire d'ophtalmologie, hôpital ophtalmique Jules-Gonin, Lausanne.)

glaucome néovasculaire ne surviennent que rarement, compte tenu que l'OVCR est habituellement de type non ischémique (fig. 17-13) (Brown *et al.*, 1983 ; Schatz *et al.*, 1991). Environ 70 % des yeux atteignent une vision de 20/40 ou plus ; la limitation de la récupération est principalement liée à l'OVCR (Brown *et al.*, 1983).

Association à une neuropathie optique ischémique antérieure

L'occlusion ciliorétinienne peut s'associer à une neuropathie optique ischémique antérieure, compte tenu qu'ils dépendent tous deux du système vasculaire ciliaire postérieur (fig. 17-14) (Hayreh, 1963 ; Henkind *et al.*, 1970). Le pronostic visuel est typiquement sombre, principalement lié aux lésions du nerf optique (Brown *et al.*, 1983). À côté des lésions le long du trajet de l'artère ciliorétinienne occluse, survient un œdème papillaire. Une perte visuelle plus sévère est associée à la présence d'un œdème aigu sans hyperhémie localisée ; une artérite à cellules géantes doit alors être évoquée.

Associations systémiques et étiologie

Cf. *supra*, « Occlusion de l'artère centrale de la rétine ».

Traitement

La prise en charge générale des occlusions de l'artère ciliorétinienne est semblable à celle des OACR. Un bilan extensif doit être discuté en fonction des pathologies associées. Un traitement oculaire n'est généralement pas administré pour une occlusion de l'artère ciliorétinienne isolée ou une occlusion associée à une OVCR. Les cas associés à une neuropathie optique ischémique antérieure doivent être investigués : la suspicion d'une artérite à cellules géantes sous-jacente doit être vérifiée.

OCCLUSION COMBINÉE DE L'ARTÈRE ET DE LA VEINE CENTRALES DE LA RÉTINE

Épidémiologie

Une atteinte combinée d'une OACR et d'une OVCR est occasionnellement observée.

Conséquences fonctionnelles

L'atteinte combinée se manifeste habituellement par une perte brutale et sévère de la vision se limitant aux mouvements de la main et secondaire aux deux entités cliniques. Le pronostic visuel est généralement mauvais, même si occasionnellement une amélioration spontanée a été rapportée (Jorizzo *et al.*, 1987 ; Brown *et al.*, 1993).

Aspects cliniques

Cliniquement, cette atteinte se traduit par les signes cliniques propres à chacune de ces deux pathologies (Brown *et al.*, 1993).

L'examen révèle un œdème ischémique en présence ou non d'une tache fovéolaire rouge cerise au niveau du pôle postérieur, compatible avec une occlusion artérielle. Les signes d'OVCR consistent en une dilatation et une tortuosité veineuse, des hémorragies rétiniennes, un œdème papillaire.

Un pourcentage élevé d'yeux (81 %) développe une rubéose irienne et un glaucome néovasculaire (Brown *et al.*, 1993).

Examens complémentaires

Aspects angiographiques

L'angiographie à la fluorescéine révèle un remplissage choroïdien normal avec une occlusion rétinienne sévère associée à une non-perfusion capillaire. Une faible diffusion de colorant est observée dans la région maculaire, probablement en raison de l'occlusion des vaisseaux rétiens, et ce malgré l'épaississement rétinien marqué du pôle postérieur (Brown *et al.*, 1993).

Histologie

Une étude histopathologique effectuée sur deux yeux a révélé des altérations dans la rétine sous la forme d'une nécrose hémorragique associée à l'OVCR et d'une atrophie liée à l'OACR (Brown *et al.*, 1993).

Étiologie

Les causes de l'OACR et de l'OVCR combinées semblent correspondre à celles de l'OACR. L'injection rétrobulbaire est impliquée dans environ 20 % (Brown *et al.*, 1993). La lésion traumatique serait secondaire à une lésion directe sur les vaisseaux, ou indirecte secondaire à une injection dans la gaine du nerf optique. Les autres causes impliquées seraient les vasculites ou une infiltration tumorale du nerf optique.

Le diagnostic différentiel implique celui de l'OACR et celui de l'OVCR. Une toxicité aux aminoglycosides a été rapportée (Brown *et al.*, 1990).

Traitement

Un traitement laser agressif panrétinien devrait être effectué dans le but de prévenir le glaucome néovasculaire, bien qu'il puisse se développer malgré ce traitement (Brown *et al.*, 1993).

OCCLUSION DE L'ARTÈRE OPHTALMIQUE

Épidémiologie

Une occlusion de l'artère ophtalmique implique des répercussions à la fois sur les circulations rétinienne et ciliaire (choroïdienne). Environ 5 % des patients présentant une OACR sont en vérité atteints d'une occlusion de l'artère ophtalmique (Brown *et al.*, 1986).

Conséquences fonctionnelles

L'étendue des atteintes ischémiques et la perte visuelle consécutive sont extrêmement sévères, la vision se limitant souvent à une perception lumineuse (Brown *et al.*, 1986). La perte visuelle est permanente dans la plupart des cas.

Aspects cliniques

Une hypotonie oculaire peut être objectivée, compte tenu d'un arrêt de la production d'humeur aqueuse consécutive à une non-perfusion du corps ciliaire. Un déficit pupillaire afférent relatif est présent.

Au fond d'œil, un œdème ischémique diffus est observé, en association avec une constriction marquée des vaisseaux rétiens. Une tache rouge cerise est parfois présente (fig. 17-15). Son absence habituelle est liée à l'absence de perfusion choroïdienne.

L'évolution révèle une constriction des vaisseaux rétiens, une atrophie optique et des altérations pigmentaires diffuses, secondai-

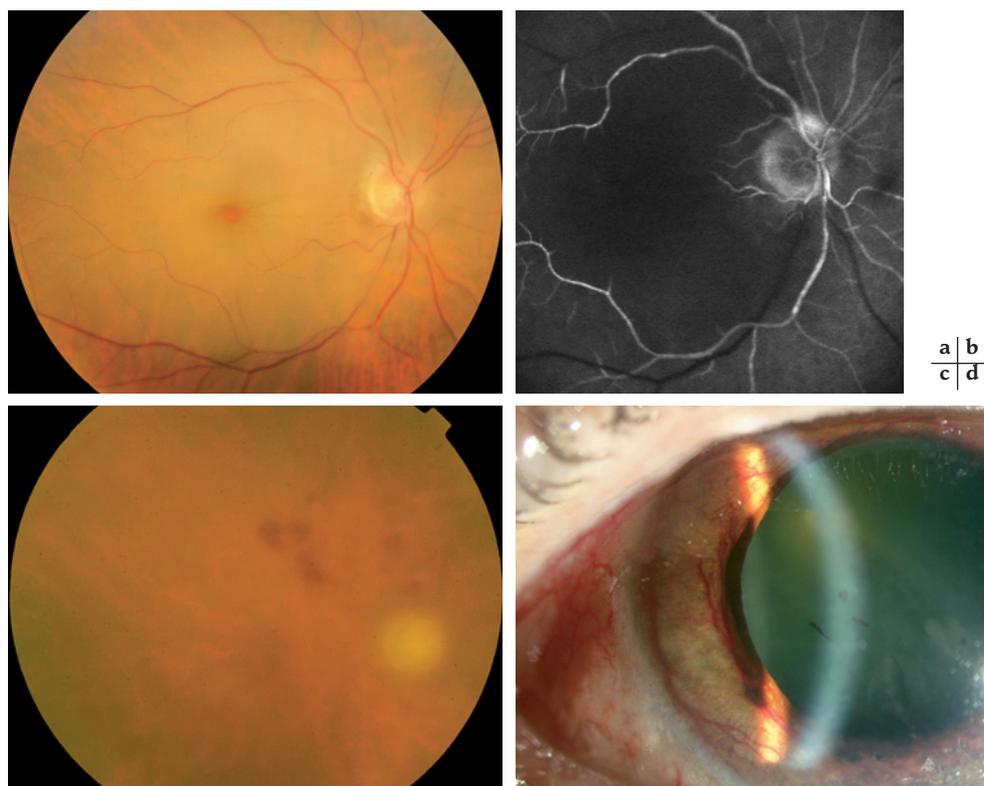


Fig. 17-15 – Occlusion de l'artère ophtalmique chez un patient âgé de 79 ans. a. Œdème ischémique généralisé associé à une tache rouge cerise. b. L'angiographie montre l'absence sévère du remplissage choroïdien associée à une ischémie rétinienne généralisée. c. et d. Cinq mois plus tard. c. Développement d'un hémato vitré. d. Néovascularisation irienne ; glaucome secondaire.

res à l'atteinte choroïdienne. Les conditions sont favorables à la survenue d'une néovascularisation (Ko et Kim, 2000). L'occlusion peut être due à un embole, à une plaque athéromateuse ou à d'autres entités comme une vascularite. Dans la plupart des cas, la perte visuelle est permanente et des signes chroniques oculaires se développent : rétrécissement vasculaire rétinien, atrophie optique, altérations pigmentaires diffuses secondaires aux lésions choroïdiennes.

Examens complémentaires

Aspects angiographiques

Lors d'une atteinte aiguë, l'angiographie à la fluorescéine révèle un remplissage choroïdien et papillaire très limité, de même qu'un blocage du remplissage rétinien.

Tableau 17-V
Diagnostic différentiel entre l'OACR et l'occlusion de l'artère ophtalmique.

| | OACR | Occlusion de l'artère ophtalmique |
|--|--|---|
| Acuité visuelle | Perception lumineuse à numération digitale | Amaurose |
| Réflexe pupillaire afférant relatif | Présent | Présent |
| Hypotonie | Rare | Fréquente |
| Œdème ischémique rétinien | Présent | Présent, étendu |
| Tache rouge cerise | Présente | Variable |
| Perfusion d'une artère cilioretinienne | Perfusées | Ischémiques |
| Altérations de l'épithélium pigmentaire rétinien | Absentes | Fréquentes |
| Angiographie à la fluorescéine | Remplissage choroïdien normal | Diminution sévère du remplissage choroïdien |
| Électrophysiologie | Onde b altérée | Ondes a et b altérées |

Électrophysiologie

Les ondes a et b sont diminuées habituellement ou absentes, correspondant au degré global de l'ischémie oculaire.

Étiologie

Cf. *supra*, « Occlusion de l'artère centrale de la rétine ».

Traitement

La prise en charge est similaire à celle de l'OACR. Cependant, l'efficacité du traitement est malheureusement médiocre.

Le tableau 17-V dresse la liste des principaux éléments du diagnostic différentiel entre l'OACR et l'occlusion de l'artère ophtalmique.

À RETENIR

- ✓ Tous les segments vasculaires peuvent être touchés par un phénomène occlusif : l'artère ophtalmique, l'artère centrale de la rétine, les branches artériolaires rétinienne, les branches des artéioles ciliariennes, ou les artéioles terminales précapillaires.
- ✓ En fonction du segment vasculaire atteint, l'occlusion artérielle va entraîner la formation d'un œdème ischémique dans la phase aiguë, suivi par le développement d'une atrophie rétinienne localisée, ayant des répercussions variables sur la fonction visuelle.
- ✓ La découverte d'une occlusion artérielle rétinienne requiert une prise en charge systémique complète en urgence, compte tenu des nombreuses associations systémiques pouvant prédisposer au développement d'un processus occlusif.
- ✓ En plus de l'hypertension artérielle et des autres facteurs de risque cardiovasculaire, l'occlusion artérielle rétinienne est associée à des anomalies hématologiques et à des risques d'attaque cérébrale.
- ✓ L'artérite à cellules géantes doit être impérativement recherchée chez les patients de plus de cinquante-cinq ans sans embolies au fond d'œil.
- ✓ Les principales stratégies thérapeutiques proposées actuellement sont principalement axées sur l'amélioration de l'oxygénation de la rétine, l'augmentation du débit rétinien et la repermeabilisation de l'artéiole oblitérée. Aucune étude randomisée n'a prouvé leur efficacité dans l'évolution d'une occlusion artérielle.

BIBLIOGRAPHIE

Alwity A. et Holden R. (2003). One hundred transient monocular central retinal artery occlusions secondary to giant cell arteritis. *Arch Ophthalmol*, 121 : 1802-3.

Appen R.E., Ray S.H. et al. (1975). Central retinal artery occlusion. *Am J Ophthalmol*, 79 : 374-81.

Arnold M., Koerner U. et al. (2005). Comparison of intra-arterial thrombolysis with conventional treatment in patients with acute central retinal artery occlusion. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 76 : 196-9.

Arruga J. et Sanders M.D. (1982). Ophthalmologic findings in 70 patients with evidence of retinal embolism. *Ophthalmology*, 89 : 1336-47.

Atebara N.H., Brown G.C. et al. (1995). Efficacy of anterior chamber paracentesis and Carbogen in treating acute nonarteritic central retinal artery occlusion. *Ophthalmology*, 102 : 2029-34.

Aubart-Cohen F., Klein I. et al. (2007). Long-term outcome in Susac syndrome. *Médecine (Baltimore)*, 86 : 93-102.

Augsburger J.J. et Magargal L.E. (1980). Visual prognosis following treatment of acute central retinal artery obstruction. *Br J Ophthalmol*, 64 : 913-7.

Beatty S. et Au Eong K.G. (2000). Local intra-arterial fibrinolysis for acute occlusion of the central retinal artery : a meta-analysis of the published data. *Br J Ophthalmol*, 84 : 914-6.

Beiran L., Goldenberg I. et al. (2001). Early hyperbaric oxygen therapy for retinal artery occlusion. *Eur J Ophthalmol*, 11 : 345-50.

Bertram B., Remky A. et al. (1995). Protein C, protein S, and antithrombin III in acute ocular occlusive diseases. *Ger J Ophthalmol*, 4 : 332-5.

Brazitikos P.D., Pourmaras C.J. et al. (1993). Pathogenetic mechanisms in combined cilioretinal artery and retinal vein occlusion : a reappraisal. *Int Ophthalmol*, 17 : 235-42.

Brown G.C., Duker J.S. et al. (1993). Combined central retinal artery-central vein obstruction. *Int Ophthalmol*, 17 : 9-17.

Brown G.C., Eagle R. et al. (1990). Retinal toxicity of intravitreal gentamicin. *Arch Ophthalmol*, 108 (12) : 1740-1744.

Brown G.C. et Magargal L.E. (1982). Central retinal artery obstruction and visual acuity. *Ophthalmology*, 89 : 14-9.

Brown G.C. et Magargal L.E. (1988). The ocular ischemic syndrome. Clinical, fluorescein angiographic and carotid angiographic features. *Int Ophthalmol*, 11 : 239-51.

CONCLUSION

Les occlusions artérielles rétinienne représentent des pathologies invalidantes pour de nombreux patients et entraînent des complications parfois sévères.

Dans le but d'émettre des constatations pertinentes sur le pronostic visuel et les altérations du fond d'œil, il est primordial de distinguer les différents types d'atteinte oculaire et de les classer de façon cohérente. Sur la base de ses propres observations faites chez des patients atteints d'une OACR, Hayreh propose trois catégories : une OACR permanente artéritique et non artéritique ; une OACR permanente non artéritique avec épargne ciliarienne ; une OACR transitoire non artéritique (Hayreh et Zimmerman, 2005, 2007). L'évolution de la fonction visuelle et l'expression clinique des atteintes oculaires varient en fonction de ces catégories. De ce fait, une évaluation adéquate de l'impact réel de nouvelles stratégies thérapeutiques pourra être réalisée de façon scientifiquement valable.

- Duker J.S. et Brown G.C. (1988b). Recovery following acute obstruction of the retinal and choroidal circulations. A case history. *Retina*, 8 : 257-60.
- Duker J.S. et Brown G.C. (1989a). The efficacy of panretinal photocoagulation for neovascularization of the iris after central retinal artery obstruction. *Ophthalmology*, 96 : 92-5.
- Duker J.S. et Brown G.C. (1989b). Neovascularization of the optic disc associated with obstruction of the central retinal artery. *Ophthalmology*, 96 : 87-91.
- Duker J.S., Sivalingam A. et al. (1991). A prospective study of acute central retinal artery obstruction. The incidence of secondary ocular neovascularization. *Arch Ophthalmol*, 109 : 339-42.
- Egbert J.E., Schwartz G.S. et al. (1996). Diagnosis and treatment of an ophthalmic artery occlusion during an intrascleral injection of corticosteroid into an eyelid capillary hemangioma. *Am J Ophthalmol*, 121 : 638-42.
- Feltgen N., Neubauer A. et al. (2006). Multicenter study of the European Assessment Group for Lysis in the Eye (EAGLE) for the treatment of central retinal artery occlusion : design issues and implications. EAGLE Study report n° 1. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 244 : 950-6.
- Ffytche T. (1974). A rationalization of treatment of central retinal artery occlusion. *Trans Ophthalmol Soc UK*, 94 : 468-79.
- Ffytche T.J., Bulpitt C.J. et al. (1974). Effect of changes in intraocular pressure on the retinal microcirculation. *Br J Ophthalmol*, 58 : 514-22.
- François J., van Languehove E. (1970). Embolie de l'artère centrale de la rétine après injection rétrobulbaire d'acétate de méthylprednisolone. *Bull Soc Belge Ophthalmol*. 155 : 517-523.
- Friberg T.R., Gragoudas E.S. et al. (1979). Talc emboli and macular ischemia in intravenous drug abuse. *Arch Ophthalmol*, 97 : 1089-91.
- Gold D. (1977). Retinal arterial occlusion. *Trans Sect Ophthalmol Am Acad Ophthalmol Otolaryngol*, 83 (3 Pt 1) : 392-408.
- Graveson G. S. (1949). Retinal arterial occlusion in migraine. *Br Med J* : 838-840.
- Hankey G.J., Slattery J.M. et al. (1991). Prognosis and prognostic factors of retinal infarction : a prospective cohort study. *BMJ*, 302 (6775) : 499-504.
- Hayreh S.S. (1963). The cilio-retinal arteries. *Br J Ophthalmol* 47 : 71-89.
- Hayreh S.S. (1969). Blood supply of the optic nerve head and its role in optic atrophy, glaucoma, and oedema of the optic disc. *Br J Ophthalmol*, 53 : 721-48.
- Hayreh S.S. (2001). The blood supply of the optic nerve head and the evaluation of it - myth and reality. *Prog Retin Eye Res*, 20 : 563-93.
- Hayreh S.S. (2005). Prevalent misconceptions about acute retinal vascular occlusive disorders. *Prog Retin Eye Res*, 24 : 493-519.
- Hayreh S.S. (2007a). Comment, re : Multicenter study of the European Assessment Group for Lysis in the Eye (EAGLE) for the treatment of central retinal artery occlusion : design issues and implications. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 245 : 464-6.
- Hayreh S.S. (2007b). Surgical embolus removal in retinal artery occlusion. *Br J Ophthalmol*, 91 : 1096-7.
- Hayreh S.S., Kolder H.E. et al. (1980). Central retinal artery occlusion and retinal tolerance time. *Ophthalmology*, 87 : 75-8.
- Hayreh S.S. et Podhajsky P. (1982). Ocular neovascularization with retinal vascular occlusion. II. Occurrence in central and branch retinal artery occlusion. *Arch Ophthalmol*, 100 : 1585-96.
- Hayreh S.S., Podhajsky P.A. et al. (1997). Giant cell arteritis : validity and reliability of various diagnostic criteria. *Am J Ophthalmol*, 123 : 285-96.
- Hayreh S.S. et Zimmerman B. (2003). Management of giant cell arteritis. Our 27-year clinical study : new light on old controversies. *Ophthalmologica*, 217 : 239-59.
- Hayreh S.S. et Zimmerman M.B. (2005). Central retinal artery occlusion : visual outcome. *Am J Ophthalmol*, 140 : 376-91.
- Hayreh S.S. et Zimmerman M.B. (2007). Fundus changes in central retinal artery occlusion. *Retina*, 27 : 276-89.
- Henkind P., Charles N.C. et al. (1970). Histopathology of ischemic optic neuropathy. *Am J Ophthalmol*, 69 : 78-90.
- Hollenhorst R.W. (1961). Significance of bright plaques in the retinal arterioles. *JAMA*, 178 : 23-9.
- Holley K.E., Bahn R.C. et al. (1963). Calcific embolization associated with valvotomy for calcific aortic stenosis. *Circulation*, 28 : 175-81.
- Inatomi Y., Hino H. et al. (2001). Transesophageal echocardiography for detection of cardiac diseases in patients with retinal artery occlusion. *Intern Med*, 40 : 475-8.
- Incandela L., Cesarone M.R. et al. (2002). Treatment of vascular retinal disease with pentoxifylline : a controlled, randomized trial. *Angiology*, 53 Suppl 4 : S31-4.
- Jampol L.M., Wong A.S. et al. (1973). Atrial myxoma and central retinal artery occlusion. *Am J Ophthalmol*, 75 : 242-9.
- Janssen M.C., den Heijer M. et al. (2005). Retinal vein occlusion : a form of venous thrombosis or a complication of atherosclerosis ? A meta-analysis of thrombophilic factors. *Thromb Haemostasis*, 93 : 1021-6.
- Jorizzo P.A., Klein M.L. et al. (1987). Visual recovery in combined central retinal artery and central retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol*, 104 : 358-63.
- Justice J. Jr. et Lehmann R.P. (1976). Cilioretinal arteries. A study based on review of stereo fundus photographs and fluorescein angiographic findings. *Arch Ophthalmol*, 94 : 1355-8.
- Karjalainen K. (1971). Occlusion of the central retinal artery and retinal branch arterioles. A clinical, tonographic and fluorescein angiographic study of 175 patients. *Acta Ophthalmol, Suppl* 109 : 1-95.
- Klein R., Klein B.E. et al. (1999). Retinal emboli and stroke : the Beaver Dam Eye Study. *Arch Ophthalmol*, 117 : 1063-8.
- Klein R., Klein B.E. et al. (2003). Retinal emboli and cardiovascular disease : the Beaver Dam Eye Study. *Arch Ophthalmol*, 121 : 1446-51.
- Knapp H. (1869). Embolism of a branch of the retinal artery with hemorrhage infraretus in the retina. *Arch Ophthalmol*, 1 : 64-84.
- Ko, M.K. et Kim D.S. (2000). Posterior segment neovascularization associated with acute ophthalmic artery obstruction. *Retina*, 20 : 384-8.
- Kollaris C.R., Lubow M. et al. (1972). Retinal strokes. I. Incidence of carotid atheromata. *JAMA*, 222 : 1273-5.
- Kraushar M.F. et Brown G.C. (1987). Retinal neovascularization after branch retinal arterial obstruction. *Am J Ophthalmol*, 104 : 294-6.
- Kuritzky S. (1990). Nitroglycerin to treat acute loss of vision. *N Engl J Med*, 323 : 1428.
- Leishman R. (1957). The eye in general vascular disease : hypertension and arteriosclerosis. *Br J Ophthalmol*, 41 : 641-701.
- McBrine D.J., Bradley R.D. et al. (1963). The nature of retinal emboli in stenosis of the internal carotid artery. *Lancet*, 1 : 697-9.
- Mitchell P., Wang J.J. et al. (1997). Prevalence of asymptomatic retinal emboli in an Australian urban community. *Stroke*, 28 : 63-6.
- Mitchell P., Wang J.J. et al. (2000). Risk factors and significance of finding asymptomatic retinal emboli. *Clin Experiment Ophthalmol*, 28 : 13-7.
- Patz A. (1978). Current concepts in ophthalmology. Retinal vascular diseases. *N Engl J Med*, 298 : 1451-4.
- Perraut L.E. et Zimmerman L.E. (1959). The occurrence of glaucoma following occlusion of the central retinal artery. *AMA Arch Ophthalmol*, 61 : 845-65.
- Petropoulos I.K., Pournaras J.A. et al. (2005). Effect of carbogen breathing and acetazolamide on optic disc PO₂. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 46 : 4139-46.
- Pieh C. et Safran A.B. (2003). Blockage of retrograde axonal flow after retinal artery occlusion : ophthalmoscopic findings. *Arch Ophthalmol*, 121 : 1508-9.
- Pournaras J.A., Petropoulos I.K. et al. (2004). Experimental retinal vein occlusion : effect of acetazolamide and carbogen (95 % O₂/5 % CO₂) on pre-retinal PO₂. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 45 : 3669-77.
- Pournaras J.A.-C., Nguyen C. et al. Successful treatment of longstanding vasospastic central retinal arterial occlusion. 2008 soumis.
- Recchia F.M. et Brown G.C. (2000). Systemic disorders associated with retinal vascular occlusion. *Curr Opin Ophthalmol*, 11 : 462-7.
- Riva C.E., Grunwald J.E. et al. (1983). Laser Doppler velocimetry study of the effect of pure oxygen breathing on retinal blood flow. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 24 : 47-51.
- Ros M.A., Magargal L.E. et al. (1989). Branch retinal-artery obstruction : a review of 201 eyes. *Ann Ophthalmol*, 21 : 103-7.
- Rumelt S., Dorenboim Y. et al. (1999). Aggressive systematic treatment for central retinal artery occlusion. *Am J Ophthalmol*, 128 : 733-8.
- Russel R.W. (1968). The source of retinal emboli. *Lancet*, 2 : 789-92.
- Salomon O., Huna-Baron R. et al. (2001). Thrombophilia as a cause for central and branch retinal artery occlusion in patients without an apparent embolic source. *Eye*, 15 (Pt 4) : 511-4.
- Sanborn G.E. (1997). Retinal artery obstruction in young patients. *Arch Ophthalmol*, 115 : 942.
- Savino P.J., Glaser J.S. et al. (1977). Retinal stroke. Is the patient at risk ? *Arch Ophthalmol*, 95 : 1185-9.
- Schatz H. et Drake M. (1979). Self-injected retinal emboli. *Ophthalmology*, 86 : 468-83.
- Schatz H., Fong A.C. et al. (1991). Cilioretinal artery occlusion in young adults with central retinal vein occlusion. *Ophthalmology*, 98 : 594-601.
- Schmidt D., Hetzl A. et al. (2007). Systemic diseases in non-inflammatory branch and central retinal artery occlusion – An overview of 416 patients. *Eur J Med Res*, 12 : 595-603.
- Schmidt D.P., Schulte-Monting J. et al. (2002). Prognosis of central retinal artery occlusion : local intraarterial fibrinolysis versus conservative treatment. *AJNR Am J Neuroradiol*, 23 : 1301-7.
- Shah G.K., Sharma S. et al. (1998). Iris neovascularization following branch retinal artery occlusion. *Can J Ophthalmol*, 33 : 389-90.
- Shah H.G., Brown G.C. et al. (1985). Digital subtraction carotid angiography and retinal arterial obstruction. *Ophthalmology*, 92 : 68-72.
- Shapiro I. et Jacob H.S. (1982). Leukoembolization in ocular vascular occlusion. *Ann Ophthalmol*, 14 : 60-2.
- Sharma S., Brown G.C. et al. (1998a). Accuracy of visible retinal emboli for the detection of cardioembolic lesions requiring anticoagulation or cardiac surgery. Retinal Emboli of Cardiac Origin Study Group. *Br J Ophthalmol*, 82 : 655-8.
- Sharma S., Brown G.C. et al. (1998b). Does a visible retinal embolus increase the likelihood of hemodynamically significant carotid artery stenosis in patients with acute retinal arterial occlusion ? *Arch Ophthalmol*, 116 : 1602-6.
- Sharma S., Pater J.L. et al. (1998c). Can different types of retinal emboli be reliably differentiated from one another ? An inter- and intraobserver agreement study. *Can J Ophthalmol*, 33 : 144-8.
- Sharma S., Naqvi A. et al. (1996). Transthoracic echocardiographic findings in patients with acute retinal arterial obstruction. A retrospective review. Retinal Emboli of Cardiac Origin Group. *Arch Ophthalmol*, 114 : 1189-92.
- Sharma S., Sharma S.M. et al. (1997). Transthoracic echocardiography in young patients with acute retinal arterial obstruction. Retinal Emboli of Cardiac Origin study group. *Can J Ophthalmol*, 32 : 88-41.
- Silberberg D.H. et Laties A.M. (1974). Occlusive migraine. *Trans Pa Acad Ophthalmol Otolaryngol*, 27 : 34-8.
- Sivalingam A., Brown G.C. et al. (1989). The ocular ischemic syndrome. II. Mortality and systemic morbidity. *Int Ophthalmol*, 43 : 187-91.
- The Multicenter Acute Stroke Trial – Europe Study Group (1996). Thrombolytic therapy with streptokinase in acute ischemic stroke. *N Engl J Med*, 335 : 145-50.
- Tsacopoulos M. et David N.J. (1973). The effect of arterial PCO₂ on relative retinal blood flow in monkeys. *Invest Ophthalmol*, 12 : 335-47.

- Vignes S., Wechsler B. *et al.* (1996). Retinal arterial occlusion associated with resistance to activated protein C. *Br J Ophthalmol*, 80 : 1111.
- Von Graefe A. (1859). Ueber Embolie der arteria centralis retinae als Ursache plotzlicher Erblindung. *Arch fur Ophthalmol*, 5 : 136-157.
- Von Mach M.A., Guz A. *et al.* (2005). [Systemic fibrinolytic therapy using urokinase in central retinal artery occlusion. A case study]. *Dtsch Med Wochenschr*, 130 : 1002-6.
- Whiteman D.W., Rosen D.A. *et al.* (1980). Retinal and choroidal microvascular embolism after intranasal corticosteroid injection. *Am J Ophthalmol*, 89 : 851-3.
- Wijman C.A., Gomes J.A. *et al.* (2004). Symptomatic and asymptomatic retinal embolism have different mechanisms. *Stroke*, 35 : e100-2.
- Wilson L.A., Warlow C.P. *et al.* (1979). Cardiovascular disease in patients with retinal arterial occlusion. *Lancet*, 1 (8111) : 292-4.
- Wolter J.R. et Hansen K.D. (1981). Intimo-intimal intussusception of the central retinal artery. *Am J Ophthalmol*, 92 : 486-91.
- Wong T.Y. et Klein R. (2002). Retinal arteriolar emboli : epidemiology and risk of stroke. *Curr Opin Ophthalmol*, 13 : 142-6.
- Wong T.Y., Larsen E.K. *et al.* (2005). Cardiovascular risk factors for retinal vein occlusion and arteriolar emboli : the Atherosclerosis Risk in Communities & Cardiovascular Health studies. *Ophthalmology*, 112 : 540-7.
- Younge B.R. (1989). The significance of retinal emboli. *J Clin Neuroophthalmol*, 9 : 190-4.

Page blanche

SYNDROMES VASOSPASTIQUES

E. Mendrinou, C. J. Pournaras

Le vasospasme joue un rôle important dans la pathogenèse d'un certain nombre de maladies. De plus, il peut affecter aussi bien l'œil que d'autres organes du corps humain. Dans le chapitre présent sont décrites brièvement les maladies systémiques à composante vasospastique pouvant avoir des répercussions sur les diverses structures oculaires ; le syndrome vasospastique oculaire à proprement parler est quant à lui décrit plus en détail. Pour les ophtalmologues, l'implication au niveau de l'œil est d'un intérêt particulier puisque le vasospasme peut contribuer à la pathogenèse des différents types de pathologies oculaires. Les caractéristiques cliniques, les tests diagnostiques et les mesures thérapeutiques sont décrites dans ce chapitre. Les mécanismes physiopathologiques ne sont pas détaillés ici (cf. « Pathologie hémodynamique, syndromes vasospastiques » au chapitre 6).

GÉNÉRALITÉS

Le vasospasme est défini comme une constriction inappropriée ou une dilatation insuffisante au niveau de la microcirculation (Flammer, 1996) ; Flammer *et al.* ont introduit le terme de « dysrégulation vasculaire » (Flammer, 1998b), impliquée dans la pathogenèse de diverses maladies.

Les causes de la dysrégulation vasculaire sont très diverses. Un grand nombre de patients vasospastiques ne présentent pas de maladies sous-jacentes ; la plupart d'entre eux ont une prédisposition génétique pour répondre à différents stimuli par un vasospasme, d'où le terme de « diathèse vasospastique » (Flammer, 1992). Actuellement, l'implication potentielle de gènes n'a pas été bien élucidée.

Le terme de « syndrome vasospastique » résume les symptômes de patients avec une telle diathèse répondant par des vasospasmes à des stimuli tels que le froid ou le stress émotionnel. Lorsque le syndrome survient en l'absence de maladie sous-jacente, on parle de « syndrome vasospastique primaire » ; celui-ci représente un intérêt particulier pour l'ophtalmologue du fait que les vasospasmes concernent surtout l'œil (Gasser, 1986). À part cette diathèse primaire, plusieurs maladies peuvent conduire au vasospasme. On parle alors de « vasospasme secondaire ».

Le vasospasme peut affecter plusieurs organes différents. Certains organes sont plus impliqués que d'autres. Cependant, il n'est pas surprenant que les patients avec un syndrome vasospastique puissent avoir des manifestations cliniques dans divers organes de façon simultanée ou séquentielle.

Le diagnostic du syndrome vasospastique repose principalement sur la capillaroscopie des ongles. Une diminution de la vitesse du flux sanguin de base, particulièrement un arrêt prolongé du flux après une stimulation au froid, peut être observée (Gasser, 1990)

(fig. 18-1). Cependant, un résultat normal n'exclut pas un vasospasme qui peut être présent au niveau d'autres parties du corps ou provoqué par des stimuli autres que le froid. Une augmentation du taux d'endothéline 1 dans le sang circulant représente probablement le meilleur indicateur diagnostique, mais une interprétation correcte de son taux nécessite un bon laboratoire et des valeurs normales fiables (Miyachi et Masaki, 1999).

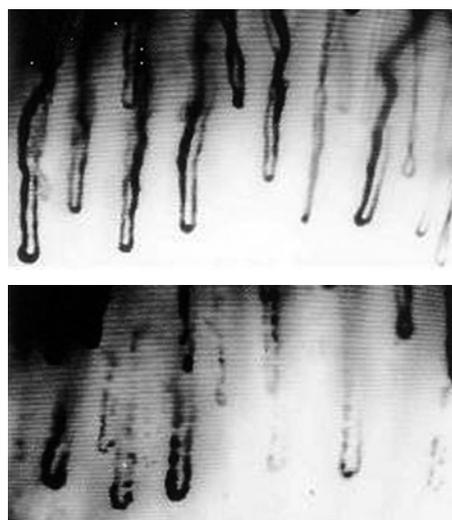


Fig. 18-1 – Capillaroscopie des ongles. a. Capillaires chez un sujet sain sans vasospasme. b. Aspect des capillaires d'un sujet vasospastique. Notez l'interruption du flux à travers les capillaires « spastiques » et la dilatation de boucles capillaires. (D'après Flammer *et al.*, *Progress in Retinal and Eye Research*, 2004. Avec la permission de l'éditeur.)

SYNDROME VASOSPASTIQUE PRIMAIRE

ASPECTS CLINIQUES

Les principales manifestations cliniques sont les mains froides, parfois les pieds froids et une tendance à une pression artérielle basse. Certains patients souffrent également de migraines, mais la relation entre syndrome vasospastique et migraine est plutôt faible.

En général, les patients vasospastiques possèdent un indice de masse corporelle bas, mais le vasospasme peut également survenir chez les patients obèses. Le syndrome apparaît le plus souvent chez les patients intellectuels et chez les femmes. Il démarre normalement à la puberté et, chez les femmes, diminue souvent de façon marquée après la ménopause. Alors qu'ils sont encore jeunes,

certains patients souffrent d'une pression artérielle basse mais celle-ci devient plus élevée avec l'âge. Puisque la pression artérielle fluctue de façon importante chez ces patients, il n'y a que l'enregistrement de cette pression sur vingt-quatre heures qui puisse mettre en évidence ce que l'on dénomme les « dips » ou « overdips » (chutes de tension), surtout nocturnes. Certains patients présentent également une hypotension orthostatique.

Une certaine prédisposition génétique semblerait exister puisque plusieurs membres d'une famille peuvent présenter la même symptomatologie. Les patients vasospastiques ont généralement moins soif que la moyenne de la population ; ce phénomène peut être expliqué par une augmentation du taux d'endothéline 1 (Fitzsimons, 1998).

SYNDROME VASOSPASTIQUE OCULAIRE

Le terme de « syndrome vasospastique oculaire » se réfère à l'implication de l'œil en particulier dans le syndrome vasospastique primaire. Une relation entre les circulations périphérique et oculaire a pu être démontrée. Il existe un lien entre la température de la cornée et celle des doigts (Girardin *et al.*, 1999) et entre le flux sanguin des vaisseaux rétrobulbaires et celui de la papille (Bohdanecka *et al.*, 1999).

Au niveau de la conjonctive, des anomalies vasculaires peuvent être visualisées, particulièrement chez les patients avec une dysrégulation vasculaire (Orgul et Flammer, 1995 ; Stubiger *et al.*, 1997) (fig. 18-2). Chez ces patients, le froid peut rarement induire un œdème cornéen transitoire.

L'aspect de la papille optique de ces patients est pratiquement normal, surtout lorsqu'ils sont jeunes. Certains d'entre eux présentent une papille relativement pâle, conduisant souvent au diagnostic différentiel avec la sclérose en plaques. Une minorité de patients présente le syndrome vasospastique oculaire développe éventuellement une excavation papillaire.

L'altération du champ visuel est diffuse, alors que l'acuité visuelle est conservée. La représentation des résultats périmétriques au moyen de la courbe de Bebie constitue le meilleur moyen de reconnaître des déficits diffus du champ visuel (Bebie *et al.*, 1989). Une composante diffuse, représentée par un déplacement parallèle de la courbe, est très caractéristique d'une dysrégulation vasculaire. Ce type de composante peut être combiné avec un déficit localisé.

Des déficits du champ visuel diffus similaires peuvent également survenir chez des patients avec une cataracte ou chez des patients jeunes avec une très haute pression intraoculaire. Ces deux situations peuvent être facilement exclues lors de l'examen clinique. Une fluctuation temporelle marquée constitue un élément supplémentaire en faveur de la dysrégulation vasculaire. Si l'étiologie d'une telle altération diffuse du champ visuel demeure encore indéterminée, un test de traitement peut faciliter le diagnostic correct. Si le déficit du champ visuel disparaît ou s'améliore à la suite d'un traitement à court terme au moyen d'un inhibiteur de canaux calciques, le diagnostic de syndrome vasospastique est définitif (Guthauser *et al.*, 1988).

Un champ visuel normal n'exclut pas l'implication de l'œil ; une altération du champ visuel est possible dans d'autres circonstances telles qu'une température basse ou sous stress émotionnel. Si le doute persiste, un test de provocation au froid peut aider au diagnostic. Après immersion d'une main dans de l'eau froide, les champs visuels de certains patients présentant un vasospasme peuvent se détériorer.

Le syndrome vasospastique oculaire s'avère le plus souvent anodin. Cependant, si le patient est symptomatique, et la papille optique devient pâle ou si elle commence à s'excaver, une évaluation clinique est alors nécessaire. La dysfonction visuelle serait liée à une diminution de la circulation au sein de la choroïde (Prunte,

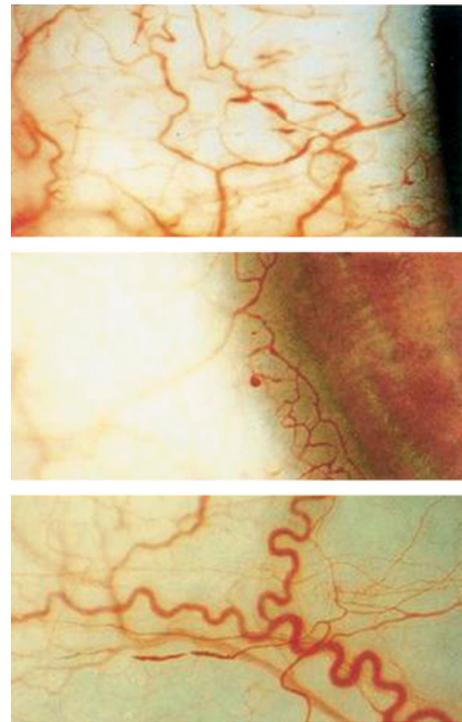


Fig. 18-2 – **Altérations des vaisseaux conjonctivaux chez un sujet vasospastique.** Noter les irrégularités du calibre vasculaire avec alternance de segments rétrécis et dilatés, l'aspect tortueux et les microanévrismes périlimbiques. (D'après Flammer *et al.*, *Progress in Retinal and Eye Research*, 2001. Avec la permission de l'éditeur.)

1989), et potentiellement dans la papille optique également. Normalement, le syndrome vasospastique oculaire est réversible et ne nécessite pas de traitement en l'absence de complications coexistantes. Cependant, il représente un facteur de risque pour un certain nombre de maladies décrites ci-dessous.

VASOSPASME ET MALADIES OCULAIRES

Sont décrites dans cette section certaines affections vasculaires oculaires pour lesquelles une composante vasospastique pourrait intervenir dans la physiopathologie.

Amaurose fugace

L'amaurose fugace est provoquée par une réduction temporaire et brutale du flux sanguin. Il en existe plusieurs causes dont le vasospasme (Burger *et al.*, 1991 ; Bernard et Bennett, 1999). L'amaurose fugace a également été associée à la migraine. Des amauroses fugaces vasospastiques ont été observées chez des patients avec des maladies auto-immunes (Ploner *et al.*, 1995) et après inhalation de métamphétamines (Shaw *et al.*, 1985). Une réponse positive à la thérapie par des inhibiteurs de canaux calciques constitue une indication supplémentaire pour l'implication du vasospasme dans l'amaurose fugace (Winterkorn *et al.*, 1993).

Occlusions des artères rétiniennes

Les occlusions des artères rétiniennes surviennent normalement chez des patients âgés souffrant d'artériosclérose. Ces occlusions apparaissent quelquefois chez des patients jeunes sans facteurs de risque ni signes d'artériosclérose (Katz, 1986). De tels patients présentent presque toujours un syndrome vasospastique ; les occlusions sur-

viennent généralement à la suite d'un stress émotionnel majeur (Flammer, 1998). Certains patients souffrent du syndrome de Susac, une manifestation particulière du syndrome vasospastique primaire (Flammer et al., 2001) ; son étiologie reste encore à élucider, une origine inflammatoire étant parfois évoquée.

Occlusions veineuses rétinienne

Un certain nombre de patients avec une occlusion veineuse rétinienne peuvent aussi présenter un syndrome vasospastique primaire (Messerli et Flammer, 1996) (fig. 18-3). Le fait que chez les adultes jeunes ces occlusions veineuses surviennent plus fréquemment en hiver s'accorde avec l'hypothèse que le vasospasme y contribue (Lavin et Dhillon, 1987). Les occlusions veineuses ont également été observées chez des patients avec un vasospasme secondaire, par exemple chez des patients sidéens ou avec une colite ulcéreuse (Doi et al., 1999). Il est intéressant de souligner que chez les patients avec des occlusions veineuses rétinienne les taux d'endothéline 1 sont augmentés (Iannaccone et al., 1998).

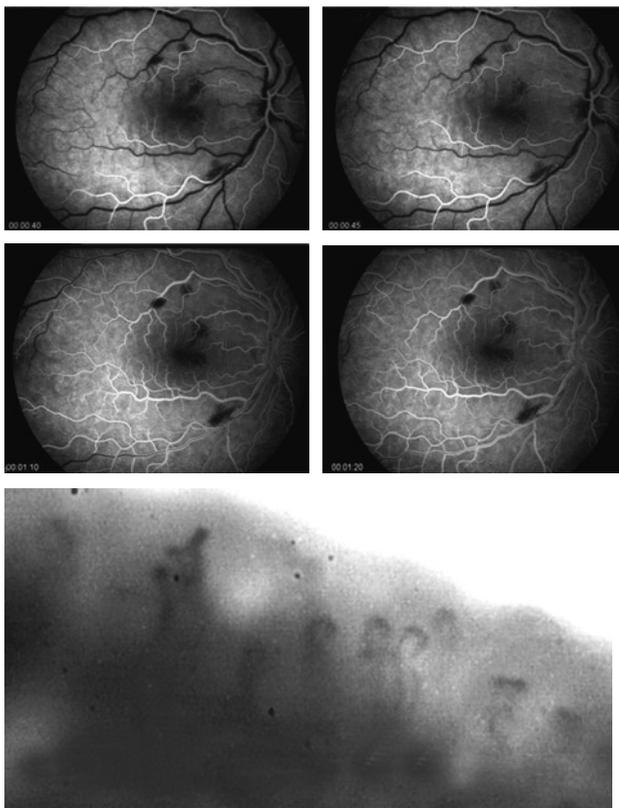


Fig. 18-3 – Femme de 57 ans présentant une stase veineuse associée à des hémorragies rétinienne en flammèches et en taches plus profondes. a. à d. Séquences d'angiographie à la fluorescéine. a. Les vaisseaux rétinienne sont tortueux et les veines paraissent dilatées. Le flux artérioveineux est extrêmement ralenti. b. À 45 secondes, le retour veineux ne s'est pas encore manifesté. Notez le passage très lent de la fluorescéine à travers les artères rétinienne. c. Début du temps angiographique laminaire veineux à 1 minute et 10 secondes. d. À 1 minute et 20 secondes, le retour veineux n'est toujours pas encore complété et le flux veineux dans les branches périphérique reste laminaire. e. Un bilan cardiovasculaire complet a été effectué chez cette patiente qui s'est relevé négatif. La capillaroscopie des ongles a démontré des anomalies capillaires. Les capillaires sont de petite taille, mal alignés, désorganisés et tortueux. (Dr J.-M. Baumgartner, Clinique de l'œil, Genève.)

Des occlusions veineuses rétinienne ont également été décrites dans un contexte migraineux (Friedman, 1951). Il est difficile de savoir s'il existe une relation de cause à effet ou s'il s'agit d'une association due au hasard. Une occlusion combinée de l'artère ciliorétinienne et de la veine centrale de la rétine (Berler, 1994 ; Keyser et Hass, 1994) peut être observée chez des patients jeunes vasospastiques. Pour ces patients, le pronostic semble favorable (Schatz et al., 1991).

Atteintes choroïdiennes

Une dysrégulation vasculaire peut survenir au niveau de la circulation rétinienne comme au niveau de la circulation choroïdienne, mais celle-ci n'est que rarement détectée (Flammer, 1987). Au sein de la choroïde, une réduction de la perfusion représente probablement la cause de l'altération diffuse et réversible du champ visuel dans le syndrome vasospastique oculaire (Gasser et Flammer, 1987). Cependant, la dysrégulation peut être relativement locale et, par conséquent, produire différents tableaux cliniques. Au cours d'un stress émotionnel majeur, un infarctus choroïdien a été décrit chez une femme vasospastique de quarante ans (Flammer et al., 2001) et, chez des patients avec une chorioretinopathie séreuse centrale, une dysrégulation vasculaire de la choroïde a été également rapportée (Prunte et Flammer, 1996).

Neuropathie optique ischémique antérieure non artéritique

Le vasospasme a été évoqué dans la pathogenèse de la neuropathie optique ischémique antérieure non artéritique (NOIANA). Certains patients présentent un syndrome vasospastique — avec une augmentation du taux basal d'endothéline 1 — et les événements aigus surviennent surtout à la suite d'un stress émotionnel majeur (Kaiser, 1996a, 1996b). La neuropathie optique ischémique antérieure peut également apparaître dans un contexte migraineux (Weinstein et Feman, 1982 ; Katz, 1985). En général, chez les patients vasospastiques jeunes, la neuropathie optique ischémique antérieure a une bonne récupération de façon spontanée (Barrett et al., 1992), mais elle peut récidiver (Hamed et al., 1988).

Artérite à cellules géantes

L'artérite à cellules géantes représente une autre cause de neuropathie optique ischémique. Au niveau de l'œil, la réduction du débit sanguin est souvent plus importante que celle qui serait liée à l'artérite elle-même, et la choroïde est plus affectée que la rétine (Valmaggia et al., 1999). Nous pourrions ainsi supposer qu'un syndrome vasospastique secondaire jouerait un rôle majeur (Lubeck, 1998) du fait que, chez ces patients, le taux d'endothéline 1 plasmatique est augmenté, pouvant entraîner une diminution de la perfusion oculaire (Flammer et al., 2001).

Glaucome

Le rôle de la dysrégulation vasculaire dans la pathogenèse de la neuropathie optique glaucomateuse est décrit en détail dans le chapitre 20. En bref, le syndrome vasospastique est actuellement établi comme un facteur de risque majeur pour le glaucome (Flammer, 1994 ; O'Brien, 1998). La dysrégulation vasculaire interfère avec l'autorégulation et rend le nerf optique plus sensible à l'augmentation de la pression intraoculaire et à une diminution de la pression sanguine systémique également (Flammer, 1999). Cette dysrégulation vasculaire entraîne fréquemment une hypotension systémique. Une pression de perfusion diastolique basse a été démontrée comme étant un facteur de risque important pour le glaucome primaire à angle ouvert (Bonomi et al., 2000). La dysrégulation

vasculaire peut être, du moins en partie, liée au dysfonctionnement du système nerveux autonome.

Dans ce type de glaucome, l'implication d'une dysrégulation vasculaire (Prunte, 1997 ; Broadway et Drance, 1998) explique l'observation que des lésions de type glaucomeux puissent survenir malgré une pression intraoculaire normale. Il est intéressant de noter que, chez les patients avec un glaucome à pression normale, le taux d'endothéline 1 dans le plasma et l'humeur aqueuse est plus élevé par rapport aux patients avec un glaucome chronique à angle ouvert (Cellini, 1999).

La dysrégulation vasculaire peut aussi affecter les compartiments veineux et générer à une altération de la barrière hémato-rétinienne. Les patients glaucomeux présentent d'avantage d'incidents de thromboses veineuses et d'hémorragies de la papille. Les hémorragies de la papille précèdent les lésions au niveau de la couche des fibres nerveuses rétinienne (Airaksinen *et al.*, 1981). Par analogie à ce qui est connu sur les hémorragies cérébrales, les hémorragies peuvent également être responsables, au niveau de la couche des fibres nerveuses, d'un vasospasme et d'une ischémie secondaire (Orgul, 1994).

VASOSPASMES SECONDAIRES

MALADIES SYSTÉMIQUES

Diverses maladies systémiques peuvent être associées à des manifestations vasospastiques. Bien que nous ne sachions pas exactement pourquoi ces maladies provoquent également un spasme, — un vasospasme pouvant être la conséquence d'une irritation localisée de la paroi (embolie, inflammation, etc.) — il semble évident qu'une augmentation du taux d'endothéline 1 est commune à toutes ces maladies ; certaines de ces maladies sont brièvement décrites ci-dessous.

Sclérose en plaques

Les patients atteints de sclérose en plaques présentent plus souvent des symptômes vasospastiques que les sujets sains. Ils ont souvent les mains froides ou une sensation de soif diminuée. De plus, les patients avec une sclérose en plaques présentent des taux d'endothéline 1 significativement élevés dans le sang (Flammer *et al.*, 2001) ainsi que dans le liquide céphalorachidien (Speciale *et al.*, 2000). Au cours d'épisodes de névrite rétrobulbaire, le taux plasmatique d'endothéline 1 augmente de façon supplémentaire (Flammer *et al.*, 2001). La sclérose en plaques peut ainsi provoquer des dysrégulations vasculaires secondaires. Divers facteurs vasoactifs pourraient favoriser des altérations au niveau de l'œil, telles qu'une « vascularite » rétinienne ou une pâleur de la papille optique. Lors d'un épisode de névrite rétrobulbaire aiguë, l'augmentation exagérée du taux d'endothéline 1 pourrait être responsable, du moins en partie, de la perte visuelle réversible chez de tels patients.

Lupus érythémateux systémique

Le lupus érythémateux systémique prédispose non seulement au syndrome de Raynaud mais également à l'infarctus du myocarde chez des patients très jeunes (Fearon et Cooke, 1996). Les taux plasmatiques d'endothéline 1 sont augmentés et les sérums provenant de patients avec un lupus érythémateux systémique peuvent induire sa production à partir de cellules endothéliales mises en culture (Yoshio *et al.*, 1995). En infusant la prostaglandine E1, les

composants vasospastiques peuvent être éliminés dans la vasculopathie lupique (Hauptman *et al.*, 1991).

Syndrome des anti-antiphospholipides

Ce syndrome, isolé ou dans le cadre du lupus érythémateux systémique, prédispose aux accidents thrombotiques. Des indications montrent que certaines occlusions seraient dues à un vasospasme (Nomura *et al.*, 1998). Au niveau de la capillaroscopie des ongles, des anomalies sont décrites (Sulli *et al.*, 2000) et l'endothéline 1 est augmentée chez ces patients (Atsumi *et al.*, 1998). Dans les occlusions vasculaires rétinienne, un taux augmenté d'anticorps antiphospholipides a été décrit aussi bien chez des patients avec que sans lupus érythémateux systémique (Leo-Kottler *et al.*, 1998 ; Montehermoso *et al.*, 1999). Il est intéressant de noter que les anticorps antiphospholipides se retrouvent également plus fréquemment chez des patients avec un glaucome à pression normale par rapport aux sujets sains (Tsakiris *et al.*, 1992).

Arthrite rhumatoïde

L'arthrite rhumatoïde est une maladie chronique multisystémique dont l'étiologie serait auto-immune. Mis à part certains symptômes généraux, tels que fatigue et douleurs musculaires, la caractéristique principale est la synovite conduisant à des modifications marquées des articulations. Un certain nombre d'autres organes peut être impliqué, y compris l'œil, au niveau duquel une épisclérite, une sclérite ainsi qu'une kératoconjonctivite avec un œil sec peuvent survenir. L'hypoxie tissulaire due au vasospasme, incluant le phénomène de Raynaud, est souvent associée avec cette maladie (Fischer *et al.*, 1984). Les synoviocytes humains produisent de l'endothéline 1 (Yoshida *et al.*, 1998). Les taux plasmatiques d'endothéline 1 sont élevés et ses inhibiteurs réduisent aussi bien les processus inflammatoires que la douleur (Miyasaka *et al.*, 1992).

Autres maladies inflammatoires

Des taux plasmatiques d'endothéline 1 élevés sont également retrouvés dans d'autres vascularites systémiques, telles que la maladie de Behçet (Uslu *et al.*, 1997) ainsi que dans les pathologies inflammatoires du tube digestif (Murch *et al.*, 1992). La majorité des patients avec la maladie de Crohn présente un vasospasme des extrémités démontré par capillaroscopie (Gasser *et al.*, 1991). Ceci peut entraîner des atteintes vasculaires de la rétine (Keyser et Hass, 1994) ou encore une occlusion de l'artère ophtalmique (Bonvin *et al.*, 1994).

Drépanocytose

Il est présumé que le vasospasme joue un rôle important dans la physiopathologie de la drépanocytose. En ce qui concerne l'œil, un traitement par nifédipine lors d'une crise drépanocytaire permet une régression des modifications rétinienne ischémiques et conjonctivales ainsi qu'une amélioration significative de la vision des couleurs (Rodgers *et al.*, 1988). Durant la crise vaso-occlusive aiguë, le taux d'endothéline 1 élevé augmente davantage. Ainsi, les patients peuvent bénéficier d'un traitement par les antagonistes de l'endothéline (Graido-Gonzalez *et al.*, 1998).

Neuropathie optique héréditaire de Leber

Dans la neuropathie optique héréditaire de Leber, la grande majorité des patients présentent un vasospasme (Flammer, 1999). Cependant, cela n'est probablement pas lié à des mutations ponctuelles au niveau de l'ADN mitochondrial, mais le vasospasme — tout comme d'autres conditions — pourrait déclencher la maladie chez les patients porteurs de la mutation (Flammer *et al.*, 2001).

Cancers

Une dysrégulation vasculaire peut également affecter les patients cancéreux. Une augmentation importante d'endothéline 1 a été observée, particulièrement chez les patients avec un adénocarcinome métastatique de la prostate (Pirtskhalaishvili et Nelson, 2000). Une neuropathie optique ischémique a également été observée chez certains de ces patients (Flammer et al., 2001). Une relation de cause à effet est possible.

MALADIES INFECTIEUSES

La relation entre les maladies infectieuses et la dysrégulation vasculaire est, à ce jour, peu étudiée. Certaines infections virales peuvent être à l'origine de vasospasmes.

Les patients infectés par le VIH ayant une microangiopathie rétinienne ont une augmentation marquée du taux d'endothéline 1 (Rolinski et al., 1994). Ce syndrome microangiopathique oculaire est souvent associé à des déficits cognitifs. Les patients sidéens peuvent même avoir une nécrose des doigts due à la vasculopathie (Roh et Gertner, 1997). Une occlusion bilatérale de la veine centrale de la rétine a également été décrite (Friedman et Margo, 1995). Il est également connu que la production d'endothéline 1 par les monocytes est stimulée chez ces patients par la protéine gp120 du VIH-1 (Ehrenreich et al., 1993).

ORIGINE IATROGÈNE

La vasoconstriction représente l'effet pharmacologique majeur de certains médicaments, comme par exemple celui des sympathomimétiques. Une neuropathie optique ischémique antérieure a été décrite à la suite de l'utilisation d'un décongestionnant nasal (Fivgas et Newman, 1999) et secondairement à un ergotisme aigu (Sommer et al., 1998). Un phénomène de Raynaud peut être provoqué par des bêtabloquants comme le timolol — même lors de son instillation sous forme de collyre au niveau de l'œil — (Meuche et al., 1990). Un obscurcissement transitoire bilatéral de la vue lors d'une thérapie par l'interféron α -I a été observé chez les patients avec le syndrome de Raynaud (Detry-Morel et al., 1995).

La perfusion oculaire peut être réduite de façon drastique après une anesthésie rétrobulbaire. Cela n'est pas dû principalement à une compression mécanique du tissu, mais plutôt à une interférence locale de l'anesthésique avec la production de NO (Meyer et al., 1993). Une perte visuelle a été observée même après une injection intranasale d'anesthésique (Savino et al., 1990).

L'influence d'hormones sexuelles décrite dans la littérature est controversée. Alors que les œstrogènes pourraient induire un spasme chez les patients avec une diathèse vasospastique (Kaiser et Meien-

berg, 1993), la progestérone semble posséder un effet anti-vasospastique (Kanda et Endo, 1997). Chez des patients avec un syndrome vasospastique primaire, une augmentation marquée du vasospasme a été observée après l'initiation d'une œstrogénothérapie (Flammer et al., 2001) ; ces vasospasmes ont diminué après son interruption.

THÉRAPEUTIQUE

Puisque les implications cliniques de la dysrégulation vasculaire n'ont été véritablement appréciées que lors de ces dernières années. Dans ce domaine, la recherche thérapeutique vient juste de démarrer.

Chez les patients glaucomateux, des traitements anti-vasospastiques par des inhibiteurs des canaux calciques semblent bénéfiques même si leur rôle n'a pas encore été clairement établi (Yamamoto et al., 1998 ; Tomita et al., 1999). Des études à court terme indiquent que les inhibiteurs des canaux calciques diminuent l'effet des taux élevés d'endothéline 1 au niveau de la perfusion oculaire (Strenn et al., 1998 ; Daugeliene et al., 1999) et qu'ils améliorent les déficits du champ visuel (Flammer, 1987 ; Gasser et Flammer, 1990 ; Gaspar et al., 1994). Le fait que l'inhalation de CO₂ produise les mêmes effets (Niwa et al., 2000) indique que l'amélioration de la fonction visuelle est liée à la vasodilatation. Les inhibiteurs des canaux calciques réduisent l'effet vasoconstricteur de l'endothéline 1 *in vitro* (Meyer et al., 1995 ; Lang et al., 1997). De plus, les inhibiteurs des canaux calciques sont utilisés pour le traitement du syndrome d'ischémie oculaire (Winterkorn et Beckman, 1995) et pour celui de l'amaurose fugace vasospastique (Winterkorn et al., 1993).

Le bêtaxolol, un bêtabloquant, possède des propriétés antagonistes du calcium (Melena, 1999). Chez des enfants avec un vasospasme sévère, l'administration de propranolol à faible dose serait bénéfique (Kaiser, 1993). Le magnésium, antagoniste physiologique du calcium, module la vasoconstriction induite par l'endothéline 1 (Dettmann et al., 1998) et améliore la circulation périphérique chez les patients vasospastiques (Gaspar et al., 1995). Le magnésium inverse également les vasoconstrictions survenant après une hémorragie sous-arachnoïdienne (Ram et al., 1991). Le dipyridamole réduit l'effet vasoconstricteur de l'endothéline 1 (Meyer et al., 1996) et améliore la circulation oculaire chez les patients vasospastiques (Kaiser, 1996a, 1996b). Un certain nombre de médicaments à base de plantes, comme le *Ginkgo biloba* (Ritch, 2000), pourraient également s'avérer bénéfiques dans le traitement du vasospasme.

Actuellement, les modalités thérapeutiques sont rares et nous ne disposons pas encore d'un médicament anti-vasospastique idéal. Cependant, les recherches dans ce domaine continuent et la thérapie génique représente une option supplémentaire prometteuse qui devra être plus explorée dans un futur proche.

À RETENIR

- ✓ Le vasospasme est défini comme une constriction inappropriée ou une dilatation insuffisante au niveau de la microcirculation. Il peut affecter plusieurs organes différents. On distingue le syndrome vasospastique primaire et le syndrome vasospastique secondaire.
- ✓ Le diagnostic du syndrome vasospastique repose principalement sur la capillaroscopie des ongles.
- ✓ Les principales manifestations cliniques sont les extrémités froides et une tendance à une pression artérielle basse. Certains patients souffrent également de migraines.
- ✓ Le syndrome vasospastique oculaire se réfère à l'implication de l'œil dans le syndrome vasospastique primaire. Il se caractérise par des irrégularités du calibre de vaisseaux conjonctivaux, une altération diffuse du champ visuel avec une fluctuation temporelle marquée.
- ✓ Une composante vasospastique pourrait intervenir dans la physiopathologie de certaines maladies vasculaires oculaires et systémiques.
- ✓ Une augmentation du taux d'endothéline 1 est commune à toutes ces maladies.
- ✓ Actuellement, il n'y a de traitement définitif du syndrome vasospastique et les modalités thérapeutiques sont peu nombreuses.

BIBLIOGRAPHIE

- Airaksinen P.J., Mustonen E. et Alanko H.I. (1981). Optic disc haemorrhages precede retinal nerve fibre layer defects in ocular hypertension. *Acta Ophthalmol (Copenh)*, 59 : 627-641.
- Atsumi T., Khamashta M.A., Haworth R.S. et al. (1998). Arterial disease and thrombosis in the antiphospholipid syndrome : a pathogenic role for endothelin 1. *Arthritis Rheum*, 41 : 800-807.
- Barrett D.A., Glaser J.S., Schatz N.J. et al. (1992). Spontaneous recovery of vision in progressive anterior ischemic optic neuropathy. *J Clin Neuroophthalmol*, 12 : 219-225.
- Bebie H., Flammer J. et Bebie T. (1989). The cumulative defect curve : separation of local and diffuse components of visual field damage. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 27 : 9-12.
- Berler D.K. (1994). Combined central retinal vein occlusion and cilioretinal artery occlusion associated with prolonged retinal arterial filling. *Am J Ophthalmol*, 118 : 265.
- Bernard G.A. et Bennett J.L. (1999). Vasospastic amaurosis fugax. *Arch Ophthalmol*, 117 : 1568-1569.
- Bohdanecka Z., Orgul S., Meyer A.B. et al. (1999). Relationship between blood flow velocities in retrobulbar vessels and laser Doppler flowmetry at the optic disk in glaucoma patients. *Ophthalmologica*, 213 : 145-149.
- Bonomi L., Marchini G., Marraffa M. et al. (2000). Vascular risk factors for primary open angle glaucoma : the Egna-Neumarkt Study. *Ophthalmology*, 107 : 1287-1293.
- Bonvin E.R., Dosso A.A. et Safran A.B. (1994). [Occlusion of the ophthalmic artery in Crohn disease]. *Klin Monatsbl Augenheilkd*, 204 : 450-452.
- Broadway D.C. et Drance S.M. (1998). Glaucoma and vasospasm. *Br J Ophthalmol*, 82 : 862-870.
- Burger S.K., Saul R.F., Selhorst J.B. et al. (1991). Transient monocular blindness caused by vasospasm. *N Engl J Med*, 325 : 870-873.
- Cellini M., Caramazza, R. (1999). Chronic open angle and low tension glaucoma : endothelin-1 levels in plasma and aqueous humour. *Acta Ophthalmol Scand* : 7-8.
- Clarke W.N., Noel L.P. et Barciak M. (1996). Functional visual loss in children : a common problem with an easy solution. *Can J Ophthalmol*, 31 : 311-313.
- Daugeliene L., Yamamoto T. et Kitazawa Y. (1999). Risk factors for visual field damage progression in normal-tension glaucoma eyes. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 237 : 105-108.
- Detry-Morel M., Boschi A., Geheot M. et al. (1995). Bilateral transient visual obscurations with headaches during alpha-II interferon therapy : a case report. *Eur J Ophthalmol*, 5 : 271-274.
- Dettmann E.S., Luscher T.F., Flammer J. et al. (1998). Modulation of endothelin-1-induced contractions by magnesium/calcium in porcine ciliary arteries. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 236 : 47-51.
- Doi M., Nakaseko Y., Uji Y. et al. (1999). Central retinal vein occlusion during remission of ulcerative colitis. *Jpn J Ophthalmol*, 43 : 213-216.
- Ehrenreich H., Rieckmann P., Sinowatz F. et al. (1993). Potent stimulation of monocyte endothelin-1 production by HIV-1 glycoprotein 120. *J Immunol*, 150 : 4601-4609.
- Fearon W.F. et Cooke J.P. (1996). Acute myocardial infarction in a young woman with systemic lupus erythematosus. *Vasc Med*, 1 : 19-23.
- Fischer M., Mielke H., Glaefke S. et al. (1984). Generalized vasculopathy and finger blood flow abnormalities in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*, 11 : 33-37.
- Fitzsimons J.T. (1998). Angiotensin, thirst, and sodium appetite. *Physiol Rev*, 78 : 583-686.
- Fivgas G.D. et Newman N.J. (1999). Anterior ischemic optic neuropathy following the use of a nasal decongestant. *Am J Ophthalmol*, 127 : 104-106.
- Flammer J. (1992). Psychophysical mechanisms and treatment of vasospastic disorders in normal-tension glaucoma. *Bull Soc Belge Ophthalmol*, 244 : 129-134.
- Flammer J. (1994). The vascular concept of glaucoma. *Surv Ophthalmol*, 38 Suppl : S3-6.
- Flammer J. (1996). To what extent are vascular factors involved in the pathogenesis of glaucoma ? In : *Ocular blood flow. New insights in the pathogenesis of ocular diseases* (H.J. Kaiser, J. Flammer and P. Hendrickson), Karger, Basel.
- Flammer J. (1998). The concept of vascular dysregulation in glaucoma. In : *Nitric oxide and endothelin in the pathogenesis of glaucoma*. Haefliger I.O. et Flammer J. (éd.). Lippincott-Raven, Philadelphia : 14-21.
- Flammer J. (1999). Lebersche hereditäre Optikusneuropathie : Genetisches Schicksal oder vermeidbare Erkrankung. In : *Risikofaktoren für Augenerkrankungen-Bedeutung und Behandlung*. Erb C. et Flammer J. (éd.). Hans Huber, Bern : 295-301.
- Flammer J., Guthauser, U. (1987). Behandlung choroidaler Vasospasmen mit Kalziumantagonisten. *Klin Monatsbl Augenheilkd*, 190 : 299-300.
- Flammer J., Pache M. et Resink T. (2001). Vasospasm, its role in the pathogenesis of diseases with particular reference to the eye. *Prog Retin Eye Res*, 20 : 319-349.
- Friedman M.W. (1951). Occlusion of central retinal vein in migraine. *AMA Arch Ophthalmol*, 45 : 678-682.
- Friedman S.M. et Margo C.E. (1995). Bilateral central retinal vein occlusions in a patient with acquired immunodeficiency syndrome. Clinicopathologic correlation. *Arch Ophthalmol*, 113 : 1184-1188.
- Gaspar A.Z., Flammer J. et Hendrickson P. (1994). Influence of nifedipine on the visual fields of patients with optic-nerve-head diseases. *Eur J Ophthalmol*, 4 : 24-28.
- Gaspar A.Z., Gasser P. et Flammer J. (1995). The influence of magnesium on visual field and peripheral vasospasm in glaucoma. *Ophthalmologica*, 209 : 11-13.
- Gasser P. et Flammer J. (1987). Influence of vasospasm on visual function. *Doc Ophthalmol*, 66 : 3-18.
- Gasser P. (1990). Capillary blood cell velocity in finger nailfold : characteristics and reproducibility of the local cold response. *Microvasc Res*, 40 : 29-35.
- Gasser P. et Flammer J. (1990). Short- and long-term effect of nifedipine on the visual field in patients with presumed vasospasm. *J Int Med Res*, 18 : 334-339.
- Gasser P., Affolter H. et Schuppisser J.P. (1991). The role of nailbed vasospasm in Crohn's disease. *Int J Colorectal Dis*, 6 : 147-151.
- Gasser P., Flammer, J., Guthauser, U., Niesel, P., Malher, F., Linder, H.R. (1986). Bedeutung des vasospastischen Syndroms in der Augenheilkunde. *Klin Monatsbl Augenheilkd*, 188 : 398-399.
- Girardin F., Orgul S., Erb C. et al. (1999). Relationship between corneal temperature and finger temperature. *Arch Ophthalmol*, 117 : 166-169.
- Graido-Gonzalez E., Doherty J.C., Bergreen E.W. et al. (1998). Plasma endothelin-1, cytokine, and prostaglandin E2 levels in sickle cell disease and acute vaso-occlusive sickle crisis. *Blood*, 92 : 2551-2555.
- Guthauser U., Flammer J. et Mahler F. (1988). The relationship between digital and ocular vasospasm. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 226 : 224-226.
- Hamed L.M., Purvin V. et Rosenber M. (1988). Recurrent anterior ischemic optic neuropathy in young adults. *J Clin Neuroophthalmol*, 8 : 239-248.
- Hauptman H.W., Ruddy S. et Roberts W.N. (1991). Reversal of the vasospastic component of lupus vasculopathy by infusion of prostaglandin E1. *J Rheumatol*, 18 : 1747-1752.
- Iannaccone A., Letizia C., Pazzaglia S. et al. (1998). Plasma endothelin-1 concentrations in patients with retinal vein occlusions. *Br J Ophthalmol*, 82 : 498-503.
- Kaiser H.J. et Meienberg O. (1993). Deterioration or onset of migraine under oestrogen replacement therapy in the menopause. *J Neuro*, 240 : 195-196.
- Kaiser H.J., Flammer, J., Gasser, P. (1993). Ocular vasospasm in children. *Neuro-Ophthalmology*, 13 : 263-267.
- Kaiser H.J., Flammer, J., Messerli, J. (1996a). Vasospasm - A risk factor for non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy. *Neuro-ophthalmology*, 16 : 5-10.
- Kaiser H.J., Stumpf, D., Flammer, J. (1996b). Short-term effect of diprydamole on blood flow velocities in the extraocular vessels. *Int Ophthalmol*, 19 : 355-358.
- Kanda I. et Endo M. (1997). Coronary artery spasm : a hypothesis on prevention by progesterone. *Med Hypotheses*, 49 : 183-185.
- Katz B. (1985). Bilateral sequential migrainous ischemic optic neuropathy. *Am J Ophthalmol*, 99 : 489.
- Katz B. (1986). Migrainous central retinal artery occlusion. *J Clin Neuroophthalmol*, 6 : 69-75.
- Keyser B.J. et Hass A.N. (1994). Retinal vascular disease in ulcerative colitis. *Am J Ophthalmol*, 118 : 395-396.
- Lang M.G., Zhu P., Meyer P. et al. (1997). Amlodipine and benazeprilat differently affect the responses to endothelin-1 and bradykinin in porcine ciliary arteries : effects of a low and high dose combination. *Curr Eye Res*, 16 : 208-213.
- Lavin M.J. et Dhillon B.J. (1987). Cyclic variation in onset of central retinal vein occlusion. *Br J Ophthalmol*, 71 : 18-20.
- Leo-Kottler B., Klein R., Berg P.A. et al. (1998). Ocular symptoms in association with antiphospholipid antibodies. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 236 : 658-668.
- Lubeck P., Flammer, J., Orgul, S. (1998). Arteriitis temporalis (Riesenzellarteriitis). In : *Risikofaktoren für Augenerkrankungen-Bedeutung und Behandlung*. Erb C. et Flammer J. (éd.). Hans Huber, Bern : 125-131.
- Melena J., Wood, J., Osborne, N.N. (1999). Betaxolol, a b1-adrenoceptor antagonist, has an affinity for L-type Ca(2+) channels. *Eur J Pharmacol*, 378 : 317-322.
- Messerli J. et Flammer J. (1996). [Central vein thrombosis in younger patients]. *Klin Monatsbl Augenheilkd*, 208 : 303-305.
- Meuche C., Heidrich H. et Bleckmann H. (1990). [Raynaud syndrome following timolol-containing eyedrops]. *Fortschr Ophthalmol*, 87 : 45-47.
- Meyer P., Flammer J. et Luscher T.F. (1993). Local anesthetic drugs reduce endothelium-dependent relaxations of porcine ciliary arteries. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 34 : 2730-2736.
- Meyer P., Lang M.G., Flammer J. et al. (1995). Effects of calcium channel blockers on the response to endothelin-1, bradykinin and sodium nitroprusside in porcine ciliary arteries. *Exp Eye Res*, 60 : 505-510.
- Meyer P., Flammer J. et Luscher T.F. (1996). Effect of diprydamole on vascular responses of porcine ciliary arteries. *Curr Eye Res*, 15 : 387-393.
- Miyasaka N., Hirata Y., Ando K. et al. (1992). Increased production of endothelin-1 in patients with inflammatory arthritides. *Arthritis Rheum*, 35 : 397-400.
- Miyauchi T. et Masaki T. (1999). Pathophysiology of endothelin in the cardiovascular system. *Annu Rev Physiol*, 61 : 391-415.
- Montehermoso A., Cervera R., Font J. et al. (1999). Association of antiphospholipid antibodies with retinal vascular disease in systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum*, 28 : 326-332.
- Murch S.H., Braegger C.P., Sessa W.C. et al. (1992). High endothelin-1 immunoreactivity in Crohn's disease and ulcerative colitis. *Lancet*, 339 : 381-385.
- Niwa Y., Yamamoto T., Harris A. et al. (2000). Relationship between the effect of carbon dioxide inhalation or nilvadipine on orbital blood flow in normal-tension glaucoma. *J Glaucoma*, 9 : 262-267.

- Nomura H., Hirashima Y., Endo S. *et al.* (1998). Anticardiolipin antibody aggravates cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage in rabbits. *Stroke*, 29 : 1014-1018 ; discussion 1018-1019.
- O'Brien C. (1998). Vasospasm and glaucoma. *Br J Ophthalmol*, 82 : 855-856.
- Orgul S. et Flammer J. (1995). Perilimbal aneurysms of conjunctival vessels in glaucoma patients. *Ger J Ophthalmol*, 4 : 94-96.
- Orgul S., Flammer J. (1994). Optic-disc hemorrhages : cause or result of ischemia ? *Neuro-ophthalmology*, 14 : 97-101.
- Pirtskhalaishvili G. et Nelson J.B. (2000). Endothelium-derived factors as paracrine mediators of prostate cancer progression. *Prostate*, 44 : 77-87.
- Ploner C.J., Valdueza J.M. et Villringer A. (1995). Vasospastic amaurosis fugax in a patient with overlap collagenosis treated with nimodipine. *Neurol Res*, 17 : 66-69.
- Prunte C. et Flammer J. (1996). Choroidal capillary and venous congestion in central serous chorioretinopathy. *Am J Ophthalmol*, 121 : 26-34.
- Prunte C., Flammer J. (1989). Choroidal angiography findings in patients with glaucoma-like visual-field defects. In : *Perimetry update 88/89*. A. Heijl (éd.). Kugler and Ghedini, Amstelveen : 325-327.
- Prunte C., Flammer J. (1997). Mikrozirkulationsstörungen als pathogenetischer Faktor des Glaukoms-wird der Verdacht zur Gewissheit. In : *Das Glaukom in der Praxis*. C. Prunte et J. Flammer (éd.). Karger Verlag, Basel : 39-52.
- Ram Z., Sadeh M., Shacked I. *et al.* (1991). Magnesium sulfate reverses experimental delayed cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage in rats. *Stroke*, 22 : 922-927.
- Ritch R. (2000). Potential role for *Ginkgo biloba* extract in the treatment of glaucoma. *Med Hypotheses*, 54 : 221-235.
- Rodgers G.P., Roy M.S., Noguchi C.T. *et al.* (1988). Use of selective vasodilation in treatment of sickle cell disease. *Am J Pediatr Hematol Oncol*, 10 : 351-356.
- Roh S.S. et Gertner E. (1997). Digital necrosis in acquired immune deficiency syndrome vasculopathy treated with recombinant tissue plasminogen activator. *J Rheumatol*, 24 : 2258-2261.
- Rolinski B., Geier S.A., Sadri I. *et al.* (1994). Endothelin-1 immunoreactivity in plasma is elevated in HIV-1 infected patients with retinal microangiopathic syndrome. *Clin Invest*, 72 : 288-293.
- Savino P.J., Burde R.M. et Mills R.P. (1990). Visual loss following intranasal anesthetic injection. *J Clin Neuroophthalmol*, 10 : 140-144.
- Schatz H., Fong A.C., McDonald H.R. *et al.* (1991). Cilioretinal artery occlusion in young adults with central retinal vein occlusion. *Ophthalmology*, 98 : 594-601.
- Shaw H.E. Jr., Lawson J.G. et Stulting R.D. (1985). Amaurosis fugax and retinal vasculitis associated with methamphetamine inhalation. *J Clin Neuroophthalmol*, 5 : 169-176.
- Sommer S., Delemazure B., Wagner M. *et al.* (1998). Neuropathie optique ischémique bilatérale secondaire à un ergotisme aigu. *J Fr Ophthalmol*, 21 : 123-125.
- Speciale L., Sarasella M., Ruzzante S. *et al.* (2000). Endothelin and nitric oxide levels in cerebrospinal fluid of patients with multiple sclerosis. *J Neurovirol*, 6 Suppl 2 : S62-66.
- Strenn K., Matulla B., Wolzt M. *et al.* (1998). Reversal of endothelin-1-induced ocular hemodynamic effects by low-dose nifedipine in humans. *Clin Pharmacol Ther*, 63 : 54-63.
- Stubiger N., Erb C., Rohrbach J.M. *et al.* (1997). [Pericorneal vascular changes as an expression of systemic vascular processes]. *Klin Monatsbl Augenheilkd*, 210 : 69-73.
- Sulli A., Pizzorni C. et Cutolo M. (2000). Nailfold videocapillaroscopy abnormalities in patients with antiphospholipid antibodies. *J Rheumatol*, 27 : 1574-1576.
- Tomita K., Araie M., Tamaki Y. *et al.* (1999). Effects of nilvadipine, a calcium antagonist, on rabbit ocular circulation and optic nerve head circulation in NTG subjects. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 40 : 1144-1151.
- Tsakiris D.A., Osusky R., Kaiser H.J. *et al.* (1992). Lupus anticoagulants/anticardiolipin antibodies in patients with normal tension glaucoma. *Blood Coagul Fibrinolysis*, 3 : 541-545.
- Uslu T., Erem C., Tosun M. *et al.* (1997). Plasma endothelin-1 levels in Behcet's disease. *Clin Rheumatol*, 16 : 59-61.
- Valmaggia C., Speiser P., Bischoff P. *et al.* (1999). Indocyanine green versus fluorescein angiography in the differential diagnosis of arteritic and nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. *Retina*, 19 : 131-134.
- Weinstein J.M. et Feman S.S. (1982). Ischemic optic neuropathy in migraine. *Arch Ophthalmol*, 100 : 1097-1100.
- Winterkorn J.M., Kupersmith M.J., Wirtschafter J.D. *et al.* (1993). Brief report : treatment of vasospastic amaurosis fugax with calcium-channel blockers. *N Engl J Med*, 329 : 396-398.
- Winterkorn J.M. et Beckman R.L. (1995). Recovery from ocular ischemic syndrome after treatment with verapamil. *J Neuroophthalmol*, 15 : 209-211.
- Yamamoto T., Niwa Y., Kawakami H. *et al.* (1998). The effect of nilvadipine, a calcium-channel blocker, on the hemodynamics of retrobulbar vessels in normal-tension glaucoma. *J Glaucoma*, 7 : 301-305.
- Yoshida H., Imafuku Y., Ohhara M. *et al.* (1998). Endothelin-1 production by human synoviocytes. *Ann Clin Biochem*, 35 (Pt 2) : 290-294.
- Yoshio T., Masuyama J., Mimori A. *et al.* (1995). Endothelin-1 release from cultured endothelial cells induced by sera from patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*, 54 : 361-365.

Page blanche

ISCHÉMIE CHOROÏDIENNE AIGUË

A. Gaudric, E. Privat

Les manifestations cliniques de l'ischémie choroïdienne aiguë sont rares. Les causes sont diverses (tableau 19-1), mais occasionnelles ; elles sont rapportées dans la littérature sous forme de quelques cas cliniques isolés. C'est la maladie de Horton qui est la cause la plus fréquente d'ischémie choroïdienne aiguë. En effet, la neuropathie optique ischémique antérieure (NOIA) de la maladie de Horton s'accompagne presque constamment d'une ischémie choroïdienne étendue. Celle-ci, révélée à l'angiographie, est devenue un marqueur de l'étiologie des NOIA.

On peut distinguer, pour la commodité de l'exposé, deux grands tableaux, en fonction de la topographie du territoire ischémique :

- l'ischémie choroïdienne en secteur, qui traduit une hypoperfusion des artères ciliaires postérieures. Dans les cas les plus sévères, elle peut laisser, à titre de séquelle, une altération pigmentaire en secteur, décrite sous le nom de « syndrome triangulaire » (Amalric *et al.*, 1963 ; Amalric, 1971) ;

- l'ischémie choroïdienne multifocale, qui traduit une hypoperfusion moins systématisée au niveau de la choriocapillaire. Un cas typique est l'hypoperfusion choroïdienne de la toxémie gravidique, dont la séquelle se manifeste par les taches d'Elschnig (Elschnig, 1904).

ISCHÉMIE CHOROÏDIENNE SECTORIELLE

L'ischémie choroïdienne en secteur est due à une hypoperfusion des artères ciliaires postérieures. L'obstruction de la circulation choroïdienne est un trait commun à de nombreuses pathologies, mais elle est surtout évocatrice de la maladie de Horton. Le stade cicatriciel d'une telle ischémie se traduit, inconstamment, par un syndrome triangulaire.

ASPECTS DE LA PHASE AIGUË

Les aspects aigus de l'ischémie choroïdienne sont peu connus, car rarement documentés en raison de leur fugacité et de la fréquente absence de modification du fond d'œil.

C'est donc l'angiographie du fond d'œil qui permet le diagnostic.

Baisse d'acuité visuelle

Le degré de baisse d'acuité visuelle est très variable, allant de la perception lumineuse à 10/10. Ainsi, à la phase initiale, l'acuité visuelle peut n'être que modérément abaissée ou fluctuante, ou limitée à une amaurose transitoire brève.

À l'inverse, lorsque l'ischémie choroïdienne est associée à une NOIA, comme dans la maladie de Horton, la baisse visuelle peut

être très importante en raison de la neuropathie optique ischémique. C'est seulement dans de rares cas que l'on a décrit une baisse visuelle due à une ischémie choroïdienne isolée, sans NOIA, uniquement due à l'altération ischémique de l'épithélium pigmentaire (Quillen *et al.*, 1993).

Fond d'œil

Le fond d'œil reste le plus souvent normal à la phase aiguë de l'ischémie choroïdienne, malgré le retard choroïdien révélé par l'angiographie (Gaudric *et al.*, 1982b ; Spolaore *et al.*, 1984 ; Cohen et Gardner, 2006) (fig. 19-1). Dans certains cas, où l'ischémie est plus sévère et/ou plus prolongée, on peut observer une opacification blanche en secteur triangulaire à pointe postérieure, siègeant dans la rétine externe et l'épithélium pigmentaire, sans rapport avec un territoire vasculaire rétinien (Foulds *et al.*, 1971 ; Goldbaum *et al.*, 1976 ; Gaudric, 1981) (fig. 19-2). Ces marques correspondent à un territoire de nécrose ischémique de l'épithélium pigmentaire, qui est toujours moins étendu que le territoire d'hypoperfusion choroïdienne en angiographie. En effet, malgré le ralentissement circulaire choroïdien, il est rare que la circulation choroïdienne soit complètement interrompue. De plus, il semble que l'épithélium pigmentaire et les photorécepteurs aient une assez grande tolérance à l'ischémie avant que celle-ci n'entraîne la mort cellulaire (Gaudric *et al.*, 1982b).

Angiographie

En angiographie à la fluorescéine, l'ischémie choroïdienne en secteur se traduit par divers aspects, selon la sévérité de l'hypoperfusion de la choriocapillaire. Dans les formes les plus sévères — arrêt circulatoire complet ou perfusion très ralentie —, une hypofluorescence profonde caractérise les temps précoces de l'angiographie (Gaudric, 1981 ; Gaudric *et al.*, 1982b ; Spolaore *et al.*, 1984 ; Valmaggia *et al.*, 1999). Cette hypofluorescence est beaucoup plus profonde que celle observée dans l'ischémie rétinienne. Cela s'explique par le fait que la fluorescence du fond d'œil est principalement celle de la choroïde (85 % du volume sanguin oculaire circule dans la choroïde) (fig. 19-1). L'hypofluorescence du secteur atteint peut durer de plusieurs dizaines de secondes à plusieurs minutes.

Dans les secteurs du fond d'œil où le retard de perfusion est modéré, la choriocapillaire se remplit typiquement « en mosaïque », le contour des lobules de la choriocapillaire restant anormalement visible au cours de la séquence angiographique (fig. 19-1 et 19-3).

Les deux aspects, hypofluorescence profonde homogène et remplissage en mosaïque, peuvent coexister dans un même fond

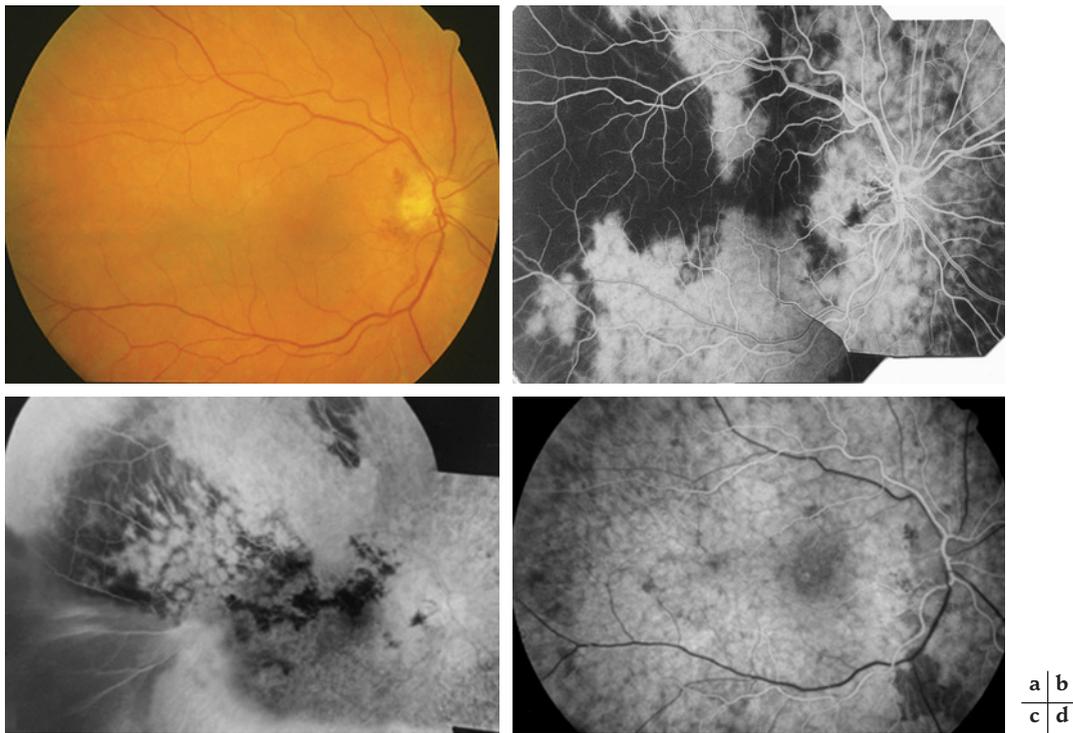


Fig. 19-1 – Ischémie choroïdienne en secteur au cours d'une neuropathie optique ischémique antérieure de la maladie de Horton.

a. Photographie couleur du fond d'œil montrant un œdème blanc du bord temporal de la papille, associé à de petites hémorragies du bord papillaire. Le fond d'œil est normal par ailleurs. **b.** Angiographie à la fluorescéine, temps précoce. Notez le territoire triangulaire temporal de non-perfusion choroïdienne et le remplissage en mosaïque de la choroïde nasale, traduisant aussi un ralentissement circulatoire dans le territoire de l'artère ciliaire postérieure nasale. **c.** Angiographie à la fluorescéine, montage des temps tardifs. Le secteur temporal de la choroïde reste incomplètement perfusé même après plusieurs minutes. **d.** Une semaine après corticothérapie, normalisation du remplissage de la choriocapillaire en angiographie à la fluorescéine, sans aucune séquelle pigmentaire.

d'œil. Il n'est pas rare, par exemple, que les deux artères ciliaires postérieures, nasale et temporale, soient atteintes de façon asymétrique.

La topographie de la zone d'ischémie est caractéristique.

Aux temps précoces de l'angiographie, l'hypoperfusion affecte habituellement la totalité du secteur temporal ou nasal de la choroïde. Leur limite respective passe ou non par la papille selon la disposition anatomique particulière de chaque œil. Mais il s'avère, au cours de l'examen, que le territoire de non-perfusion se limite à un triangle dont la pointe est tournée vers le pôle postérieur ; il peut exister plusieurs secteurs d'ischémie triangulaire contigus (fig. 19-3).

À la phase tardive de l'angiographie, on observe habituellement que la choriocapillaire finit par se remplir de façon plus ou moins homogène. Il arrive qu'un secteur de la choroïde reste totalement hypofluorescent. C'est le cas notamment lorsqu'à l'examen du fond d'œil, un triangle blanc d'opacification de l'épithélium pigmentaire et de la rétine a été observé. Celui-ci témoigne d'une ischémie suffisamment sévère et prolongée pour avoir entraîné une nécrose ischémique de l'épithélium pigmentaire (fig. 19-2).

En angiographie au vert d'indocyanine (ICG), l'ischémie choroïdienne se traduit par le même retard sectoriel de la perfusion choroïdienne. L'ICG n'apporte pas d'éléments supplémentaires par rapport à l'angiographie à la fluorescéine (Valmaggia *et al.*, 1999). Au contraire, elle montre moins bien le déficit du remplissage de la choriocapillaire. Elle peut cependant signaler des arrêts circulatoires sur les branches artérielles choroïdiennes (fig. 19-5e).

À distance de l'épisode aigu, le remplissage de la choriocapillaire se normalise et l'épithélium pigmentaire peut rester absolument normal, effaçant ainsi toute trace de l'épisode ischémique.

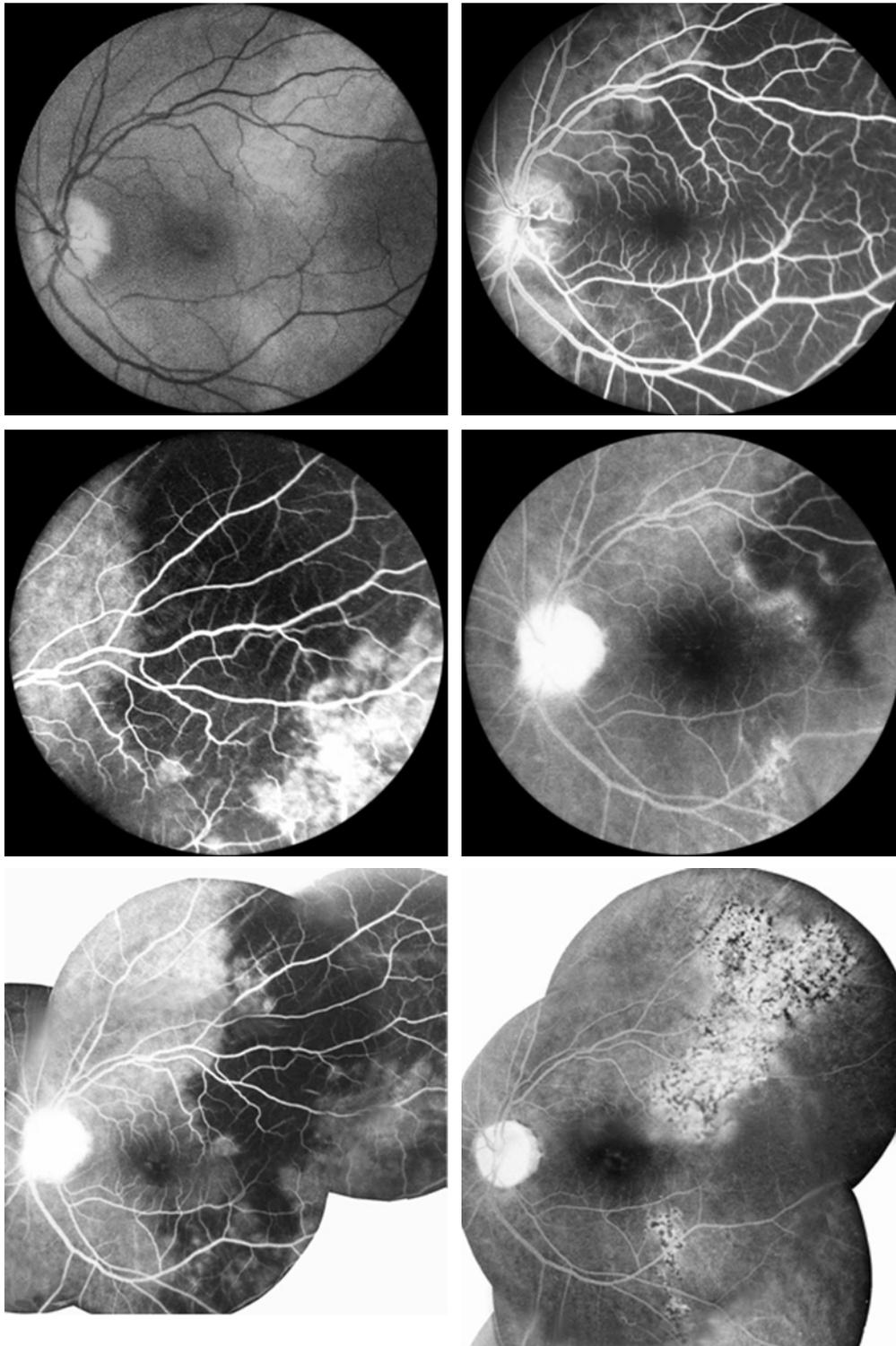
Dans d'autres cas, il persiste une zone atrophique au niveau de l'épithélium pigmentaire, avec « effet fenêtre » et migrations pigmentaires caractéristiques du syndrome triangulaire. Cette zone cicatricielle est toujours beaucoup moins étendue que la surface initiale de l'hypoperfusion (fig. 19-2 et 19-3).

SYNDROME TRIANGULAIRE

Le syndrome triangulaire est une cicatrice rétinocoroïdienne résultant d'une ischémie choroïdienne en secteur. En 1963, Amalric a rapporté le premier cas de syndrome triangulaire (Amalric *et al.*, 1963). Il avait constaté chez une malade une image triangulaire périphérique d'atrophie et de migration pigmentaire sur le méridien horizontal du secteur temporal, et l'avait attribué à une séquelle d'occlusion de l'artère ciliaire longue postérieure.

Ce n'est que bien plus tard que la valeur de ce signe a été corrélée à la phase aiguë de cas cliniques d'ischémie choroïdienne en secteur, au moyen d'évaluations angiographiques (Gaudric *et al.*, 1981b, 1982b). Avant cela, seule une ischémie choroïdienne aiguë avec triangle d'opacification blanche de l'épithélium pigmentaire (Foulds *et al.*, 1971) et un cas de syndrome triangulaire iatrogène (Goldbaum *et al.*, 1976) avaient été publiés.

On sait maintenant, grâce à quelques cas privilégiés qui ont pu être examinés à la phase aiguë, puis suivis jusqu'à la phase des séquelles, que la cicatrice triangulaire ne représente qu'une petite part du territoire ischémique initial (fig. 19-2 et 19-3). La constatation d'un syndrome triangulaire permet donc de faire le diagnostic rétrospectif d'un épisode ischémique ayant affecté la totalité du territoire ciliaire postérieur.



| | |
|---|---|
| a | b |
| c | d |
| e | f |

Fig. 19-2 – Nécrose de l'épithélium pigmentaire par ischémie choroïdienne en secteur au cours d'une neuropathie optique ischémique antérieure de la maladie de Horton ; syndrome triangulaire. **a.** Photographie du fond d'œil montrant une neuropathie optique ischémique antérieure associée à deux territoires d'opacification blanche de l'épithélium pigmentaire, l'une en temporal supérieur, l'autre plus limitée en temporal inférieur. **b., c. et d.** Temps précoces et tardifs de l'angiographie à la fluorescéine, montrant un retard de perfusion initial dans tout le territoire de l'artère ciliaire postérieure temporale ; au temps tardif, seul le secteur temporal supérieur reste non perfusé. **e.** Montage en angiographie à la fluorescéine montrant la surface de choriocapillaire non perfusée. **f.** Trois mois plus tard, séquelles pigmentaires triangulaires dans les secteurs de non-perfusion choroïdienne initiale. (D'après Spolaore et al. Am J Ophthalmol, 1984. Avec la permission de l'éditeur).

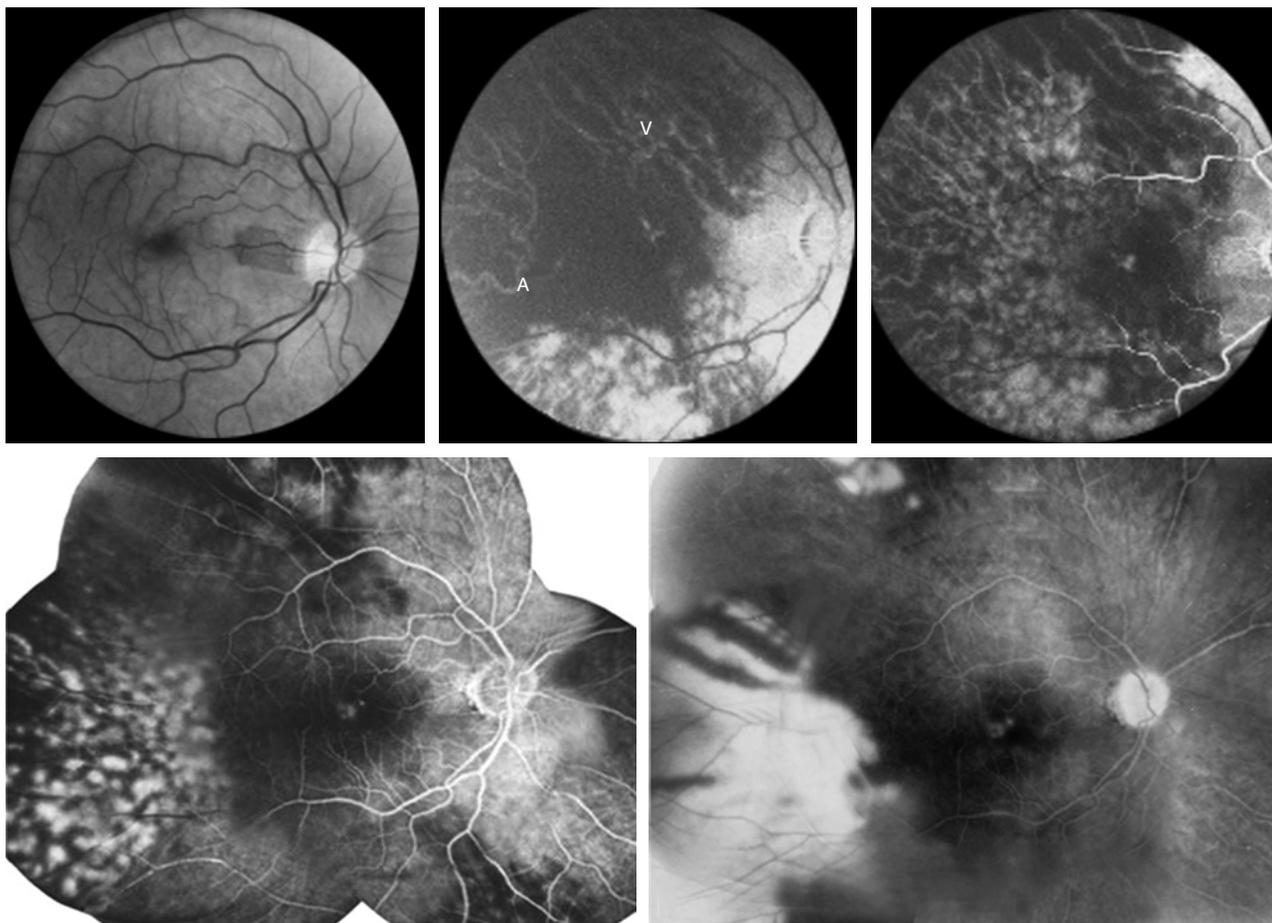


Fig. 19-3 – Nécrose de l'épithélium pigmentaire par ischémie choroïdienne en secteur associée à une occlusion de l'artère centrale de la rétine ; syndrome triangulaire. **a.** Photographie du fond d'œil montrant la rétine interne blanche au décours d'une occlusion récente de l'artère centrale de la rétine. **b.** Angiographie à la fluorescéine, temps moyen, montrant un retard de perfusion important sur l'artère centrale de la rétine et sur l'artère ciliaire postérieure temporale ; dans le secteur temporal, on voit émerger une artère ciliaire postérieure courte (A) et le drainage veineux de la choroïde nasale (V). **c.** À un temps plus tardif, début de remplissage lent et retardé de quelques unités de la choriocapillaire, en mosaïque. **d.** et **e.** Montages de temps tardifs de l'angiographie à la fluorescéine, montrant une coloration progressive de l'épithélium pigmentaire dans le triangle temporal resté le plus hypoperfusé. **f.** Trois mois plus tard, séquelles pigmentaires triangulaires, correspondant au secteur d'hypoperfusion initiale de l'épithélium pigmentaire. (D'après Spolaore et al. Am J Ophthalmol, 1984. Avec la permission de l'éditeur).

| | | |
|---|---|---|
| a | b | c |
| d | e | |
| f | | |

EXPÉRIMENTATION ANIMALE

Les études expérimentales *in vivo* de Hayreh (Hayreh et Baines, 1972a, 1972b) ont permis de reproduire le syndrome triangulaire chez le singe, chez lequel les artères ciliaires postérieures ont été ligaturées. En effet, la ligature des artères ciliaires postérieures temporales et/ou nasales chez le singe entraîne une absence de perfusion dans le territoire choroïdien, visualisée en angiographie par fluorescence, apparemment sans compensation à partir des territoires artériels voisins. Malgré ce retard majeur de perfusion de la choroïde, on ne retrouve que de façon inconstante un œdème rétinien par nécrose de l'épithélium pigmentaire.

En fait, au temps tardif de l'angiographie, malgré l'occlusion chirurgicale des artères ciliaires postérieures, il existe souvent un

remplissage tardif et incomplet de la choroïde, que Hayreh a expliqué soit par des anastomoses artério-artérielles périphériques avec les artères ciliaires longues antérieures, soit par des anastomoses entre artères ciliaires et plexus épiscléraux, soit encore par le remplissage à contre-courant de la choriocapillaire à partir des veines vortiqueuses. Ce remplissage tardif de territoires adjacents par du sang veineux expliquerait pourquoi l'altération de l'épithélium pigmentaire est toujours beaucoup moins étendue que ne l'est la lésion liée à l'ischémie choroïdienne initiale.

Chez l'homme, des zones d'altération pigmentaire, caractéristiques du syndrome triangulaire, ont été retrouvées après atteinte choroïdienne de l'épithélium pigmentaire par ischémie.

HISTOLOGIE

Les données histologiques concernant l'ischémie choroïdienne sectorielle proviennent d'études expérimentales (Hayreh et Baines, 1972b). On retrouve quelques zones d'atrophie de la choroïde. Souvent, la membrane de Bruch disparaît et on note une zone d'accolement entre la rétine et la choroïde. L'épithélium pigmentaire est hypertrophique, d'épaisseur irrégulière, avec une disposition en amas. Dans les formes très ischémiques, on peut observer une nécrose de la rétine externe.

ÉTIOLOGIE

Maladie de Horton

La maladie de Horton, ou panartérite géantocellulaire (*giant cell arteritis*), correspond à une atteinte inflammatoire de la paroi artérielle des artères de moyen calibre. Elle touche préférentiellement les branches de l'artère carotide externe ; elle est responsable d'occlusions vasculaires ; elle peut affecter tous les gros troncs artériels. Dans le territoire de la carotide interne, la maladie a une prédilection pour les branches de l'artère ophtalmique, particulièrement pour les artères ciliaires postérieures.

L'incidence des atteintes ophtalmologiques de la maladie de Horton est estimée de façon assez variable, entre 14 et 70 % des cas (Ghanchi et Dutton, 1997 ; Hayreh et al., 1998 ; Gonzalez-Gay et al., 2000). Le diagnostic précoce d'une éventuelle atteinte oculaire peut aider au diagnostic et à la mise en œuvre rapide de son traitement. En effet, le diagnostic peut parfois être hésitant lorsque la vitesse de sédimentation reste inférieure à 40 mm à la première heure, ce qui se produit dans 8 à 22,5 % des cas (Ellis et Ralston, 1983 ; Ghanchi et Dutton, 1997 ; Hayreh et al., 1997). La CRP (protéine C réactive)

est plus sensible (élevée dans 97,5 à 100 % des cas) (Hayreh et al., 1997 ; Parikh et al., 2006), mais a l'inconvénient d'être moins spécifique. Enfin, en ce qui concerne la biopsie de l'artère temporale, sa positivité n'excède pas les 60 % à 90 % (Allsop et Gallagher, 1981 ; Varma et O'Neill, 2004), et diminue de 82 % à 60 % après une semaine de corticothérapie (Allison et Gallagher, 1984).

Ischémie choroïdienne associée à une NOIA

L'angiographie à la fluorescéine est un examen diagnostique essentiel à la maladie de Horton en présence d'une NOIA. Elle met en évidence un retard de remplissage sectoriel de la choroïde dû à l'occlusion des artères ciliaires postérieures. Ce constat a été rapporté par Hayreh en 1990, puis confirmé par plusieurs études (Hayreh, 1990 ; Mack et al., 1991 ; Quillen et al., 1993 ; Siatkowski et al., 1993 ; Cohen et Gardner, 2006) (fig. 19-4). L'hypoperfusion choroïdienne qui accompagne la NOIA de la maladie de Horton est en général très étendue, occupant la totalité de la surface alimentée par l'artère ciliaire postérieure temporale ou nasale ou les deux.

Au cours de la séquence angiographique, des territoires de choriocapillaire se remplissent au sein de la zone d'hypoperfusion, souvent de façon ralentie, donnant un aspect en mosaïque caractéristique. Ils peuvent également laisser un ou plusieurs territoires triangulaires à pointe postérieure qui restent plus sévèrement ischémiques. Dans d'autres cas, la choriocapillaire finit par se remplir lentement, mais complètement.

L'association d'une NOIA et/ou d'une occlusion de l'artère centrale de la rétine (cf. *infra*) à une ischémie choroïdienne en secteur (Hayreh, 1990 ; Mack et al., 1991 ; Siatkowski et al., 1993 ; Hayreh et al., 1998) doit être considérée comme une maladie de Horton jusqu'à preuve du contraire, et nécessite un traitement par corticoïde intraveineux en urgence, sans attendre les résultats des autres examens (vitesse de sédimentation et biopsie de l'artère temporale). C'est Hayreh qui, le premier, a attiré l'attention sur la valeur de

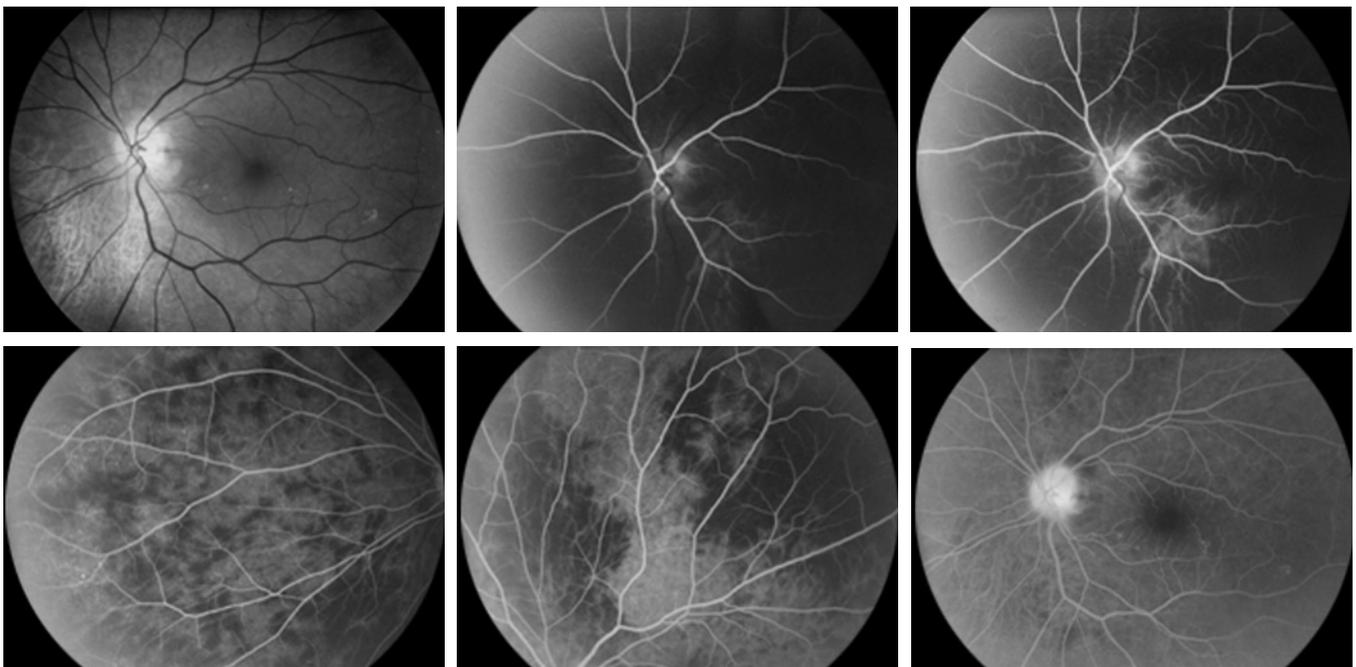


Fig. 19-4 – Ischémie choroïdienne étendue au cours d'une neuropathie optique ischémique antérieure de la maladie de Horton. a. Photographie du fond d'œil montrant une neuropathie optique ischémique et une rétine normale. b. et c. En angiographie à la fluorescéine, retard de perfusion majeur dans le territoire des deux artères ciliaires postérieures nasale et temporale. d. et e. Retards circulatoires choroïdiens persistant en périphérie plusieurs minutes après l'injection de colorant. f. Au temps tardif de l'angiographie, la choriocapillaire s'est finalement remplie ; il n'y a pas d'altération visible de l'épithélium pigmentaire.

| | | |
|---|---|---|
| a | b | c |
| d | e | f |

l'ischémie choroïdienne associée à une neuropathie optique antérieure aiguë comme élément du diagnostic de maladie de Horton.

L'angiographie a donc une place importante dans le diagnostic de la maladie de Horton en présence d'une NOIA : en effet, la constatation d'une hypoperfusion sectorielle de la choroïde associée à la neuropathie optique ischémique doit faire sérieusement suspecter le diagnostic de Horton, même si la vitesse de sédimentation et la CRP ne sont pas significativement élevées et avant les résultats de la biopsie d'artère temporale, ou en dépit de ceux-ci s'ils sont négatifs.

Ischémie choroïdienne associée à une occlusion de l'artère centrale de la rétine avec ou sans NOIA

L'occlusion de l'artère centrale de la rétine (OACR) est rare au cours de la maladie de Horton (environ 1 % des cas des atteintes oculaires). Le diagnostic d'OACR peut en général se passer d'angio-

graphie. Cependant, l'angiographie est utile pour savoir s'il s'agit d'une atteinte circulatoire rétinienne isolée ou s'il existe également une hypoperfusion choroïdienne associée. Dans ce dernier cas, il y a une forte présomption de la maladie de Horton, bien qu'il y ait d'autres causes possibles, notamment la sténose carotidienne serrée (Raymond et al., 1980).

Ischémie choroïdienne isolée infraclinique

Au cours de la maladie de Horton, il est rare que l'on soit amené à découvrir une ischémie choroïdienne en secteur, isolée, sans NOIA. Quelques rares cas ont été publiés, posant la question de l'existence possible d'une hypoperfusion choroïdienne infraclinique précédant l'installation de la NOIA. On a ainsi décrit des cas de baisse d'acuité visuelle sans NOIA ni OACR, dans lesquels l'ischémie choroïdienne n'a été révélée que par l'angiographie (Quillen et al., 1993 ; Slavin et Barondes, 1994) (fig. 19-5). Le diagnostic est vraisemblablement

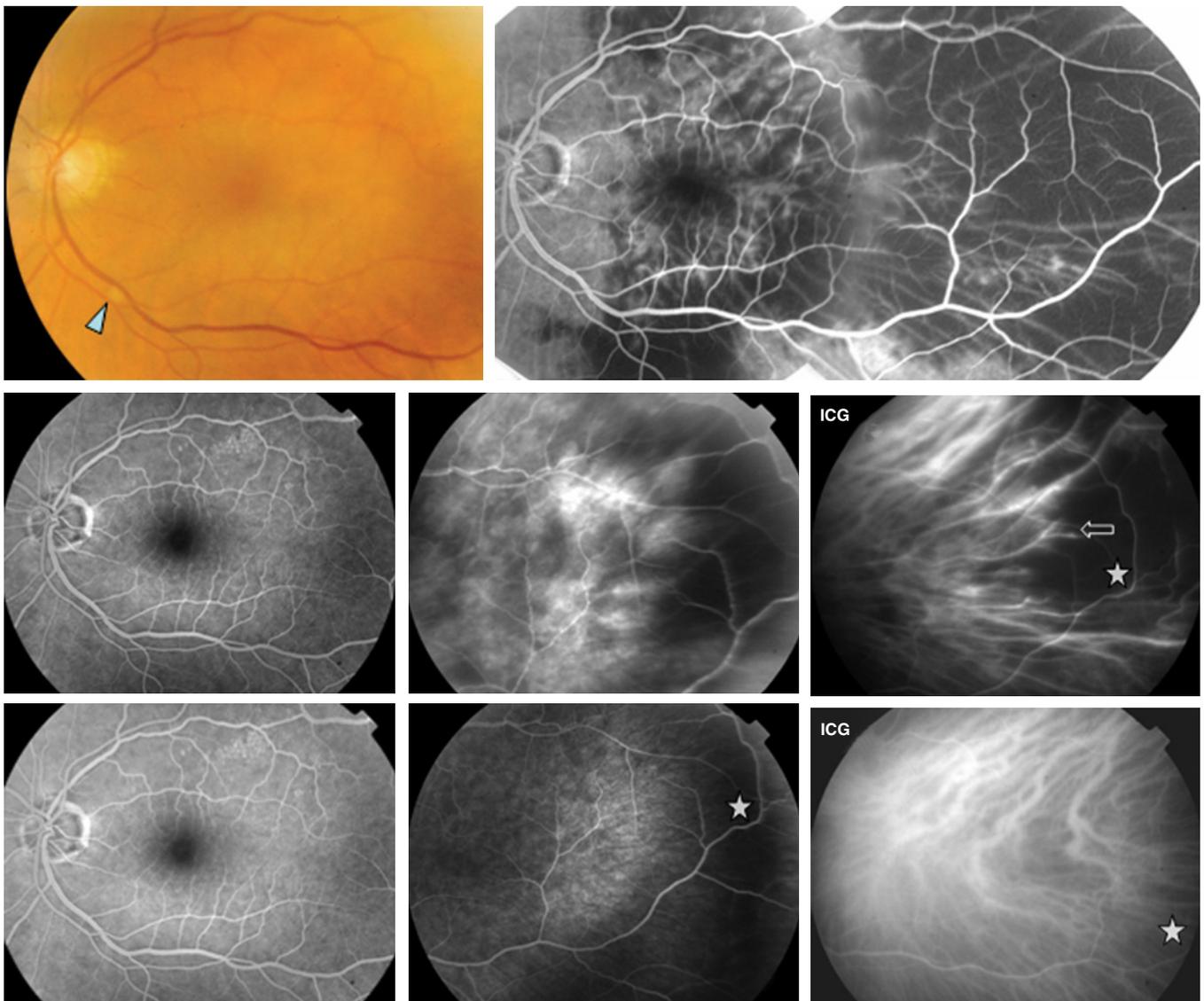


Fig. 19-5 – Amaurose transitoire et maladie de Horton : ischémie choroïdienne infraclinique s'améliorant sous corticothérapie.

a. Photographie du fond d'œil montrant seulement un nodule cotonneux (tête de flèche). b. Temps précoce d'angiographie à la fluorescéine montrant un retard circulatoire choroïdien manifeste dans le territoire de l'artère ciliaire postérieure temporale. c. Au temps tardif de l'angiographie à la fluorescéine, la perfusion de la choroïde s'est normalisée au pôle postérieur. d. En périphérie, la choroïde reste non perfusée. e. En angiographie au vert d'indocyanine (ICG), on voit nettement l'arrêt circulatoire sur une artère choroïdienne (flèche).

f., g. et h. Après deux semaines de corticothérapie, normalisation de la perfusion choroïdienne (l'étoile indique un repère vasculaire rétinien).

| | |
|---|---|
| a | b |
| c | d |
| f | g |
| | h |

sous-estimé en raison du faible retentissement fonctionnel. Le traitement précoce peut, dans certains cas, permettre une régression de l'ischémie choroïdienne et une amélioration de l'acuité visuelle, parfois sans séquelle anatomique, ni fonctionnelle (Quillen et al., 1993 ; Chatel et al., 2006).

Cas particulier de l'amaurose transitoire

À l'anamnèse, l'existence d'une amaurose transitoire doit toujours être considérée comme un symptôme sérieux, même si l'examen oculaire est normal. Dans ce contexte, l'angiographie peut être utile et mettre en évidence un retard circulatoire choroïdien et rétinien manifeste, laissant penser qu'il existe un ralentissement vasculaire artériel sur la carotide interne et/ou sur l'artère ophtalmique. En effet, dans la maladie de Horton, dans les sténoses carotidiennes ou dans les maladies thromboemboliques, l'amaurose peut être le seul symptôme précédant l'atteinte du fond de l'œil. Dans une étude portant sur cent soixante-dix patients atteints de maladie de Horton, Hayreh et al. ont recensé trente-cinq yeux avec amaurose transitoire, dont vingt et un ont développé par la suite une NOIA (Hayreh et al., 1998). Un bilan s'impose donc à la recherche d'une maladie de Horton, mais également à la recherche d'une maladie cardiaque ou des troncs supra-aortiques, d'une pathologie embolique, athéromateuse ou inflammatoire.

L'amaurose transitoire peut bien sûr être due à des embolies d'origine carotidienne ou cardiaque mais, dans ces cas, il est rare que la circulation choroïdienne soit sévèrement affectée. Elle peut

également traduire une baisse de débit sanguin au niveau du fond d'œil, liée à une sténose carotidienne très serrée et sans tableau de syndrome d'ischémie oculaire chronique ; dans ce cas, les circulations rétinienne et choroïdienne sont également ralenties (fig. 19-6).

Sténose carotidienne : syndrome d'ischémie oculaire chronique

La symptomatologie de la sténose carotidienne est variable et peut être marquée par une amaurose transitoire, par une baisse d'acuité visuelle variable ou par une vision fluctuante. La symptomatologie est d'installation progressive sur plusieurs mois. L'atteinte peut également être asymptomatique.

Le diagnostic se fait en observant au fond de l'œil la présence de nombreuses anomalies : rétrécissement du calibre artériel, dilatation des veines rétinienne, hémorragies rétinienne rondes centrées par des microanévrismes, des nodules cotonneux, voire par une néovascularisation prépapillaire. Des ischémies et de multiples microanévrismes en périphérie sont également observés (Brown et al., 1986 ; Chen et al., 2001). L'angiographie montre un retard circulatoire rétinien souvent associé à une hypoperfusion choroïdienne.

Parfois, la symptomatologie peut être d'installation beaucoup plus rapide et la sténose peut se traduire par une ischémie choroïdienne en secteur, associée à une occlusion de l'artère centrale de la rétine (Raymond et al., 1980 ; Gaudric et al., 1987 ; Brown et Magargal, 1988 ; Mames et al., 1992 ; Utsugi et al., 2004).

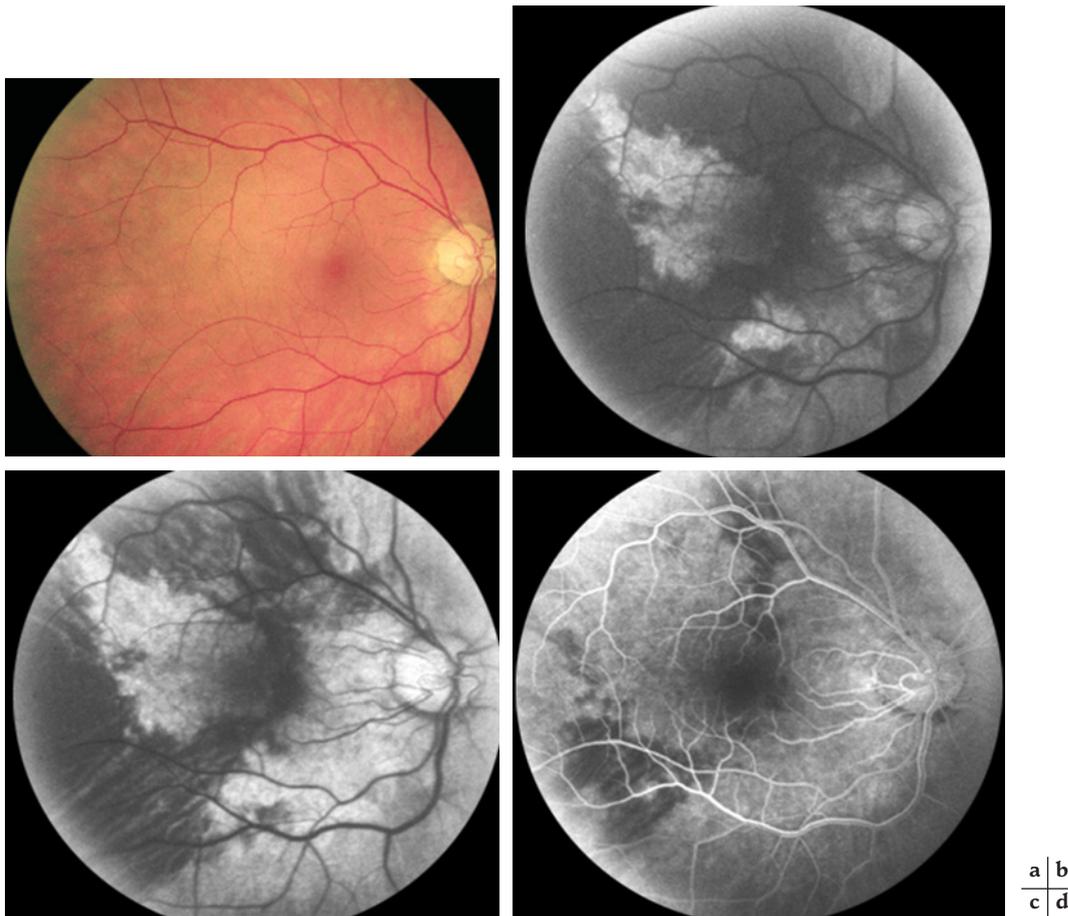


Fig. 19-6 – Amaurose transitoire par sténose carotidienne : ischémie choroïdienne infraclinique. a. Photographie montrant un fond d'œil normal. b., c. et d. En angiographie à la fluorescéine, retard circulatoire important sur l'artère centrale de la rétine et dans le territoire de l'artère ciliaire postérieure temporale. (D'après Spolaore et al. Am J Ophthalmol, 1984. Avec la permission de l'éditeur).

Tableau 19-I
Étiologie des ischémies choroïdiennes aiguës.

| | | |
|--|--|--|
| Causes vasculaires | Hypertension artérielle maligne | Friedman <i>et al.</i> , 1964 ; Morse, 1968 |
| | Toxémie gravidique et éclampsie | Gitter <i>et al.</i> , 1968 ; Klien, 1968 ; Fastenberg <i>et al.</i> , 1980 ; Gaudric <i>et al.</i> , 1981a ; Chaine <i>et al.</i> , 1986 ; Jaffe et Schatz, 1987 ; Saito et Tano, 1998 |
| | Sténose carotidienne | Amalric, 1971 ; Raymond <i>et al.</i> , 1980 ; Spolaore <i>et al.</i> , 1984 ; Brown <i>et al.</i> , 1986 ; Brown et Magargal, 1988 ; McFadzean <i>et al.</i> , 1989 ; Mames <i>et al.</i> , 1992 ; Chen <i>et al.</i> , 2001 ; Utsugi <i>et al.</i> , 2004 |
| | Maladie de Horton | Spolaore <i>et al.</i> , 1984 ; Hayreh, 1990 ; Mack <i>et al.</i> , 1991 ; Quillen <i>et al.</i> , 1993 ; Siatkowski <i>et al.</i> , 1993 ; Slavin et Barondes, 1994 ; Hayreh <i>et al.</i> , 1997 ; Hayreh <i>et al.</i> , 1998 |
| Causes rénales | Insuffisance rénale sévère | Lapco <i>et al.</i> , 1965 ; Sharpstone et Lee, 1966 ; Klien, 1968 ; Paris et Macouil, 1969 |
| | Syndrome de Goodpasture | Jampol <i>et al.</i> , 1975b |
| | Glomérulonéphrite | Buchanan et Ellis, 1964 |
| Causes hématologiques | Drépanocytose | Dizon <i>et al.</i> , 1979 |
| | Coagulation intravasculaire disséminée | Cogan, 1975 ; Martin, 1978 ; Kinyoun et Kalina, 1986 |
| | Syndrome de Moschowitz | Percival, 1970 ; Coscas <i>et al.</i> , 1981 ; Lambert <i>et al.</i> , 1985 ; Slusher <i>et al.</i> , 1990 |
| Causes auto-immunes et inflammatoires | Sclérodémie | Klien, 1968 ; Farkas <i>et al.</i> , 1972 ; Hesse et Slagle, 1982 |
| | Syndrome de Churg et Strauss | Kattah <i>et al.</i> , 1994 ; Vitali <i>et al.</i> , 1996 |
| | Périartérite noueuse | Newman <i>et al.</i> , 1974 ; Stefani <i>et al.</i> , 1978 ; Binaghi <i>et al.</i> , 1984 |
| | Lupus érythémateux aigu disséminé | Kinyoun et Kalina, 1986 ; Jabs <i>et al.</i> , 1988 ; Benitez del Castillo <i>et al.</i> , 1994 ; Abu el-Asrar <i>et al.</i> , 1995 ; Hannouche <i>et al.</i> , 1995 ; Hsiao et Yang, 1998 ; Gharbiya <i>et al.</i> , 2002 ; Lavina <i>et al.</i> , 2002 ; Chan <i>et al.</i> , 2003 ; Nag et Wadhwa, 2005 ; Gharbiya <i>et al.</i> , 2006 |
| | Syndrome des antiphospholipides | Snyers <i>et al.</i> , 1990 ; Ang <i>et al.</i> , 2000 |
| | Syndrome de Gougerot-Sjögren | Rapoport <i>et al.</i> , 1998 |
| | Maladie de Wegener | Kinyoun <i>et al.</i> , 1987 ; Iida <i>et al.</i> , 2002 |
| | Moya-Moya | Harissi-Dagher <i>et al.</i> , 2004 |
| Uvéo-méningites | Maladie de Harada | Oshima <i>et al.</i> , 1996 ; Bouchenaki et Herbort, 2001 ; Read <i>et al.</i> , 2001 ; Touitou <i>et al.</i> , 2005 ; Fardeau <i>et al.</i> , 2007 |
| Causes traumatiques | Compression oculaire | Jampol <i>et al.</i> , 1975a |
| Causes iatrogènes | Photocoagulation au laser surdosé | Goldbaum <i>et al.</i> , 1976 ; Grabowski <i>et al.</i> , 1984 |
| | Photothérapie dynamique | Schmidt-Erfurth <i>et al.</i> , 2002 ; Isola <i>et al.</i> , 2004 ; Klais <i>et al.</i> , 2005 ; Isola <i>et al.</i> , 2006 |
| | Phacoémulsification | Gass et Parrish, 1982 ; Hayreh, 1982 |
| | Anesthésie générale au protoxyde d'azote et gaz intravitréen | Fu <i>et al.</i> , 2002 |
| | Chirurgie de décompression du nerf optique (OVCR) | Rodriguez <i>et al.</i> , 1994 |
| Autres causes | CADASIL | Robinson <i>et al.</i> , 2001 |
| | Mucormycose | Gass, 1961 |

L'angiographie carotidienne montre typiquement une sténose à plus de 90 %.

Occlusion de l'artère ophtalmique

L'association d'une occlusion de l'artère centrale de la rétine et d'une ischémie choroïdienne étendue doit faire évoquer le diagnostic d'occlusion, au moins partielle, de l'artère ophtalmique, avec un retentissement sur les deux lits vasculaires (Brown et al., 1986). Dans les formes les plus graves, il peut également exister une atteinte ischémique du segment antérieur.

Plusieurs causes peuvent être responsables d'une occlusion de l'artère ophtalmique : la maladie de Horton et l'embolie à partir d'une plaque d'athérome sont les plus fréquentes. Le diagnostic différentiel n'est pas toujours facile car la maladie de Horton peut parfois toucher aussi les grosses artères cervicales. D'autres causes occasionnelles ont été rapportées : mucormycose (Gass, 1961), myxome de l'oreille (Brown et al., 1986), maladie de Moya-Moya (Harissi-Dagher et al., 2004).

Causes iatrogènes

Photocoagulation au laser surdosée

Des cas d'ischémie choroïdienne ont été décrits après une photocoagulation laser surdosée. L'observation d'un syndrome triangulaire aigu a été rapportée pour la première fois après photocoagulation sur le trajet d'une artère ciliaire longue postérieure dans le but d'occlure des néovaisseaux pré-rétiniens de la drépanocytose (Goldbaum et al., 1976). Des cas d'ischémie choroïdienne en secteur ont également été décrits après photocoagulation directe des néovaisseaux choroïdiens de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA), notamment par laser à krypton (Grabowski et al., 1984).

Thérapie photodynamique

Le traitement des néovaisseaux choroïdiens de la DMLA ou de la myopie par photothérapie dynamique (PDT) peut aussi, rarement, se voir compliqué par une ischémie choroïdienne. En effet, peut se manifester une hypoperfusion de la choroïde au pôle postérieur des patients traités par PDT pour une DMLA exsudative (Isola et al., 2004, 2006 ; Klais et al., 2005). Dans une étude portant sur trois cent soixante-treize patients présentant une DMLA exsudative associée à des néovaisseaux choroïdiens, traités par PDT (Isola et al., 2006), huit (2,1 %) se sont compliqués d'ischémie choroïdienne ; sur cent quatorze patients avec néovaisseaux sur myopie, un seul (0,9 %) s'est compliqué d'ischémie choroïdienne.

Chirurgie oculaire

Lorsque la chirurgie de la cataracte par phacoémulsification a été introduite, certains cas d'ischémie choroïdienne ont été décrits, que l'on a attribués à une augmentation de pression intraoculaire durant l'intervention (Gass et Parrish, 1982 ; Hayreh, 1982).

L'hypertonie provoquée par l'injection de gaz intravitréen est également une cause d'ischémie choroïdienne. Ceci s'est notamment produit lorsque le protoxyde d'azote utilisé pour l'anesthésie générale n'avait pas été arrêté (Fu et al., 2002) (fig. 19-7). D'autres cas d'ischémie choroïdienne sont survenus à la suite d'une compression imprévue du globe oculaire par mauvais appui de la tête lors d'interventions neurochirurgicales (Jampol et al., 1975a). Enfin, des cas ont également été décrits après chirurgie de décompression du nerf optique dans les occlusions de veine centrale de la rétine (Rodriguez et al., 1994).

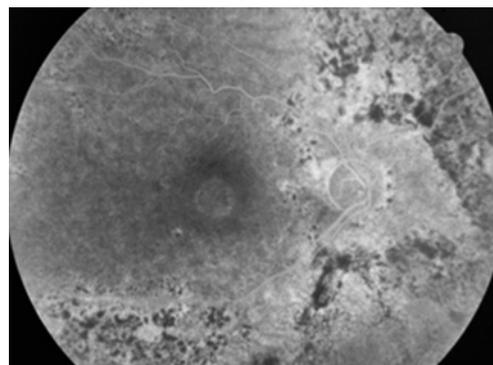


Fig. 19-7 – Séquelles pigmentaires d'une hypertonie postopératoire. Patient ayant été opérée pour un trou maculaire, puis ayant subi une semaine plus tard une anesthésie générale avec protoxyde d'azote. Au réveil, l'œil était douloureux et non-voyant. L'angiographie à la fluorescéine montre plusieurs triangles d'altérations pigmentaires pouvant traduire des séquelles d'une occlusion choroïdienne aiguë par hypertonie liée à l'expansion du gaz intraoculaire combinée au protoxyde d'azote.

ISCHÉMIE CHOROÏDIENNE MULTIFOCALE

Il s'agit d'obstructions multiples présentes au niveau de la choriocapillaire ou des artéoles ou veinules pré- et post-capillaires — et non pas au niveau des artères ciliaires postérieures comme dans le cas de l'ischémie en secteur. La phase aiguë se manifeste souvent par des décollements rétiniens exsudatifs, lesquels ont d'abord été décrits au cours de la toxémie gravidique (Gitter et al., 1968 ; Klien, 1968), puis lors de l'évolution de diverses maladies vasculaires (Cogan, 1975). Les séquelles se traduisent par les taches d'Elschnig (Elschnig, 1904).

ASPECTS DE LA PHASE AIGUË

L'aspect typique de l'ischémie choroïdienne est un décollement rétinien exsudatif dans la toxémie gravidique. Il s'agit d'un décollement au niveau du pôle postérieur, souvent plurilobé, au sein duquel des taches jaunes sont visibles. Parfois ces taches jaunes rétiniennes profondes sont mieux visibles en dehors du soulèvement rétinien lui-même (fig. 19-8).

L'angiographie à la fluorescéine met en évidence le retard et le ralentissement de perfusion choroïdienne avec un aspect caractéristique du remplissage choroïdien, lobulé en mosaïque, sans systématisation en secteur. La localisation péripapillaire de l'ischémie est fréquente. Il est frappant de constater que dans ces zones d'ischémie multifocales, des unités de la choriocapillaire perfusées coexistent avec des unités non perfusées (fig. 19-9). La topographie de la non-perfusion diffère donc nettement de celle de l'ischémie sectorielle. Au cours de la séquence angiographique, on observe des points de diffusion sous-rétiniens dans les zones initialement hypoperfusées de la choroïde. Celles-ci se remplissent progressivement de fluorescéine, signe angiographique caractéristique de décollements séreux rétiniens.

TACHES D'ELSCHNIG

La phase aiguë de l'ischémie choroïdienne ne dure que de quelques heures à quelques jours. Elle est suivie d'une phase cicatricielle marquée par l'apparition des taches d'Elschnig. Il s'agit de petites taches atrophiques rondes, au niveau de l'épithélium pigmentaire,

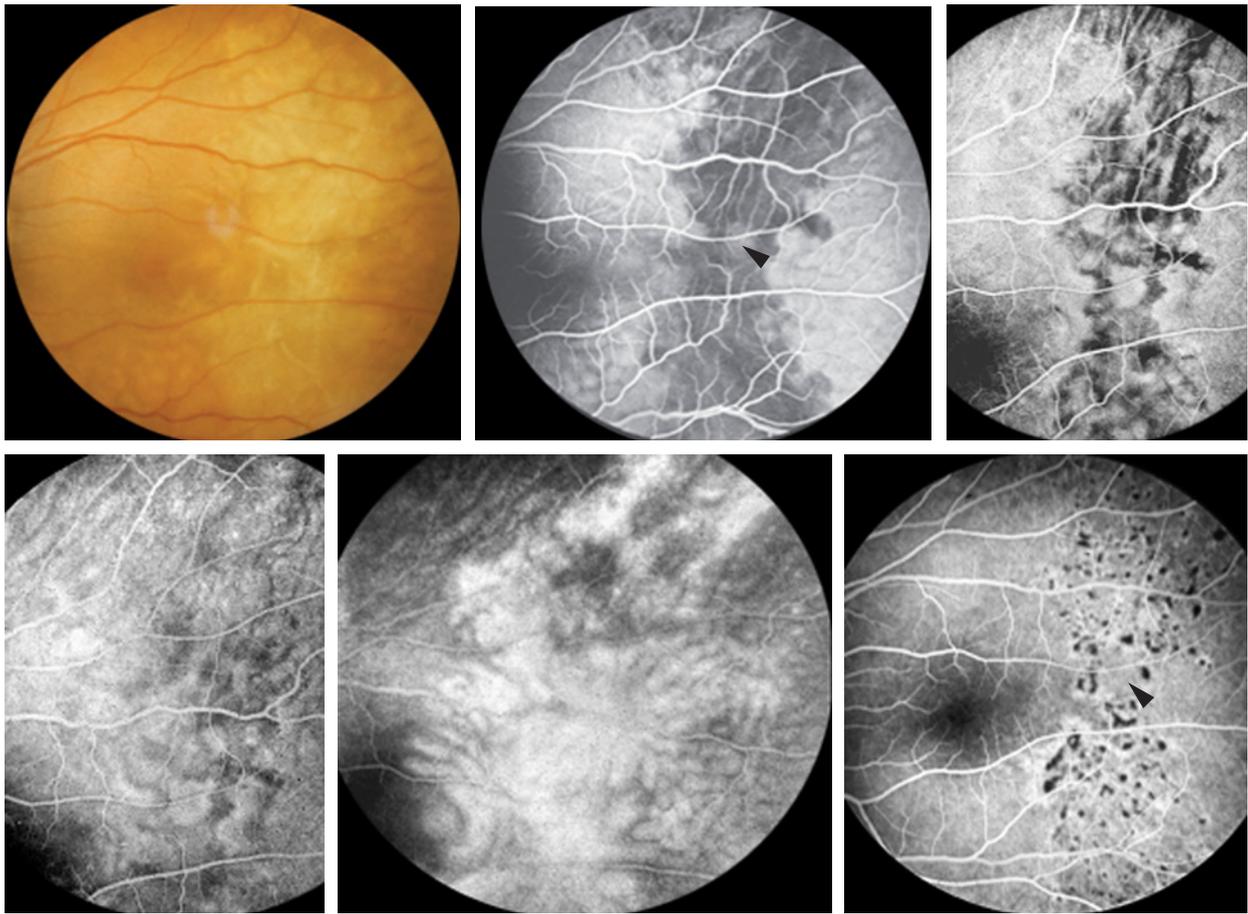


Fig. 19-8 – **Décollement rétinien exsudatif par toxémie gravidique et ischémie choroïdienne multifocale.** a. Photographies du fond d'œil gauche montrant des plis rétinien d'un décollement rétinien exsudatif, dans la macula et la partie temporale du pôle postérieur, ainsi que des taches jaunes sous-réiniennes. L'autre œil présentait également un décollement rétinien exsudatif. b. Angiographie à la fluorescéine, temps précoce, montrant un territoire irrégulier de retard de perfusion de la choriocapillaire ; notez une unité isolée de la choriocapillaire perfusée (flèche) au milieu d'autres unités non perfusées. c. et d. Remplissage progressif de la choriocapillaire. e. Au temps tardif, coloration intra- et sous-réinienne dans la zone d'ischémie choroïdienne multifocale initiale. f. Guérison après accouchement par césarienne : des taches d'Elschnig sont apparues uniquement dans le territoire de l'ischémie multifocale initiale. Notez que là où persistait une unité perfusée de la choriocapillaire, aucune tache d'Elschnig n'est apparue (flèche). (D'après Gaudric et al. Am J Ophthalmol, 1982b. Avec la permission de l'éditeur.)

centrées par un point de pigment. Elles ont été décrites chez des patients atteints de « néphrite albuminurique » (Elschnig, 1904).

Leur relation avec les occlusions des lobules choriocapillaires ou avec des artéioles précapillaires a été établie après l'apparition séquentielle de taches pigmentées au cours de l'évolution de décollements rétinien exsudatifs dus à une hypertension artérielle maligne (Klien, 1968). D'autres travaux ont montré que ces taches se situent exactement dans les zones d'ischémie choroïdienne initiale, et correspondent à la réparation de l'épithélium pigmentaire nécrosé (Gaudric et al., 1981a, 1982b). Elles sont particulièrement bien visibles en angiographie à la fluorescéine, où l'on note une normalisation du temps de remplissage de la choriocapillaire et un aspect en cocarde des taches d'Elschnig. Ces lésions constituent la seule trace visible de l'épisode ischémique (fig. 19-8 et 19-9).

ÉTUDES EXPÉRIMENTALES

En 1967, Collier fut le premier à réaliser une embolisation sélective de la choriocapillaire, en injectant des microsphères de latex dans une veine vortiqueuse chez le chat (Collier, 1967). À la suite de l'injection, apparaissaient des taches blanches sous-réiniennes et un décollement de rétine exsudatif.

En 1974, Stern et Ernst ont reproduit des ischémies choroïdiennes multifocales par embolisation sélective de la choriocapillaire chez le singe (Stern et Ernest, 1974). Pour cela, un clampage transitoire de l'artère ciliaire postérieure nasale et de l'artère centrale de la rétine a été réalisé le temps d'une injection de microsphères dans la carotide interne, dans le but de ne créer une ischémie que dans le territoire choroïdien temporal. Une heure après l'injection, un contrôle angiographique a mis en évidence des taches blanches sous-réiniennes avec un ralentissement important de la perfusion de la choriocapillaire temporale, mais sans décollement rétinien exsudatif. Les examens histologiques *post mortem* ont bien confirmé l'occlusion de la choriocapillaire par les microsphères. C'est seulement chez deux animaux rendus préalablement hypertendus que sont survenus de petits décollements rétinien exsudatifs, centrés par une tache jaune, et au sein desquels se produisait une diffusion de colorant au cours de l'angiographie.

L'embolisation rétrograde de la choriocapillaire à partir d'une ou de plusieurs veines vortiqueuses, par des injections de microsphères de 15 µm chez des singes normotendus, entraîne l'apparition de taches blanches au niveau de l'épithélium pigmentaire et de la rétine externe environ une heure après l'embolisation. Ces lésions aboutissent à l'apparition d'un décollement rétinien exsudatif (Gaudric et al., 1982a, 1987). La sévérité des lésions dépend de la

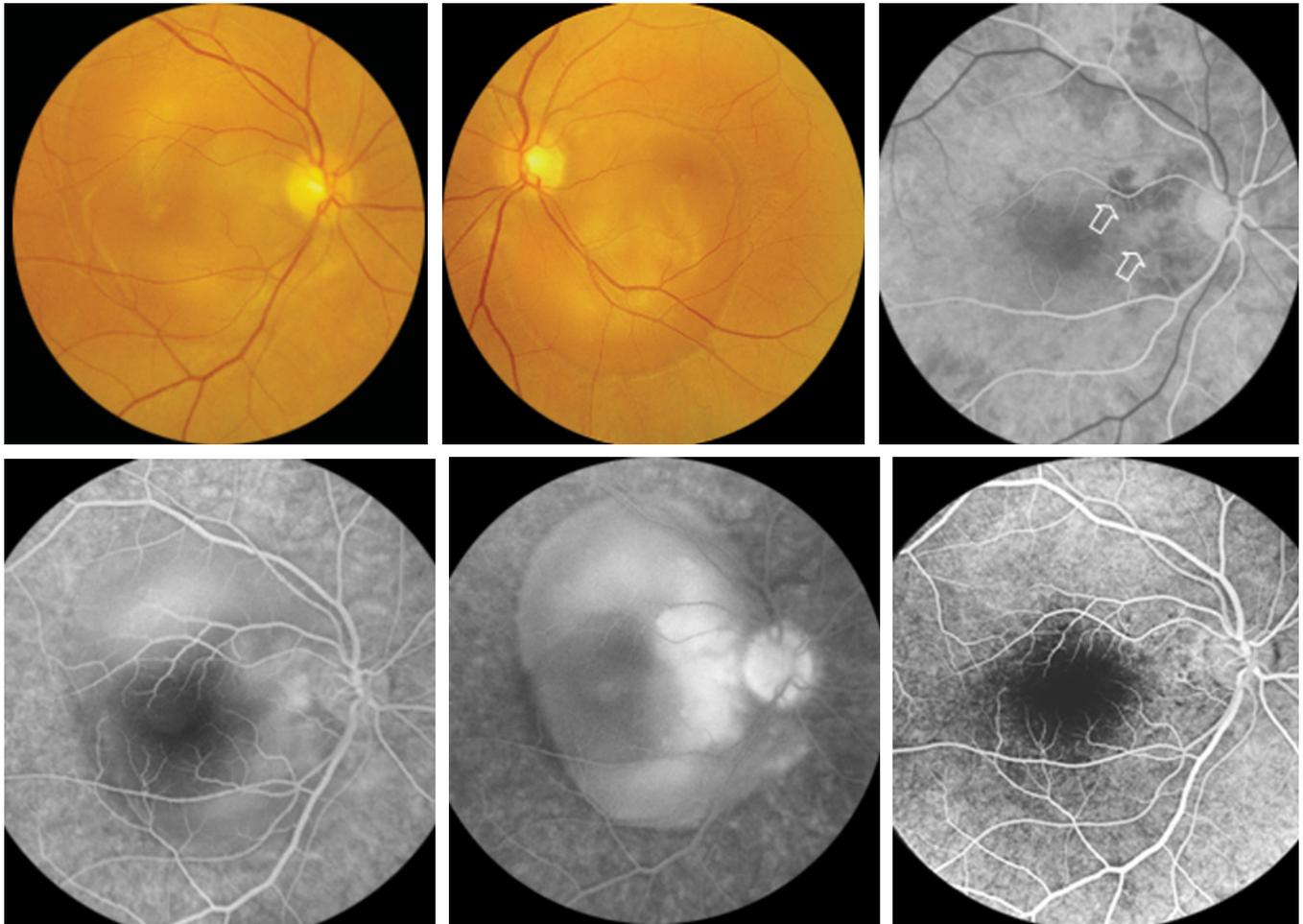


Fig. 19-9 – **Décollement rétinien exsudatif bilatéral par toxémie gravidique et ischémie choroïdienne multifocale.** **a. et b.** Photographies des deux fonds d'œil montrant dans chaque œil une bulle de soulèvement rétinien, attendant à la papille et décollant la macula (flèches). **c.** Angiographie à la fluorescéine de l'œil droit, temps précoce, montrant deux petits îlots de choriocapillaire non perfusés en bordure de la papille (flèches). **d. et e.** Au cours de la séquence angiographique, la diffusion de colorant provient de ces îlots et la fluorescéine finit par remplir complètement la bulle de soulèvement. **f.** Guérison après accouchement par césarienne : de petites taches d'Elschnig sont apparues uniquement dans le territoire de l'ischémie choriocapillaire juxtapapillaire initiale. (D'après Gaudric et al. Am J Ophthalmol, 1982b. Avec la permission de l'éditeur).

| | | |
|---|---|---|
| a | b | c |
| d | e | f |

concentration en microsphères utilisée et du nombre de veines vortiqueuses embolisées (fig. 19-10).

HISTOLOGIE

L'analyse *post mortem* d'yeux ayant présenté un tableau d'ischémie choroïdienne a permis d'aider à la compréhension du mécanisme physiopathologique responsable de l'ischémie choroïdienne multifocale (Klien, 1968 ; Morse, 1968 ; Jampol et al., 1975b ; Coscas et al., 1981 ; Gaudric et al., 1987). L'obstruction vasculaire se situe au niveau de la choriocapillaire. Cette obstruction est diffuse dans l'ensemble du fond d'œil, mais prédomine le plus souvent au niveau de la macula ou en péripapillaire.

Au niveau des régions thrombosées, on peut noter une nécrose fibrinoïde de la choroïde ainsi qu'une nécrose des cellules de l'épithélium pigmentaire qui apparaissent ballonisées. Autour de ces zones, on observe une accumulation du pigment (fig. 19-11).

L'expérimentation animale a permis d'étudier les altérations de l'épithélium pigmentaire associées aux décollements rétinien exsudatifs. Les cellules de l'épithélium pigmentaire sont en général ballonisées, leurs mitochondries sont altérées et leur cytoplasme comporte de grosses vacuoles. Les jonctions serrées intercellulaires

sont en général intactes. Les transferts de liquide dans l'espace sous-rétinien semblent donc se faire plutôt par voie intracellulaire (Gaudric et al., 1987) (fig. 19-12).

ÉTIOLOGIE

Deux causes dominent le tableau : la toxémie gravidique et l'hypertension artérielle maligne. Les autres causes sont beaucoup plus rares (tableau 19-I).

Toxémie gravidique

La pré-éclampsie est l'association d'une hypertension artérielle gravidique (pression artérielle systolique supérieure ou égale à 140 mmHg et/ou pression artérielle diastolique supérieure ou égale à 90 mmHg) à une protéinurie (supérieure ou égale à 300 mg par vingt-quatre heures) à partir de vingt semaines d'aménorrhée.

On rapporte deux types d'atteintes du fond d'œil lors de la toxémie gravidique : la rétinopathie hypertensive et l'ischémie choroïdienne multifocale.

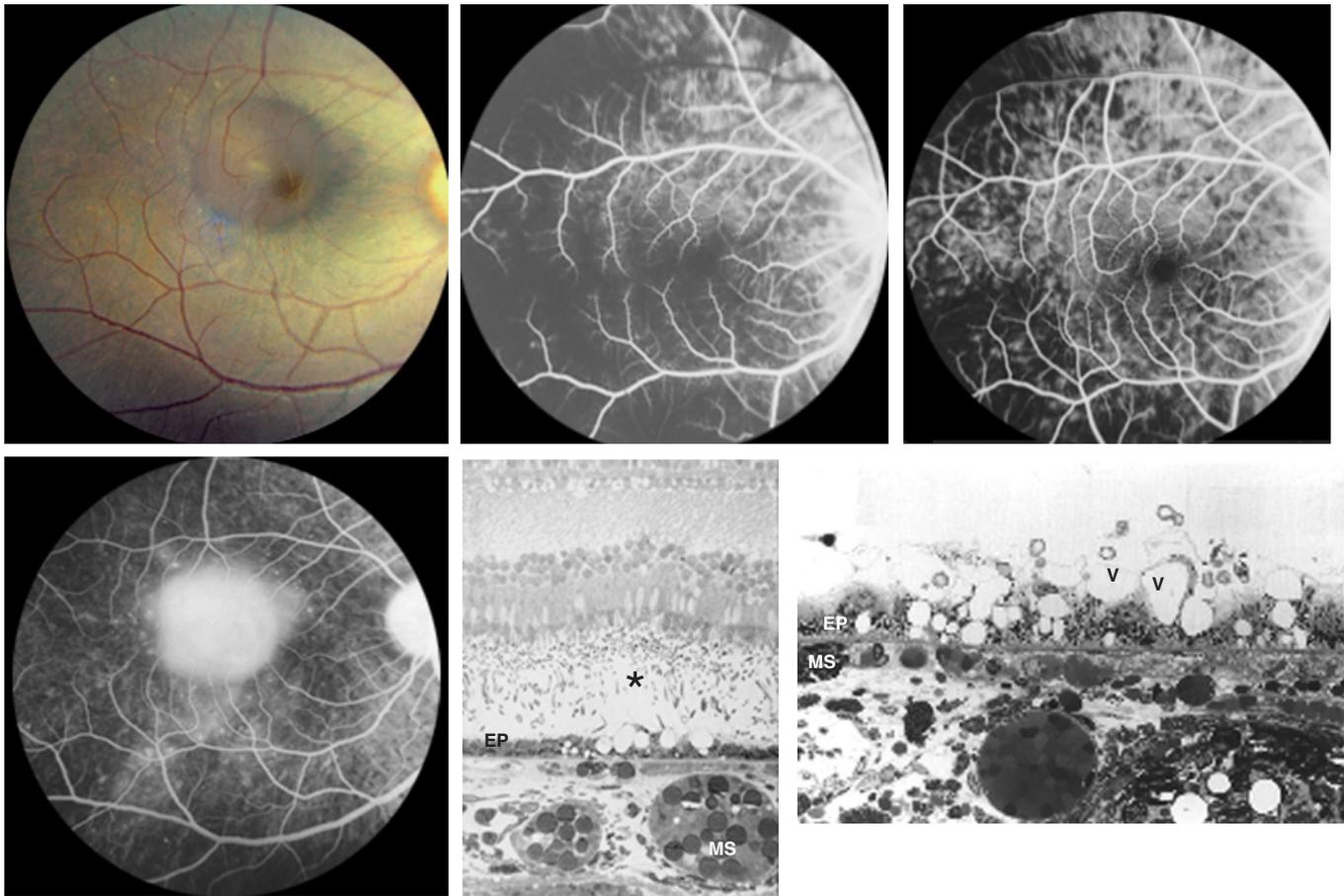


Fig. 19-10 – **Décollement exsudatif expérimental du pôle postérieur chez le singe.** a. Photographie du fond d'œil d'un singe après injection de microsphères de latex dans la choriocapillaire par embolisation rétrograde de deux veines vortiqueuses ; il existe un soulèvement rétinien maculaire. b. et c. Angiographie à la fluorescéine montrant le retard de perfusion de la choriocapillaire et son remplissage ralenti, en mosaïque. d. Au temps tardif de l'angiographie à la fluorescéine, diffusion et accumulation de colorant dans le décollement maculaire. e. Histologie en bordure du soulèvement rétinien (coupe semi-fine). Les microsphères (MS) ont entraîné une stase dans la choroïde et la choriocapillaire. Les cellules de l'épithélium pigmentaire (EP) présentent des foyers de vacuolisation en regard desquels les articles externes des photorécepteurs sont désorganisés et soulevés (étoile). f. Détail au niveau du soulèvement rétinien ; la rétine n'est pas visible sur la coupe. La stase sanguine induite par les microsphères (MS) est bien visible. Les cellules de l'épithélium pigmentaire (EP) sont ballonnées et présentent des vacuoles exubérantes (V). (D'après Gaudric et al., Am J Ophthalmol, 1987. Avec autorisation de l'éditeur.)

| | | |
|---|---|---|
| a | b | c |
| d | e | f |

La rétinopathie hypertensive se manifeste par un rétrécissement artériel rétinien diffus, réversible (Chaine et al., 1986), des nodules cotonneux, des hémorragies rétinienne, des exsudats, un œdème papillaire, ainsi que tout signe qui peut masquer une choroidopathie occlusive dont le diagnostic sera essentiellement angiographique.

Dans le passé, de nombreuses angiographies ont été réalisées sans dommage pour le fœtus. Il est certain qu'aujourd'hui, l'indication de l'angiographie à la fluorescéine chez la femme enceinte est beaucoup plus restrictive. Le constat de signes de rétinopathie hypertensive et/ou de décollement rétinien exsudatif suffit à porter le diagnostic d'atteinte des circulations rétinienne et choroïdienne. Il s'agit alors de toxémie gravidique sévère.

Dans une étude portant sur soixante et onze patientes avec pré-éclampsie sévère ou éclampsie, une atteinte du fond d'œil a été démontrée chez trente et une d'entre elles, avec notamment un décollement séreux rétinien dans quarante des soixante-deux yeux, associé ou non à des taches jaunes de l'épithélium pigmentaire (Saito et Tano, 1998). Ce décollement séreux rétinien s'est réappliqué dans plus de 70 % des cas la première semaine et dans 97,5 % des cas dans les trois semaines après normalisation de la tension artérielle. Dans cette série, toutes les patientes ont récupéré une

acuité visuelle normale et seulement trois d'entre elles, soit 8,5 %, présentaient de petites migrations pigmentaires.

Ce taux de décollement séreux rétinien important par rapport aux données antérieures s'explique par le fait que le taux des études précédentes était probablement sous-estimé. En effet, l'atteinte du fond d'œil, fugace, disparaît rapidement après l'accouchement ou la césarienne (fig. 19-8 et 19-9).

Hypertension artérielle maligne

La rétinopathie hypertensive que l'on peut observer au cours de l'hypertension artérielle maligne, associée, dans sa forme la plus évoluée, une atteinte rétinienne, une atteinte choroïdienne et une atteinte papillaire. L'atteinte choroïdienne est révélée par l'angiographie, qui montre des territoires d'hypoperfusion choroïdienne au niveau du pôle postérieur et des diffusions multifocales de colorant. Il est rare d'observer un décollement rétinien, mais les diffusions de liquide sous-rétinien à travers l'épithélium pigmentaire contribuent à entretenir un œdème rétinien. L'expérimentation animale chez le singe hypertendu a bien reproduit la situation observable en clinique humaine (De Venecia et al., 1980 ; De Venecia et Jampol, 1984). La pathogénie de la choroidopathie hypertensive a été

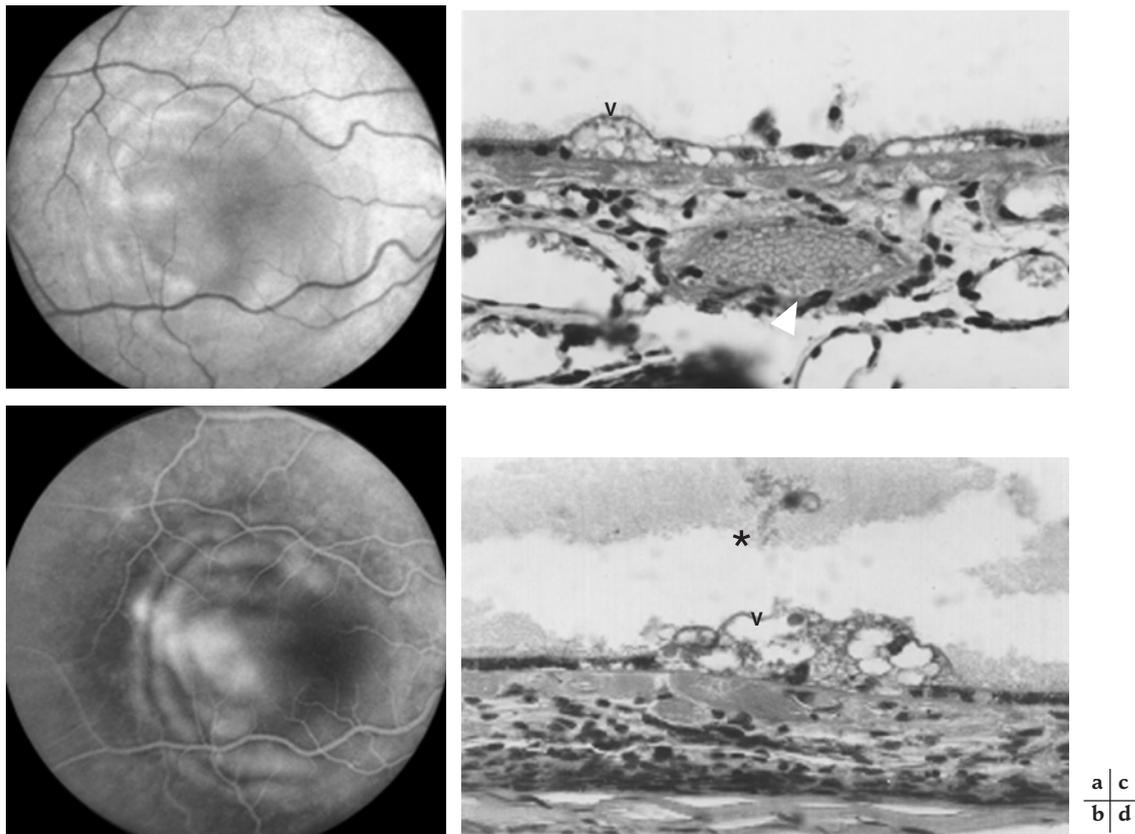


Fig. 19-11 – Décollement exsudatif du pôle postérieur chez une patiente présentant une maladie de Moschowitz. a. et b. Photographie du fond d'œil et angiographie à la fluorescéine montrant un décollement rétinien exsudatif, se remplissant de colorant aux temps tardifs de l'angiographie. c. et d. Examen histologique post mortem. Stase sanguine choroïdienne (flèche), décollement rétinien exsudatif (étoile) et vacuolisation de l'épithélium pigmentaire (V). (D'après Gaudric et al., Am J Ophthalmol, 1987. Avec autorisation de l'éditeur.)

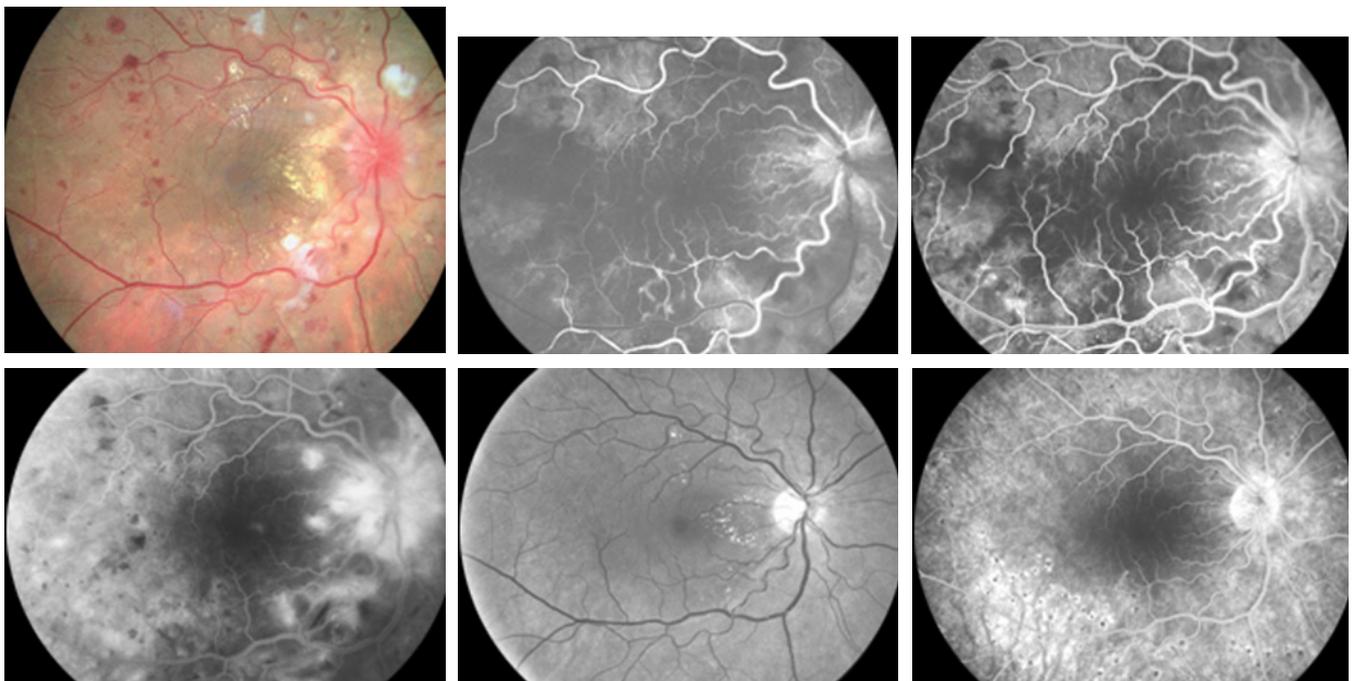


Fig. 19-12 – **Choroïdopathie hypertensive.** a. Photographie du fond d'œil d'une patiente présentant une rétinopatie hypertensive sévère. Notez les rétrécissements artériels diffus, l'œdème papillaire, les nodules cotonneux et les hémorragies rétiniennes. b. et c. Temps précoces de l'angiographie à la fluorescéine montrant un retard de perfusion multifocal de la choriocapillaire associé aux autres signes de rétinopathie hypertensive. d. Temps tardif de l'angiographie montrant des diffusions intrarétiniennes de colorant provenant de la circulation rétinienne et de l'épithélium pigmentaire. e. et f. Après traitement de l'hypertension artérielle, normalisation du fond d'œil ; taches d'Elschnig visibles sur l'angiographie.

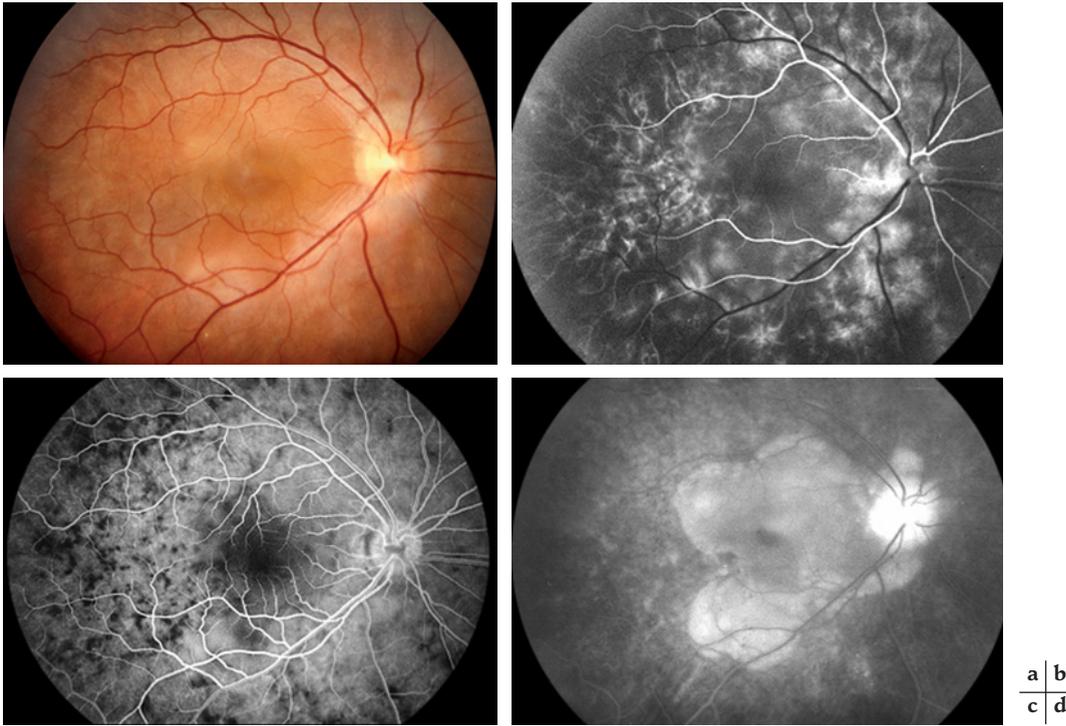


Fig. 19-13 – **Décollement rétinien exsudatif au cours d'une maladie de Harada.** a. Photographie du fond d'œil droit montrant des taches jaunes sous-rétiniennes et un décollement exsudatif du pôle postérieur ; l'autre œil était identique. b. et c. Temps précoces de l'angiographie à la fluorescéine montrant un retard de remplissage de la choriocapillaire du pôle postérieur, puis son remplissage en mosaïque. d. Au temps tardif de l'angiographie, accumulation intra- et sous-rétinienne de colorant à travers un épithélium pigmentaire altéré par l'inflammation et l'ischémie choroïdienne.

élucidée par les expérimentations animales. L'autorégulation limitée de la circulation choroïdienne — contrairement à celle de la rétine — rend la circulation choroïdienne très réactive à la libération d'angiotensine ; réactivité retrouvée par ailleurs lors d'hypertension artérielle maligne réno-vasculaire. Cela induit des vasoconstrictions allant jusqu'à l'occlusion des artérioles précapillaires et l'obstruction de la circulation dans la choriocapillaire. Les lésions observées au fond d'œil sont la conséquence de la nécrose ischémique multifocale de l'épithélium pigmentaire (Hayreh *et al.*, 1986) (fig. 19-12).

Maladie de Vogt-Koyanagi-Harada

Bien que l'hypoperfusion choroïdienne ne figure pas au premier plan des critères de diagnostic de la maladie de Harada, elle est néanmoins mentionnée comme une aide au diagnostic lorsque l'aspect du fond d'œil est insuffisamment évocateur (Read *et al.*, 2001).

L'existence d'un retard de perfusion choroïdien est très commune au début de la survenue des décollements choroïdiens exsudatifs du pôle postérieur. C'est l'une des principales caractéristiques de la maladie à son stade aigu (Touitou *et al.*, 2005 ; Fardeau *et al.*, 2007). En angiographie à la fluorescéine, on observe un remplissage ralenti en mosaïque de la choriocapillaire du pôle postérieur. Plusieurs minutes plus tard dans la séquence angiographique, de multiples petits points de diffusion apparaissent, jusqu'à remplir très tardivement les bulles de soulèvement rétinien ainsi que les kystes intrarétiniens. L'angiographie au vert d'indocyanine montre également le retard circulatoire sur les gros vaisseaux choroïdiens et, parfois, des phénomènes de diffusion (Oshima *et al.*, 1996 ; Bouchenaki et Herbort, 2001 ; Mawatari *et al.*, 2006). Ces anomalies circulatoires choroïdiennes témoignent de la vascularite choroïdienne associée à l'inflammation choroïdienne aiguë (Okada *et al.*, 1998). On n'a cependant pas déterminé quelle était la part respective de l'inflammation et de l'ischémie liée à la vascularite dans la pathogénie des décollements rétinien exsudatifs de la maladie de Harada.

Autres causes d'ischémie choroïdienne multifocale

Après l'hypertension artérielle de la grossesse et l'hypertension artérielle maligne, les affections rénales, elles aussi responsables d'une hypertension artérielle, sont les causes les plus fréquentes (Buchanan et Ellis, 1964 ; Lapco *et al.*, 1965 ; Sharpstone et Lee, 1966 ; Klien, 1968 ; Paris et Macoul, 1969). On retrouve des glomérulonéphrites, des insuffisances rénales sévères et des cas décrits de syndrome de Goodpasture (Jampol *et al.*, 1975b). Comme dans les cas précédents, le fond d'œil peut se normaliser après traitement de l'affection rénale (dialyse, corticothérapie...).

Les autres causes responsables de l'ischémie choroïdienne sont beaucoup plus rares et font l'objet de publications anecdotiques (tableau 19-1).

Parmi ces dernières, on retrouve des cas de lupus érythémateux disséminé (Kinyoun et Kalina, 1986), de syndrome des antiphospholipides (Ang *et al.*, 2000), de coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) (Kinyoun et Kalina, 1986 ; Martin, 1978), de maladie de Moschowitz (Percival, 1970 ; Coscas *et al.*, 1981 ; Lambert *et al.*, 1985 ; Slusher *et al.*, 1990), des cas de sclérodermie systémique et de périartérite noueuse (Stefani *et al.*, 1978), un cas de syndrome de Gougerot-Sjögren (Rapoport *et al.*, 1998), ou encore de drépanocytose (Dizon *et al.*, 1979). On note également des cas exceptionnels de syndrome d'hyperéosinophilie ou de syndrome de Churg et Strauss (développement de NOIA associé à une ischémie choroïdienne) (Kattah *et al.*, 1994 ; Vitali *et al.*, 1996), des infiltrations tumorales (Kinyoun *et al.*, 1987) et un cas de maladie de CADASIL¹ (Robinson *et al.*, 2001).

1. CADASIL, *Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy*.

CONCLUSION

L'ischémie choroïdienne peut prendre deux aspects différents :

- l'ischémie choroïdienne sectorielle ;
- l'ischémie choroïdienne multifocale.

L'ischémie choroïdienne sectorielle, par arrêt ou ralentissement circulatoire dans les artères ciliaires postérieures, entraîne une cicatrice atrophique de l'épithélium pigmentaire, toujours moins étendue que le territoire initial de l'hypoperfusion ; c'est la manifestation typique du syndrome triangulaire. Cette ischémie choroïdienne sec-

torielle n'est souvent qu'une découverte de l'angiographie. Associée à une neuropathie ischémique antérieure aiguë, elle évoque fortement la maladie de Horton.

L'ischémie choroïdienne multifocale, par obstruction des capillaires choroïdiens ou des artéoles précapillaires, entraîne un décollement rétinien exsudatif du pôle postérieur et des taches jaunes rétinienne profondes, dont les cicatrices se traduisent par des taches d'Elschnig. L'étiologie la plus typique est la toxémie gravidique, mais de nombreuses autres causes ont été rapportées sur des cas isolés ou de petites séries de cas.

À RETENIR

- ✓ L'ischémie choroïdienne aiguë peut être sectorielle ou multifocale. Ses manifestations cliniques sont rares, les causes nombreuses mais, pour la plupart d'entre elles, peu fréquentes.
- ✓ L'ischémie choroïdienne sectorielle est due à une hypoperfusion ou à une occlusion des artères ciliaires postérieures.
- ✓ L'ischémie choroïdienne sectorielle n'est souvent qu'une découverte de l'angiographie. À la phase aiguë, elle montre une hypofluorescence profonde et homogène de la choroïde et/ou un remplissage de la choriocapillaire en mosaïque. Le fond d'œil reste le plus souvent normal à la phase aiguë et, plus tardivement, apparaissent des cicatrices chorioretiniennes avec des migrations pigmentaires en secteur (syndrome triangulaire).
- ✓ La maladie de Horton est la cause la plus fréquente de l'ischémie choroïdienne sectorielle et doit toujours être évoquée, surtout si l'ischémie choroïdienne est associée à une NOIA ou à une OACR. Une ischémie choroïdienne associée à une OACR doit aussi faire évoquer une sténose sévère de la carotide ou une occlusion de l'artère ophtalmique d'étiologie non artéritique.
- ✓ L'ischémie choroïdienne multifocale correspond à des obstructions multiples de la choriocapillaire ou des artéoles ou veinules pré- et post-capillaires. Elle prédomine au niveau de la macula et de la région péripapillaire.
- ✓ L'ischémie choroïdienne multifocale se manifeste cliniquement par des décollements rétinien exsudatifs, suivis de l'apparition de taches d'Elschnig. L'angiographie à la fluorescéine met en évidence un remplissage ralenti de la choroïde, lobulé en mosaïque, sans systématisation en secteur.
- ✓ Les causes principales de l'ischémie choroïdienne aiguë multifocale sont la toxémie gravidique, l'hypertension artérielle maligne, la maladie de Vogt-Koyanagi-Harada et certaines affections rénales.

BIBLIOGRAPHIE

- Abuel-Asrar A.M., Naddaf H.O. et Mitwali A. (1995). Choroidopathy in a case of systemic lupus erythematosus. *Lupus*, 4 : 496-497.
- Allison M.C. et Gallagher P.J. (1984). Temporal artery biopsy and corticosteroid treatment. *Ann Rheum Dis*, 43 : 416-417.
- Allsop C.J. et Gallagher P.J. (1981). Temporal artery biopsy in giant-cell arteritis. A reappraisal. *Am J Surg Pathol*, 5 : 317-323.
- Amalric P., Biau C. et Cenac P. (1963). Les altérations choroïdiennes de forme triangulaire. *Bull et Mem Soc Ophthalmol Fr*, 82 : 449-457.
- Amalric P. (1971). Acute choroidal ischaemia. *Trans Ophthalmol Soc UK*, 91 : 305-322.
- Ang L.P., Yap E.Y. et Fam H.B. (2000). Bilateral choroidal infarction in a patient with antiphospholipid syndrome : a case report. *Clin Experiment Ophthalmol*, 28 : 326-328.
- Benitez del Castillo J.M., Castillo A., Fernandez-Cruz A. et al. (1994). Persistent choroidopathy in systemic lupus erythematosus. *Doc Ophthalmol*, 88 : 175-178.
- Binaghi M., Kamoun M.M. et Coscas K.G. (1984). Apport de l'angiographie dans le diagnostic de la périartérite noueuse. *J Fr Ophthalmol*, 7 : 19-30.
- Bouchenaki N. et Herbort C.P. (2001). The contribution of indocyanine green angiography to the appraisal and management of Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Ophthalmology*, 108 : 54-64.
- Brown G.C., Magargal L.E. et Sergott R. (1986). Acute obstruction of the retinal and choroidal circulations. *Ophthalmology*, 93 : 1373-1382.
- Brown G.C. et Magargal L.E. (1988). The ocular ischemic syndrome. Clinical, fluorescein angiographic and carotid angiographic features. *Int Ophthalmol*, 11 : 239-251.
- Buchanan W.S. et Ellis P.P. (1964). Retinal separation in chronic glomerulonephritis. Report of a patient cured by bilateral nephrectomies and subsequent successful kidney transplant. *Arch Ophthalmol*, 71 : 182-186.
- Chaine G., Attali P., Gaudric A. et al. (1986). Ocular fluorophotometric and angiographic findings in toxemia of pregnancy. *Arch Ophthalmol*, 104 : 1632-1635.
- Chan W.M., Li E.K., Chan A.Y. et al. (2003). Bilateral retinal detachment in a young woman. *Lancet*, 361 : 2044.
- Chatel M.-A., Catier A., Roussel-Laudrin S. et al. (2006). Une ischémie choroïdienne aiguë. *Rev Med Interne*, 27 : 68-69.
- Chen K.J., Chen S.N., Kao L.Y. et al. (2001). Ocular ischemic syndrome. *Chang Gung Med J*, 24 : 483-491.
- Cogan D.G. (1975). Ocular involvement in disseminated intravascular coagulopathy. *Arch Ophthalmol*, 93 : 1-8.
- Cohen S. et Gardner F. (2006). Bilateral choroidal ischemia in giant cell arteritis. *Arch Ophthalmol*, 124 : 922.
- Collier R.H. (1967). Experimental embolic ischemia of the choroid. *Arch Ophthalmol*, 77 : 683-692.
- Coscas G., Gaudric A., Dhermy P. et al. (1981). Obstruction choriocapillaire au cours de la maladie de Moschowitz (à propos de 2 cas : analyse angiographique et anatomopathologique). *J Fr Ophthalmol*, 4 : 101-111.
- De Venecia G., Wallow I., Houser D. et al. (1980). The eye in accelerated hypertension. I. Elschnig's spots in nonhuman primates. *Arch Ophthalmol*, 98 : 913-918.
- De Venecia G. et Jampol L.M. (1984). The eye in accelerated hypertension. II. Localized serous detachments of the retina in patients. *Arch Ophthalmol*, 102 : 68-73.
- Dizon R.V., Jampol L.M., Goldberg M.F. et al. (1979). Choroidal occlusive disease in sickle cell hemoglobinopathies. *Surv Ophthalmol*, 23 : 297-306.
- Ellis M.E. et Ralston S. (1983). The ESR in the diagnosis and management of the polymyalgia rheumatica/giant cell arteritis syndrome. *Ann Rheum Dis*, 42 : 168-170.
- Elschnig A. (1904). Die diagnostische und prognostische Bedeutung der Netzhauterkrankungen bei Nephritis. *Wein Med Wochenschr*, 54 : 446-450.
- Fardeau C., Tran T.H., Gharbi B. et al. (2007). Retinal fluorescein and indocyanine green angiography and optical coherence tomography in successive stages of Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Int Ophthalmol*, 27 : 163-172.
- Farkas T. G., Sylvester V. et Archer D. (1972). The choroidopathy of progressive systemic sclerosis (scleroderma). *Am J Ophthalmol*, 74 : 875-886.
- Fastenber D.M., Fetkenhour C.L., Choromokos E. et al. (1980). Choroidal vascular changes in toxemia of pregnancy. *Am J Ophthalmol*, 89 : 362-368.
- Foulds W.S., Lee W.R. et Taylor W.O. (1971). Clinical and pathological aspects of choroidal ischaemia. *Trans Ophthalmol Soc U K*, 91 : 323-341.
- Friedman E., Smith T.R., Kuwabara T. et al. (1964). Choroidal vascular patterns in hypertension. *Arch Ophthalmol*, 71 : 842-850.
- Fu A.D., McDonald H.R., Elliott D. et al. (2002). Complications of general anesthesia using nitrous oxide in eyes with preexisting gas bubbles. *Retina*, 22 : 569-574.

- Gass J.D. (1961). Ocular manifestations of acute mucormycosis. *Arch Ophthalmol*, 65 : 226-237.
- Gass J.D. et Parrish R. (1982). Outer retinal ischemic infarction – A newly recognized complication of cataract extraction and closed vitrectomy. Part 1. A case report. *Ophthalmology*, 89 : 1467-1471.
- Gaudric A. (1981). Les occlusions vasculaires choroïdiennes aiguës. In : *La vascularisation choroïdienne*. Rapport annuel des Sociétés d'Ophtalmologie de France.
- Gaudric A., Binaghi M. et Coscas G. (1981a). Occlusion choriocapillaire aiguë et taches d'Elshchnig au cours d'une toxémie gravidique. *J Fr Ophtalmol*, 4 : 223-229.
- Gaudric A., Le Hoang P. et Coscas G. (1981b). Syndrome triangulaire : aspect clinique et angiographique à la phase aiguë. *Bull Soc Ophtalmol Fr*, 81 : 1145-1151.
- Gaudric A., Chauvenet C., Debbasch S. et al. (1982a). Décollements rétinéens exsudatifs et ischémie choroïdienne. *Bull Mem Soc Fr Ophtalmol*, 94 : 97-101.
- Gaudric A., Coscas G. et Bird A.C. (1982b). Choroidal ischemia. *Am J Ophthalmol*, 94 : 489-498.
- Gaudric A., Sterkers M. et Coscas G. (1987). Retinal detachment after choroidal ischemia. *Am J Ophthalmol*, 104 : 364-372.
- Ghanchi F.D. et Dutton G.N. (1997). Current concepts in giant cell (temporal) arteritis. *Surv Ophthalmol*, 42 : 99-123.
- Gharbiya M., Bozzoni-Pantaleoni F., Augello F. et al. (2002). Indocyanine green angiographic findings in systemic lupus erythematosus choroidopathy. *Am J Ophthalmol*, 134 : 286-290.
- Gharbiya M., Pecci G., Baglio V. et al. (2006). Indocyanine green angiographic findings for patients with systemic lupus erythematosus nephropathy. *Retina*, 26 : 159-164.
- Gitter K.A., Houser B.P., Sarin L.K. et al. (1968). Toxemia of pregnancy. An angiographic interpretation of fundus changes. *Arch Ophthalmol*, 80 : 449-454.
- Goldbaum M.H., Galinos S.O., Apple D. et al. (1976). Acute choroidal ischemia as a complication of photocoagulation. *Arch Ophthalmol*, 94 : 1025-1035.
- Gonzalez-Gay M.A., Garcia-Porrúa C., Llorca J. et al. (2000). Visual manifestations of giant cell arteritis. Trends and clinical spectrum in 161 patients. *Medicine (Baltimore)*, 79 : 283-292.
- Grabowski W.M., Decker W.L. et Annesley W.H. Jr (1984). Complications of krypton red laser photocoagulation to subretinal neovascular membranes. *Ophthalmology*, 91 : 1587-1591.
- Hannouche D., Korobelnik J.F., Cochereau I. et al. (1995). Systemic lupus erythematosus with choroidopathy and serous retinal detachment. *Int Ophthalmol*, 19 : 125-127.
- Harissi-Dagher M., Sebag M., Dagher J.H. et al. (2004). Chorioretinal atrophy in a patient with moyamoya disease. Case report. *J Neurosurg*, 101 : 843-845.
- Hayreh S.S. et Baines J.A. (1972a). Occlusion of the posterior ciliary artery. I. Effects on choroidal circulation. *Br J Ophthalmol*, 56 : 719-735.
- Hayreh S.S. et Baines J.A. (1972b). Occlusion of the posterior ciliary artery. II. Chorio-retinal lesions. *Br J Ophthalmol*, 56 : 736-753.
- Hayreh S.S. (1982). Choroidal ischemia after extra-capsular cataract extraction by phacoemulsification. *Retina*, 2 : 191-193.
- Hayreh S.S., Servais G.E. et Viridi P.S. (1986). Fundus lesions in malignant hypertension. VI. Hypertensive choroidopathy. *Ophthalmology*, 93 : 1383-1400.
- Hayreh S.S. (1990). Anterior ischaemic optic neuropathy. Differentiation of arteritic from non-arteritic type and its management. *Eye*, 4 (Pt 1) : 25-41.
- Hayreh S.S., Podhajsky P.A., Raman R. et al. (1997). Giant cell arteritis : validity and reliability of various diagnostic criteria. *Am J Ophthalmol*, 123 : 285-296.
- Hayreh S.S., Podhajsky P.A. et Zimmerman B. (1998). Occult giant cell arteritis : ocular manifestations. *Am J Ophthalmol*, 125 : 521-526.
- Hesse R.J. et Slagle D.F., 2nd (1982). Scleroderma choroidopathy : report of an unusual case. *Ann Ophthalmol*, 14 : 524-525.
- Hsiao C.H. et Yang B.J. (1998). Choroidopathy in a patient with suspected systemic lupus erythematosus. *Retina*, 18 : 180-182.
- Iida T., Spaide R.F. et Kantor J. (2002). Retinal and choroidal arterial occlusion in Wegener's granulomatosis. *Am J Ophthalmol*, 133 : 151-152.
- Isola V., Pece A. et Brancato R. (2004). Circulatory changes in the choroidal vasculature after verteporfin-based photodynamic therapy for choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. *Retina*, 24 : 618-620.
- Isola V., Pece A. et Parodi M.B. (2006). Choroidal ischemia after photodynamic therapy with verteporfin for choroidal neovascularization. *Am J Ophthalmol*, 142 : 680-683.
- Jabs D.A., Hanneken A.M., Schachat A.P. et al. (1988). Choroidopathy in systemic lupus erythematosus. *Arch Ophthalmol*, 106 : 230-234.
- Jaffe G. et Schatz H. (1987). Ocular manifestations of preeclampsia. *Am J Ophthalmol*, 103 : 309-315.
- Jampol L.M., Goldbaum M., Rosenberg M. et al. (1975a). Ischemia of ciliary arterial circulation from ocular compression. *Arch Ophthalmol*, 93 : 1311-1317.
- Jampol L.M., Lahov M., Albert D.M. et al. (1975b). Ocular clinical findings and basement membrane changes in Goodpasture's syndrome. *Am J Ophthalmol*, 79 : 452-463.
- Kattah J.C., Chrousos G.A., Katz P.A. et al. (1994). Anterior ischemic optic neuropathy in Churg-Strauss syndrome. *Neurology*, 44 : 2200-2202.
- Kinyoun J.L. et Kalina R.E. (1986). Visual loss from choroidal ischemia. *Am J Ophthalmol*, 101 : 650-656.
- Kinyoun J.L., Kalina R.E. et Klein M.L. (1987). Choroidal involvement in systemic necrotizing vasculitis. *Arch Ophthalmol*, 105 : 939-942.
- Klais C.M., Ober M.D., Freund K.B. et al. (2005). Choroidal infarction following photodynamic therapy with verteporfin. *Arch Ophthalmol*, 123 : 1149-1153.
- Klien B.A. (1968). Ischemic infarcts of the choroid (Elshchnig spots). A cause of retinal separation in hypertensive disease with renal insufficiency. A clinical and histopathologic study. *Am J Ophthalmol*, 66 : 1069-1074.
- Lambert S.R., High K.A., Cotlier E. et al. (1985). Serous retinal detachments in thrombotic thrombocytopenic purpura. *Arch Ophthalmol*, 103 : 1172-1174.
- Lapco L., Weller J.M. et Greene J.A. Jr (1965). Spontaneously reversible retinal detachment occurring during renal insufficiency. *Ann Intern Med*, 63 : 760-766.
- Lavina A.M., Agarwal A., Hunyor A. et al. (2002). Lupus choroidopathy and choroidal effusions. *Retina*, 22 : 643-647.
- Mack H.G., O'Day J. et Currie J.N. (1991). Delayed choroidal perfusion in giant cell arteritis. *J Clin Neuroophthalmol*, 11 : 221-227.
- Mames R.N., Friedman S.M. et Brown G.C. (1992). Distribution of the posterior ciliary arteries revealed after vascular occlusions. A case report. *Retina*, 12 : 367-369.
- Martin V.A. (1978). Disseminated intravascular coagulopathy. *Trans Ophthalmol Soc UK*, 98 : 506-507.
- Mawatari Y., Hirata A., Fukushima M. et al. (2006). Choroidal dye filling velocity in patients with Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 244 : 1056-1059.
- McFadzean R.M., Graham D.I., Lee W.R. et al. (1989). Ocular blood flow in unilateral carotid stenosis and hypotension. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 30 : 487-490.
- Morse P.H. (1968). Elshchnig's spots and hypertensive choroidopathy. *Am J Ophthalmol*, 66 : 844-852.
- Nag T.C. et Wadhwa S. (2005). Histopathological changes in the eyes in systemic lupus erythematosus : an electron microscope and immunohistochemical study. *Histol Histopathol*, 20 : 373-382.
- Newman N.M., Hoyt W.F. et Spencer W.H. (1974). Macula-sparing monocular blackouts. Clinical and pathologic investigations of intermittent choroidal vascular insufficiency in a case of periarteritis nodosa. *Arch Ophthalmol*, 91 : 367-370.
- Okada A.A., Mizusawa T., Sakai J. et al. (1998). Videofunduscopy and videoangiography using the scanning laser ophthalmoscope in Vogt-Koyanagi-Harada syndrome. *Br J Ophthalmol*, 82 : 1175-1181.
- Oshima Y., Harino S., Hara Y. et al. (1996). Indocyanine green angiographic findings in Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Am J Ophthalmol*, 122 : 58-66.
- Parikh M., Miller N.R., Lee A.G. et al. (2006). Prevalence of a normal C-reactive protein with an elevated erythrocyte sedimentation rate in biopsy-proven giant cell arteritis. *Ophthalmology*, 113 : 1842-1845.
- Paris G.L. et Macoull K.L. (1969). Reversible bullous retinal detachment in chronic renal disease. *Am J Ophthalmol*, 67 : 249-251.
- Percival S.P. (1970). The eye and Moschowitz's disease (thrombotic thrombocytopenic purpura). *Trans Ophthalmol Soc UK*, 90 : 375-382.
- Quillen D.A., Cantore W.A., Schwartz S.R. et al. (1993). Choroidal nonperfusion in giant cell arteritis. *Am J Ophthalmol*, 116 : 171-175.
- Rapport P., Merle H. et Smadja D. (1998). Ischemic choroidopathy in primary Sjogren's syndrome. *Acta Ophthalmol Scand*, 76 : 627-628.
- Raymond L.A., Sacks J.G., Choromokos E. et al. (1980). Short posterior ciliary artery insufficiency with hyperthermia (Uthoff's symptom). *Am J Ophthalmol*, 90 : 619-623.
- Read R.W., Holland G.N., Rao N.A. et al. (2001). Revised diagnostic criteria for Vogt-Koyanagi-Harada disease : report of an international committee on nomenclature. *Am J Ophthalmol*, 131 : 647-652.
- Robinson W., Galetta S.L., McCluskey L. et al. (2001). Retinal findings in cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL). *Surv Ophthalmol*, 45 : 445-448.
- Rodriguez A., Rodriguez F.J. et Betancourt F. (1994). Presumed occlusion of posterior ciliary arteries following central retinal vein decompression surgery. *Arch Ophthalmol*, 112 : 54-56.
- Saito Y. et Tano Y. (1998). Retinal pigment epithelial lesions associated with choroidal ischemia in preeclampsia. *Retina*, 18 : 103-108.
- Schmidt-Erfurth U.M., Kusserow C., Barbazetto I.A. et al. (2002). Benefits and complications of photodynamic therapy of papillary capillary hemangiomas. *Ophthalmology*, 109 : 1256-1266.
- Sharpstone P. et Lee H.A. (1966). Retinal detachment with spontaneous regression in renal failure. *Br Med J*, 2 : 92-93.
- Siatkowski R.M., Gass J.D., Glaser J.S. et al. (1993). Fluorescein angiography in the diagnosis of giant cell arteritis. *Am J Ophthalmol*, 115 : 57-63.
- Slavin M.L. et Barondes M.J. (1994). Visual loss caused by choroidal ischemia preceding anterior ischemic optic neuropathy in giant cell arteritis. *Am J Ophthalmol*, 117 : 81-86.
- Slusher M.M., Pugh H.P. et Hackel R.P. (1990). Bilateral serous retinal detachment in thrombotic thrombocytopenic purpura. *Arch Ophthalmol*, 108 : 744-745.
- Snyers B., Lambert M. et Hardy J.P. (1990). Retinal and choroidal vaso-occlusive disease in systemic lupus erythematosus associated with antiphospholipid antibodies. *Retina*, 10 : 255-260.

- Spolaore R., Gaudric A., Coscas G. *et al.* (1984). Acute sectorial choroidal ischemia. *Am J Ophthalmol*, 98 : 707-716.
- Stefani F.H., Brandt F. et Pielsticker K. (1978). Periarteritis nodosa and thrombotic thrombocytopenic purpura with serous retinal detachment in siblings. *Br J Ophthalmol*, 62 : 402-407.
- Stern W.H. et Ernest J.T. (1974). Microsphere occlusion of the choriocapillaris in rhesus monkeys. *Am J Ophthalmol*, 78 : 438-448.
- Touitou V., Escande C., Bodaghi B. *et al.* (2005). Prise en charge diagnostique et thérapeutique du syndrome de Vogt-Koyanagi-Harada. *J Fr Ophthalmol*, 28 : 9-16.
- Utsugi N., Takahashi K. et Kishi S. (2004). Choroidal vascular occlusion in internal carotid artery obstruction. *Retina*, 24 : 915-919.
- Valmaggia C., Speiser P., Bischoff P. *et al.* (1999). Indocyanine green versus fluorescein angiography in the differential diagnosis of arteritic and nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. *Retina*, 19 : 131-134.
- Varma D. et O'Neill D. (2004). Quantification of the role of temporal artery biopsy in diagnosing clinically suspected giant cell arteritis. *Eye*, 18 : 384-388.
- Vitali C., Genovesi-Ebert F., Romani A. *et al.* (1996). Ophthalmological and neuro-ophthalmological involvement in Churg-Strauss syndrome : a case report. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 234 : 404-408.

Page blanche

PATHOLOGIE VASCULAIRE DU NERF OPTIQUE

FACTEURS VASCULAIRES ET GLAUCOME

I. O. Haefliger

CONCEPT DE DYSRÉGULATION VASCULAIRE DANS LA NEUROPATHIE OPTIQUE GLAUCOMATEUSE

Le glaucome : une pathologie du segment postérieur de l'œil

Lorsque l'on consulte un ouvrage d'ophtalmologie, on peut être frappé par le fait qu'il existe plusieurs classifications du glaucome, alors que, par définition, l'atteinte glaucomeuse irréversible commune aux différentes formes cliniques de cette affection se caractérise par une excavation de la papille et/ou une distribution particulière des déficits du champ visuel. La physiopathogénie de la neuropathie glaucomeuse a été largement étudiée par des expérimentations fondamentales et cliniques tout comme par de nombreux travaux cliniques. Par conséquent, elle a été le sujet des diverses publications, parmi lesquelles nous n'en citerons que quelques-unes (Haefliger et Hitchings, 1990 ; Shields, 1992 ; Flammer, 1996 ; Haefliger, 1996, 1997 ; Haefliger et Flammer, 1997 ; Flammer *et al.*, 1999, 2002 ; Flammer et Mozaffarieh, 2007 ; Grieshaber *et al.*, 2007).

La répartition topographique des déficits campimétriques observée chez tous les patients ayant un glaucome montre, de manière indiscutable, que ces déficits sont le reflet d'une neuropathie optique. Tout d'abord, il est évident que l'origine des déficits ne peut être que préchiasmatique. En effet, d'une part, les scotomes de l'aire de Bjerrum — qui sont l'une des caractéristiques du champ visuel de patients glaucomeux — se situent généralement de part et d'autre du méridien vertical ; d'autre part, lorsque les deux yeux sont atteints, ils le sont généralement de façon très asymétrique. Ces deux constatations prouvent que l'origine de la lésion ne peut être que préchiasmatique. Si les lésions glaucomeuses sont clairement préchiasmatiques, il est en revanche peu probable que leur origine se situe au sein de la rétine. Si tel était le cas, il serait difficile d'expliquer comment, d'un point de vue morphologique, une lésion rétinienne entraîne des déficits campimétriques de type « nasal step ». Pour pouvoir expliquer ce type de déficits campimétriques, il faudrait imaginer une pathologie rétinienne se situant à cheval sur le raphé horizontal de la rétine et dont le contour géographique serait systématiquement asymétrique par rapport à ce dernier. Autrement dit, si l'origine des lésions entraînant ces déficits campimétriques glaucomeux n'est pas rétinienne mais en

étant préchiasmatique, cette origine ne peut logiquement que se situer au sein du nerf optique ; c'est donc pour cette raison que l'on tend à considérer le glaucome comme étant le reflet d'une neuropathie optique.

Peut-on être encore plus précis quant à l'origine de la lésion glaucomeuse au sein du nerf optique ? Si, en examinant le fond de l'œil, on regarde la papille d'un patient glaucomeux, c'est généralement l'aspect excavé de la tête du nerf optique qui différencie une neuropathie optique d'origine glaucomeuse d'une neuropathie optique d'origine non glaucomeuse. Cet aspect excavé particulier ne se retrouve pas, par exemple, après une névrite optique dans le cadre d'une sclérose en plaques, où il existe également, comme dans le glaucome, une perte des cellules ganglionnaires rétiniennes et de leur axone. L'aspect excavé du nerf optique que l'on retrouve dans la neuropathie optique glaucomeuse reflète en fait un remaniement morphologique tissulaire au sein de la tête du nerf optique.

En d'autres termes, la simple observation clinique montre que les déficits observés dans le glaucome sont en partie le reflet d'une neuropathie optique qui, de manière caractéristique, est associée à un remaniement morphologique de la tête du nerf optique. C'est pour cette raison que le glaucome est de plus en plus souvent considéré comme avant tout une affection du pôle postérieur de l'œil.

La pression intraoculaire : une problématique du segment antérieur

Même si le glaucome peut être considéré comme une affection du segment postérieur, il est indéniable que la pression intraoculaire (PIO) joue un rôle essentiel dans l'apparition et la progression de cette affection. Le rôle joué par la PIO dans la neuropathie optique glaucomeuse peut être illustré par des exemples cliniques particulièrement représentatifs. L'un des exemples les plus frappants est le cas de sujets qui développent un glaucome unilatéral après une augmentation post-traumatique de la PIO dans un seul œil (le glaucome secondaire post-traumatique, par exemple). Chez ces patients, au cours du temps, l'atteinte glaucomeuse ne se manifeste que dans l'œil où la PIO est augmentée ; l'autre œil, qui n'a pas subi de traumatisme et dont la PIO n'a pas été affectée, ne développe habituellement pas de lésions glaucomeuses. De manière démonstrative, on peut enrayer la progression des lésions en diminuant la PIO jusqu'aux valeurs normales. Ce qui prouve que, dans cet exemple, c'est avant tout l'augmentation de la PIO qui est responsable des lésions glaucomeuses plutôt que le traumatisme lui-même.

Pendant longtemps, sur la base de ce type d'observations, par interpolation, on a parfois même considéré qu'une PIO élevée

pouvait quasiment être synonyme de glaucome. Comme la régulation de la PIO se fait essentiellement au niveau du segment antérieur de l'œil, on a eu tendance à considérer le glaucome comme une affection du segment antérieur. Ceci explique également pourquoi la plupart des classifications du glaucome sont encore fondées sur le mécanisme par lequel la PIO est élevée (glaucome à angle ouvert ou glaucome à angle fermé, par exemple), alors même que cette manière de définir le glaucome ne correspond en fait qu'à préciser quel est le mécanisme qui provoque une augmentation de la PIO. D'un point de vue pratique, ces « classifications du glaucome » sont très utiles en clinique car elles facilitent la compréhension du mécanisme qui conduit à une élévation de la PIO et donc permettent la mise en place du traitement le plus approprié pour réduire les valeurs de cette pression.

Si notre compréhension du glaucome a été influencée par l'observation de cas cliniques similaires à celui décrit précédemment, il existe d'autres observations cliniques, tout aussi fréquentes, qui suggèrent que, à part la PIO, d'autres facteurs jouent un rôle dans la pathogénie de la neuropathie glaucomeuse.

FACTEURS DE RISQUE ASSOCIÉS : CAUSALS ET TRAITABLES

En effet, lorsque par exemple on suit pendant plusieurs années des patients ayant des valeurs de PIO apparemment quasi similaires — par exemple, environ 24 mmHg —, il n'est pas rare d'observer que certains sujets vont développer des lésions glaucomeuses beaucoup plus rapidement que d'autres. En d'autres termes, pour des valeurs de pression apparemment identiques, certains sujets semblent être plus enclins que d'autres à développer une neuropathie optique glaucomeuse. Cette simple observation clinique indique que la PIO ne peut pas être le seul facteur responsable du développement de cette neuropathie. Il apparaît donc logique de conclure que, à part la PIO, il doit probablement exister d'autres facteurs de risque impliqués dans le développement des lésions observées dans le glaucome. Ces différents facteurs de risque font qu'un patient sera plus ou moins sensible à la PIO. Lorsque l'effet de ces facteurs prédominera, les lésions de la neuropathie glaucomeuse apparaîtront alors même que les valeurs de la PIO seraient celles que l'on trouve dans une population de sujets normaux (le glaucome à pression normale). Lorsque l'effet de ces facteurs sera peu marqué, certains sujets ne développeront apparemment pas de lésions glaucomeuses bien que la valeur de leur PIO soit élevée (l'hypertension oculaire).

Quelle pourrait être la nature de ces facteurs de risque ? Dans la plupart des ouvrages sur le glaucome, on peut trouver une liste de facteurs de risque associés de manière significativement plus élevée parmi les patients ayant un glaucome que ceux qui sont exempts de glaucome. Outre la PIO, citée précédemment, on peut trouver mentionnés comme facteurs de risque associés de manière significativement élevée avec le glaucome, l'âge, une anamnèse familiale positive pour le glaucome, une tendance à l'hypotension artérielle systémique, une tendance aux phénomènes de vasospasme des extrémités, une myopie, etc. Pour qu'un facteur de risque ait un intérêt clinique quelconque, il faut qu'il satisfasse deux critères majeurs. Il faut que ce facteur soit d'une part causal et d'autre part traitable (tableau 20-I). Dans le cas du glaucome, un facteur de risque causal serait un facteur dont la présence induirait ou péjorerait des lésions glaucomeuses et dont l'éviction entraînerait une stabilisation de la progression de ces dernières. Un facteur de risque traitable serait un facteur pour lequel il est actuellement possible d'offrir un traitement efficace.

Dans l'exemple du glaucome secondaire post-traumatique mentionné précédemment, l'on voit bien que la PIO satisfait tout à fait le critère de facteur de risque causal. En effet, dans ce type de glaucome, la présence d'une PIO élevée dans un œil est associée au développement de lésions glaucomeuses, dont la progression peut être arrêtée si l'on ramène la PIO à des valeurs normales. D'autre part, la PIO satisfait également le critère d'un facteur de risque traitable puisque, depuis plus de cent ans, de gros efforts ont été entrepris pour développer soit des substances pharmacologiques soit des traitements chirurgicaux ou au laser pour diminuer la PIO et qu'il existe par conséquent de nombreuses possibilités pour traiter, c'est-à-dire diminuer, la PIO.

Mis à part la PIO, parmi les autres facteurs de risque associés à la neuropathie optique glaucomeuse qui ont été cités — âge, anamnèse familiale positive, hypotension artérielle systémique, vasospasme périphérique, myopie —, certains ont un intérêt clinique relatif puisqu'ils ne sont pas potentiellement traitables. C'est par exemple le cas pour les facteurs de risque âge ou anamnèse familiale positive.

Les facteurs vasculaires : potentiellement traitables et causals

En revanche, les facteurs de risque vasculaires associés de façon statistiquement significative au glaucome — hypotension artérielle systémique, vasospasme périphérique — sont des facteurs qui pourraient avoir un certain intérêt clinique en tout premier lieu parce

Tableau 20-I
Facteurs de risque traitables et/ou causals associés au glaucome.

| Facteurs de risque | Traitable | Causal |
|-------------------------------|-----------|--------|
| Âge | Non | ? |
| Origine ethnique | Non | ? |
| Anamnèse familiale | Non | ? |
| Pression intraoculaire élevée | Oui | Oui |
| Hypotension systémique | Oui | ? |
| Dysrégulation circulatoire | Oui | ? |

qu'ils sont potentiellement traitables. En effet, le système cardiovasculaire est un organe vital et, par conséquent, des efforts gigantesques ont été faits au cours des cent cinquante dernières années pour trouver et développer des traitements, en particulier des substances pharmacologiques, capables de moduler la fonction de ce système. Les traitements développés pour moduler la fonction du système cardiovasculaire pourraient aussi être potentiellement utilisés pour moduler les facteurs de risques associés au glaucome comme l'hypotension artérielle systémique et/ou le vasospasme.

La question est en plus de savoir si les facteurs vasculaires ne sont pas seulement traitables mais également causals. Comme c'est presque toujours le cas dans le cadre de la neuropathie optique glaucomateuse, toute hypothèse visant à établir un phénomène de causalité est difficile à démontrer. En effet, la neuropathie optique glaucomateuse est une affection lente dont la progression varie d'un patient à l'autre. Toute étude visant à établir un lien de causalité entre un facteur donné et la progression de cette neuropathie optique nécessite la mise en place d'études cliniques sur plusieurs années incluant un nombre élevé de patients. En outre, il n'existe pas de bon modèle animal présentant spontanément une neuropathie optique glaucomateuse qui serait associée à des troubles circulatoires. La démonstration de la causalité des facteurs vasculaires par rapport au glaucome est donc difficile.

Théoriquement, une relation de cause à effet entre les facteurs de risque vasculaires et la neuropathie optique glaucomateuse est une hypothèse qui, d'un point de vue physiologique, non seulement apparaît comme logique mais, en plus, n'est pas en contradiction avec le fait que la PIO soit également un facteur de risque causal pour le glaucome. En effet, dans un tissu perfusé, le flux sanguin est régi par la loi de Poiseuille (fig. 20-1). Cette loi stipule que le débit sanguin à l'intérieur d'un tissu est proportionnel à la pression de perfusion (PP), c'est-à-dire la différence entre la pression artérielle (Pa) et la pression veineuse (Pv), et indirectement proportionnel à la résistance vasculaire (R) :

$$\text{Débit sanguin (Q)} = \frac{\text{Pression artérielle (Pa)} - \text{Perfusion veineuse (Pv)}}{\text{Résistance vasculaire (R)}}$$

L'œil a cela de particulier que la pression veineuse et la PIO sont étroitement liées. En effet, pour que le sang puisse s'écouler hors de l'œil, la pression veineuse doit impérativement être supérieure à la PIO. En remplaçant la pression veineuse par la PIO dans l'équation

de la loi de Poiseuille, il apparaît que le flux sanguin intraoculaire est proportionnel à la différence entre la pression artérielle (Pa) et la PIO, et indirectement proportionnel à la résistance vasculaire. En d'autres termes dans l'œil, le flux sanguin est étroitement modulé par la PIO.

Si la résistance vasculaire n'est pas régulée et reste constante, le débit sanguin oculaire va diminuer lorsque la pression artérielle diminue et/ou lorsque la PIO augmente. En revanche, si la résistance artérielle est régulée et peut diminuer, le débit sanguin oculaire peut être maintenu constant lorsque la pression artérielle diminue et/ou lorsque la PIO augmente.

L'hypothèse qui lie des troubles de la régulation circulatoire oculaire avec la neuropathie glaucomateuse stipule que le débit sanguin de la tête du nerf optique, où une partie des déficits glaucomateux semble prendre leur origine, est mal régulé. Dans le glaucome, une mauvaise régulation de la résistance vasculaire, en particulier au sein de la tête du nerf optique, conduirait à des troubles de la perfusion sanguine lorsque, par exemple, la PIO est trop élevée ou lorsque la pression artérielle est trop basse. Plus que due à une ischémie chronique, la neuropathie optique glaucomateuse pourrait être due à un phénomène d'ischémie et de reperfusion. Ces épisodes d'ischémie/reperfusion entraîneraient la production de radicaux libres toxiques par les mitochondries (très nombreuses dans les axones de la tête du nerf optique), radicaux libres qui déclencheraient alors un processus physiopathologique entraînant la perte des cellules ganglionnaires rétiniennes et les changements morphologiques de la papille caractéristiques de la neuropathie optique glaucomateuse. Le concept d'ischémie/reperfusion permettrait d'expliquer pourquoi à la fois les fluctuations de la PIO et des phénomènes vasculaires d'hypotension artérielle et de vasospasme peuvent tous être des facteurs de risque associés à la neuropathie optique glaucomateuse.

Dysrégulation vasculaire et glaucome : profil clinique

Les patients présentant une dysrégulation vasculaire associée à une neuropathie optique glaucomateuse ont un profil clinique assez caractéristique. Mis à part les troubles vasculaires tels qu'une pression systémique basse ou une tendance à avoir les mains et parfois les pieds froids, ces patients plus fréquemment du sexe féminin tendent à avoir une masse corporelle basse, une sensation diminuée du sentiment de la soif, être méticuleux et à avoir des difficultés à s'endormir. Ces sujets, relativement jeunes, tendent à avoir leurs premiers symptômes vasculaires qui diminuent ou disparaissent après la ménopause. Si un patient souffrant de neuropathie optique glaucomateuse présente le profil clinique décrit ci-dessus, il a été proposé de non seulement traiter très efficacement la PIO mais également d'essayer de corriger les troubles vasculaires. En particulier en prescrivant des traitements antihypotenseurs artériels visant à remplir le compartiment vasculaire, tels qu'un régime salé, des capsules de sel (3 à 6 g par jour), ou de la fludrocortisone (deux fois 0,1 mg par semaine) ou des médicaments ayant des propriétés anti-vasospastiques comme le magnésium (125 mg par jour) ou des inhibiteurs des canaux calciques (nifédipine retard, deux fois 5 mg par jour).

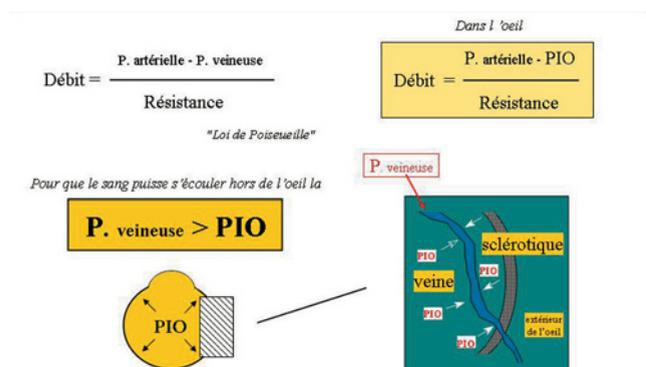


Fig. 20-1 – Schéma illustrant la relation existant entre le flux sanguin intraoculaire et la PIO.

À RETENIR

- ✓ Le concept de l'existence d'une dysrégulation vasculaire s'implique dans la pathogénie de la neuropathie optique glaucomateuse.
- ✓ Cette hypothèse permettrait d'expliquer pourquoi non seulement la PIO mais également certains troubles vasculaires sont des facteurs de risques associés au glaucome.
- ✓ Le fait que les lésions glaucomateuses puissent être associées à plusieurs facteurs de risque causals et traitables ouvre potentiellement de nouvelles perspectives thérapeutiques pour une affection qui reste encore l'une des principales causes de cécité dans le monde.

NEUROPATHIES OPTIQUES ISCHÉMIQUES

E. Mendrinos, C. J. Pourmaras, E. A. Bouzas

Les neuropathies optiques ischémiques sont les neuropathies optiques aiguës les plus fréquentes chez les patients de plus de cinquante ans. En fonction de la partie du nerf affectée, on distingue :

- neuropathies optiques ischémiques antérieures (NOIA) ;
- neuropathies optiques ischémiques postérieures (NOIP).

Du fait de l'ischémie de la partie antérieure (intraoculaire) du nerf optique, un œdème papillaire est souvent présent dans les NOIA alors qu'il est absent dans les NOIP. Les premières sont de loin les plus communes et comptent pour 90 % des cas des neuropathies ischémiques.

Les NOIA peuvent être divisées en :

- neuropathies optiques ischémiques antérieures artéritiques (NOIAA) ;
- neuropathies optiques ischémiques antérieures non artéritiques (NOIANA).

La NOIAA, classiquement liée à l'artérite à cellules géantes, est une urgence ophtalmologique nécessitant un diagnostic précoce et un traitement approprié afin de prévenir une perte visuelle sévère et bilatérale. Une connaissance approfondie de l'anatomie microvasculaire, des variations interindividuelles de l'apport sanguin et des mécanismes d'autorégulation du flux sanguin du nerf optique est nécessaire afin de comprendre la physiopathologie des neuropathies optiques ischémiques.

NEUROPATHIES OPTIQUES ISCHÉMIQUES ANTÉRIEURES

Neuropathies optiques ischémiques antérieures artéritiques

La NOIAA est classiquement liée à l'artérite à cellules géantes, mais elle peut également être associée à d'autres vascularites, telles que la périartérite noueuse (Denis *et al.*, 1984), le lupus systémique érythémateux (Massin *et al.*, 1987), l'artérite de Takayasu (Schmidt *et al.*, 1997), la granulomatose de Wegener (Howe *et al.*, 1995) et la vascularite de Churg-Strauss (Kattah *et al.*, 1994). Étant donné l'urgence ophtalmologique qu'elle représente, l'artérite à cellules géantes est détaillée ici avec une attention particulière portée sur la NOIAA. En effet, c'est la seule maladie systémique pour laquelle la prévention de la cécité repose autant sur la précocité du diagnostic et du traitement.

Épidémiologie

L'artérite à cellules géantes est fréquente chez les Caucasiens, avec une plus haute incidence en Scandinavie et en Europe du Nord (dix-sept à dix-huit cas pour 100 000 personnes de plus de cinquante

ans). L'âge moyen est de soixante-dix ans et l'incidence augmente avec l'âge. Avec une biopsie de l'artère temporale superficielle positive dans une population de plus de cinquante ans, l'incidence de l'artérite à cellules géantes dépend de la zone géographique et varie entre 0,5 et 25,4 pour 100 000 habitants. Elle est rare en dessous de cinquante ans et chez les Noirs et Asiatiques. Les femmes sont deux fois plus souvent atteintes que les hommes (Rahman et Rahman, 2005). La NOIAA est la manifestation clinique oculaire la plus fréquente, responsable de 76 % des cas de baisse visuelle liée à l'artérite à cellules géantes (Hayreh *et al.*, 1998b).

Pathogénèse

L'artérite à cellules géantes est une panartérite systémique des artères élastiques de moyen et de grand calibre, provenant de manière prédominante mais non exclusive de l'arc aortique. L'examen histopathologique démontre une réaction granulomateuse segmentaire avec interruption, fragmentation ou duplication de la lame élastique interne, épaississement de l'intima et hyperplasie de cellules musculaires lisses vasculaires. Le processus inflammatoire est complexe et fait intervenir l'immunité surtout cellulaire (lymphocytes T, plasmocytes, macrophages et cellules géantes multinucléées) (Rahman et Rahman, 2005 ; Carroll *et al.*, 2006). Certains micro-organismes infectieux ont été proposés comme promoteurs probables.

Étant donné la distribution géographique et parfois familiale (Fietta *et al.*, 2002) de l'artérite à cellules géantes, il pourrait y avoir une prédisposition génétique chez certains patients, la majorité d'entre eux exprimant l'allèle HLA DRB1*04 (Weyand et Goronzy, 1995). Les vaisseaux les plus fréquemment atteints sont l'artère temporale superficielle, les artères vertébrales, l'artère ophtalmique et les artères ciliaires postérieures. L'occlusion inflammatoire des artères ciliaires courtes postérieures (ACCP) est responsable d'une ischémie sévère de la tête du nerf optique et de l'apparition de la NOIAA. Cependant, une occlusion complète n'est pas nécessaire ; la NOIAA pourrait survenir lors d'une baisse de la pression de perfusion oculaire dans une artère avec une occlusion partielle (Hayreh, 1974).

Manifestations cliniques

Les manifestations cliniques systémiques de l'artérite à cellules géantes incluent la claudication de la mâchoire, la sensibilité du cuir chevelu, les céphalées souvent temporales et une douleur de la nuque (Rahman et Rahman, 2005 ; Carroll *et al.*, 2006). Une polymyalgie rhumatoïde lui est souvent associée. Les patients se plaignent alors de douleurs musculaires et articulaires dans les régions scapulo-humérales et pelviennes, de fatigue, d'anorexie avec perte pondérale et peuvent être subfébriles ; une température de 39 °C à 40 °C est plus rare (15 % des cas) (Rahman et Rahman, 2005). À la palpation, l'artère temporale superficielle peut être sensible, nodulaire et non pulsatile mais, dans la plupart de cas, elle est normale, même avec une biopsie positive.

D'autres symptômes crâniens plus rares sont l'odynophagie, l'otalgie, l'odontalgie, une douleur faciale lors des mouvements de la langue et l'ulcération de la langue ou du cuir chevelu. Il est important d'insister sur le fait que l'absence de signes et de symptômes systémiques n'exclut pas le diagnostic d'artérite à cellules géantes. Dans une étude portant sur quatre-vingt-cinq patients avec une artérite à cellules géantes et une biopsie temporelle positive, dix-huit (21,2 %) n'avaient aucun symptôme systémique et les symptômes visuels avec les paramètres inflammatoires anormaux étaient les seuls indices suggérant la présence de l'artérite à cellules géantes (Hayreh et al., 1998a). Cette forme est dite « occulte » ou « silencieuse » et peut affecter jusqu'à 38 % des patients (Desmet et al., 1990).

En fonction des vaisseaux impliqués par les processus inflammatoires, le tableau clinique peut inclure les atteintes suivantes : anévrisme, dissection ou insuffisance de l'aorte, ischémie myocardique, accidents vasculaires cérébraux, vertiges, insuffisance rénale, mono- ou polyneuropathies périphériques, troubles de la mémoire, dépression et démence (Rahman et Rahman, 2005 ; Carroll et al., 2006).

Parmi les manifestations systémiques, la claudication de la mâchoire et la douleur de la nuque (surtout occipitale ou plus postérieure) indiquent fortement l'artérite à cellules géantes. La diplopie semble être aussi un symptôme clinique prédictif mais, vu sa faible sensibilité, son absence ne modifie pas significativement la probabilité de la maladie (Smetana et Shmerling, 2002). Parmi les signes cliniques, la palpation anormale de l'artère temporale superficielle est le seul facteur prédictif d'un résultat positif de la biopsie (Smetana et Shmerling, 2002 ; Niederkohr et Levin, 2005) et l'absence de toute anomalie à la palpation le seul facteur parmi les signes et les symptômes cliniques qui rende le diagnostic peu probable (Smetana et Shmerling, 2002).

L'incidence des manifestations oculaires de l'artérite à cellules géantes rapportée dans la littérature varie largement, entre 6 % et 70 % (Hayreh et al., 1998b ; Rahman et Rahman, 2005 ; Carroll et al., 2006). Les facteurs prédictifs de toute complication visuelle de l'artérite à cellules géantes sont le phénotype HLA DRB1*04 et l'absence d'anémie au moment de la présentation du patient et, pour la perte visuelle définitive, la thrombocytose et l'absence de valeurs élevées de la vitesse de sédimentation (VS), l'amaurose fugace et les accidents cérébrovasculaires (Gonzalez-Gay et al., 2000 ; Liozon et al., 2001 ; Salvarani et al., 2005).

La NOIAA est la complication oculaire la plus fréquente, rapportée chez 81 % à 99 % (Liu et al., 1994 ; Hayreh et al., 1998a, 1998b ; Chan et al., 2001) des patients avec une artérite à cellules géantes confirmée par biopsie. Typiquement, la perte visuelle est brutale, indolore et profonde. L'acuité visuelle initiale se situe entre « mouvements de la main » et « non-perception lumineuse » chez 54 % des patients atteints de NOIAA contre 26 % des patients avec la forme non artéritique, et de « perception lumineuse » à « non-perception lumineuse » chez 29 % et 4 % des patients respectivement (Hayreh et Zimmerman, 2003a). Dans une série de cent vingt-trois yeux, 61 % et 21 % avaient une acuité visuelle de départ de 20/400 ou moins et supérieure à 20/40 respectivement (Hayreh et al., 1998b). Ainsi, une baisse visuelle massive est hautement suggestive de la NOIAA, mais une acuité visuelle préservée n'exclut pas son diagnostic.

Des épisodes d'amaurose fugace peuvent précéder l'apparition de la NOIAA dans approximativement 40 % des cas, ou être le seul symptôme dans un tiers des cas d'artérite à cellules géantes systémique, y compris dans les formes occultes (Hayreh et al., 1998a, 1998b). Généralement, lorsqu'elle est présente, l'amaurose fugace précède la perte visuelle liée à l'artérite à cellules géantes dans plus de la moitié de cas — 64 % dans une série de trente-trois

patients avec amaurose fugace et artérite à cellules géantes (Hayreh et al., 1998b). Le diagnostic d'artérite à cellules géantes doit alors être évoqué chez tout patient de plus de cinquante ans qui se présente avec une amaurose fugace jusqu'à preuve du contraire.

Une perte visuelle bilatérale survient dans 23 % à 54 % des cas, souvent dans les jours qui suivent l'atteinte du premier œil (Liu et al., 1994 ; Hayreh et al., 1998b ; Chan et al., 2001). Le risque de bilatéralisation de la NOIAA est deux fois plus fréquent par rapport à la NOIANA (Beri et al., 1987). L'œdème papillaire ischémique est pâle-blanc dans 69 % de cas, le plus souvent diffus, mais il peut aussi être sectoriel et des hémorragies en flammèches péripapillaires peuvent être présentes (fig. 20-2). Il évolue vers l'atrophie et l'excavation papillaire (92 %) (Danesh-Meyer et al., 2001). Un déficit papillaire afférent relatif est présent.



Fig. 20-2 – **Neuropathie optique ischémique artéritique.** Notez l'aspect diffus et pâle blanc de l'œdème papillaire, caractéristique de l'artérite à cellules géantes.

La NOIAA peut être associée à une occlusion de l'artère centrale de la rétine et/ou de l'artère ciliariétinienne, un œdème ischémique rétinien s'associe alors à l'œdème papillaire (fig. 20-3) (Hayreh et al., 1998b).

Ces occlusions vasculaires rétinienne peuvent aussi apparaître de manière isolée dans l'artérite à cellules géantes (fig. 20-4) ; elles sont souvent associées à une ischémie choroïdienne. L'association de la NOIA avec l'occlusion de l'artère ciliariétinienne, ainsi qu'avec une ischémie choroïdienne sectorielle, est un diagnostic de l'artérite à cellules géantes jusqu'à preuve du contraire (Hayreh et al., 1998a, 1998b ; Hayreh et Zimmerman, 2003a).

Le tableau 20-II résume les manifestations oculaires qui sont décrites dans la littérature en association avec l'artérite à cellules géantes et le tableau 20-III résume les principales différences entre la NOIAA et la NOIANA.

Diagnostic et investigations

Le diagnostic de l'artérite à cellules géantes dépend des signes et symptômes décrits ci-dessus ainsi que des paramètres de laboratoire, mais aucun ne lui est spécifique. La biopsie de l'artère temporelle est généralement recommandée pour confirmer le diagnostic (fig. 20-5). Selon l'*American College of Rheumatology*, le diagnostic repose sur la présence de trois critères ou plus parmi les cinq suivants (Hunder et al., 1990) :

- âge de cinquante ans ou plus ;
- début récent de céphalées auparavant absentes ;
- sensibilité à la palpation de l'artère temporale superficielle ou pulsations réduites ;

– augmentation de la VS à 50 mm ou plus par heure, selon la méthode de Westergren ;

– histopathologie positive pour une artérite nécrosante de l'artère temporale superficielle avec une infiltration cellulaire mononucléaire ou une inflammation granulomateuse, souvent avec présence de cellules géantes multinucléées.

Avec ces critères, on obtient une sensibilité de 93,5 % et une spécificité de 91,2 %.

Il est important de signaler que ces critères ont été développés à des fins de recherche et qu'ils n'étaient pas initialement destinés à être utilisés pour le diagnostic clinique. Ils ne tiennent pas compte des considérations primordiales pour le diagnostic telles que les symptômes visuels (pour les formes occultes), la claudication de la mâchoire, la douleur de la nuque et la protéine C réactive (CRP), ces trois dernières étant plus suggestives du diagnostic qu'une valeur élevée de la VS (Hayreh et al., 1997a).

En effet, une VS normale survient chez 2 % à 22,5 % des patients avec une artérite à cellules géantes et une biopsie positive (Niederkoher et Levin, 2005) : des valeurs normales n'excluent pas le diagnostic. Dans une série de patients avec un diagnostic confirmé, la valeur la plus basse était de 4 mm par heure (Hayreh et al., 1997a). De plus, la valeur dépend du sexe et de l'âge et il n'existe pas d'unanimité parmi les auteurs pour une définition de la VS « normale ». Des valeurs artificiellement basses peuvent survenir

avec certaines pathologies hématologiques (anémie microcytaire hypochrome, polycytémie, sphérocytose héréditaire, hémoglobino-pathies), synthèse des protéines hépatiques défectueuse, hypofibrinogénémie, cardiopathie congestive, prise de médicaments anti-inflammatoires ; ou alors, il peut s'agir d'un artefact lié à la procédure du prélèvement sanguin. De même, des valeurs hautes existent dans d'autres maladies inflammatoires, dans les collagénoses, les cancers, l'infection, l'anémie, les traumatismes, l'hypercholestérolémie et d'autres pathologies systémiques (Hayreh et al., 1997a ; Rahman et Rahman, 2005). Ainsi, une valeur anormalement haute de la VS peut aider au diagnostic clinique mais, vu sa non-spécificité, elle ne doit pas être considérée isolément et une prudence s'impose lors de son interprétation.

La CRP est actuellement utilisée en association avec la VS lors d'une suspicion d'artérite à cellules géantes. Elle ne dépend ni de l'âge ni du sexe ni des facteurs hématologiques divers, mais augmente en présence d'infection ou de maladie inflammatoire. Elle est alors plus sensible que la VS mais, comme cette dernière, elle ne constitue pas un test spécifique. L'association d'une CRP supérieure à 2,45 mg/dl et une VS de 47 mm ou plus par heure a une spécificité de 97 % (Hayreh et al., 1997a). Une CRP normale peut aider à différencier les patients avec une VS anormalement haute d'origine autre que l'artérite à cellules géantes.



Fig. 20-3 – **Neuropathie optique ischémique antérieure associée à une occlusion de l'artère ciliorétinienne dans le cadre d'une artérite à cellules géantes.** a. Cliché couleur. L'œdème papillaire est diffus, pâle blanc, et des hémorragies en flammèches juxtapapillaires sont présentes. La rétine paraît pâle dans le territoire dépendant de l'artère ciliorétinienne. b. L'angiographie à la fluorescéine confirme le retard de perfusion de l'artère ciliorétinienne et démontre la zone correspondante de non-perfusion rétinienne.

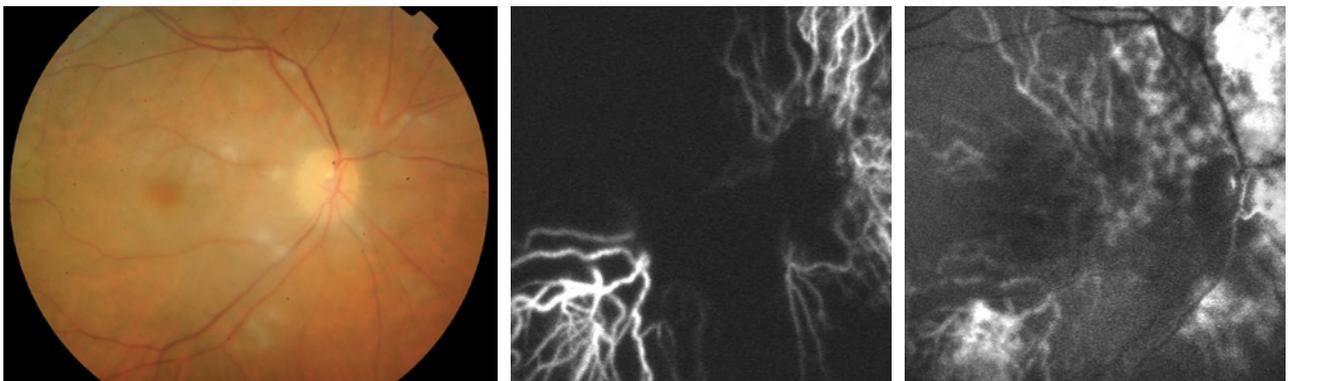


Fig. 20-4 – **Occlusion de l'artère centrale de la rétine dans le cadre d'une artérite à cellules géantes.** a. Image couleur du fond d'œil. Notez le rétrécissement vasculaire rétinien, les exsudats cotonneux et l'aspect rouge cerise de la macula. b. L'angiographie au vert d'indocyanine démontre une hypoperfusion sévère de la choroïde. c. À l'angiographie à la fluorescéine, le colorant apparaît discrètement dans l'artère centrale de la rétine. Notez l'hypofluorescence de fond qui correspond à l'ischémie choroïdienne.

Tableau 20-II

Manifestations oculaires de l'artérite à cellules géantes (liste des références à titre d'exemple et non exhaustive).

| | |
|--|---|
| Neuropathie optique ischémique antérieure (NOIA) | Hayreh <i>et al.</i> , 1998b ; Carroll <i>et al.</i> , 2006 |
| Amaurose fugace | Hayreh <i>et al.</i> , 1998b ; Rahman et Rahman, 2005 |
| Occlusion de l'artère centrale de la rétine (OACR) | Hayreh <i>et al.</i> , 1998b ; Carroll <i>et al.</i> , 2006 |
| Occlusion de l'artère cilio-rétinienne (OAC) | Hayreh <i>et al.</i> , 1998b |
| Neuropathie optique ischémique postérieure (NOIP) | Hayreh <i>et al.</i> , 1998b |
| NOIA et OACR | Hayreh <i>et al.</i> , 1998b |
| NOIA et OAC | Hayreh <i>et al.</i> , 1998b |
| NOIA et OACR et OAC | Hayreh <i>et al.</i> , 1998b |
| NOIP et OAC | Hayreh <i>et al.</i> , 1998b |
| Douleur oculaire | Hayreh <i>et al.</i> , 1998b |
| Exsudats cotonneux isolés | Daudin <i>et al.</i> , 2006 |
| Occlusion de l'artère ophtalmique | Coupal et Patel, 2003 |
| Occlusion de branche artérielle de la rétine | Fineman <i>et al.</i> , 1996 |
| Ischémie choroidienne | Quillen <i>et al.</i> , 1993 ; Cohen et Gardner, 2006 |
| Ischémie du segment antérieur | McKillop <i>et al.</i> , 2006 |
| Syndrome d'ischémie oculaire | Hamed <i>et al.</i> , 1992 ; Casson <i>et al.</i> , 2001 |
| Hypotonie oculaire aiguë | Radda <i>et al.</i> , 1981 |
| Uvéite antérieure aiguë | Bandini <i>et al.</i> , 2005 |
| Panuvéite | Rajesh et Cole, 2000 |
| Épisclérite ou sclérite | Long <i>et al.</i> , 1976 |
| Ulcère marginal de la cornée | Gerstle et Friedman, 1980 |
| Syndrome d'ischémie orbitaire | Borruat <i>et al.</i> , 1993 |
| Inflammation orbitaire | Laidlaw <i>et al.</i> , 1990 ; Lee <i>et al.</i> , 2001 |
| Exophtalmie unilatérale | Looney, 1999 |
| Diplopie et paralysies oculomotrices | Tovilla-Canales, 1998 ; Rahman et Rahman, 2005 |
| Cécité corticale | Chisholm, 1975 |
| Ophtalmoplégie internucléaire | Crompton <i>et al.</i> , 1989 |
| Nystagmus | Monteiro <i>et al.</i> , 1984 |
| Syndrome pontique « un et demi » | Galetta <i>et al.</i> , 1997 |
| Syndrome de Horner | Shah <i>et al.</i> , 2007 |
| Pupilles toniques | Currie et Lessell, 1984 |
| Mydriase bilatérale | Coppeto et Greco, 1989 |
| Photopsies | Liu <i>et al.</i> , 1994 |
| Hallucinations visuelles | Sonnenblick <i>et al.</i> , 1995 |

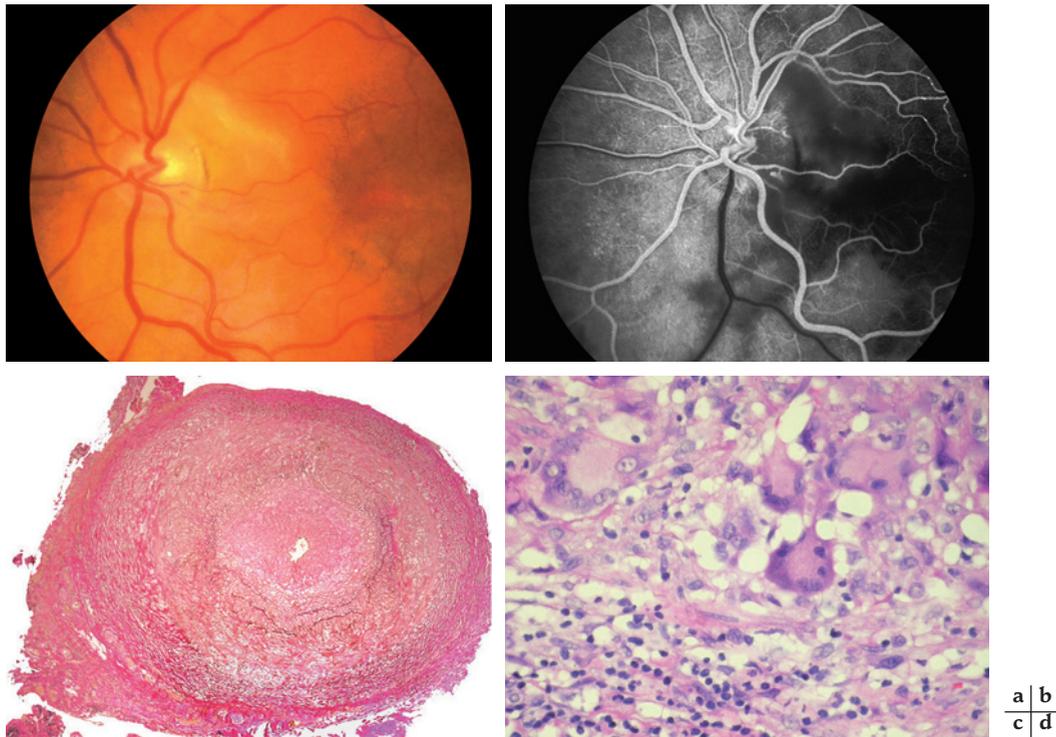


Fig. 20-5 – **Ischémie papillaire et rétinienne sectorielle chez un patient avec une artérite à cellules géantes.** a. et b. Images clinique et angiographique. c. et d. Le diagnostic a été confirmé par biopsie de l'artère temporale superficielle. L'examen histopathologique montre une subocclusion artérielle associée à un processus d'endofibrose et une interruption de la lame élastique interne ($\times 40$). L'image au fort grandissement met en évidence des cellules géantes multinucléées (hématoxyline – éosine, $\times 400$). (Pr L. Zografos, Clinique universitaire d'ophtalmologie, hôpital Jules-Gonin, Lausanne.)

D'autres paramètres de laboratoire indiquant l'artérite à cellules géantes sont : la thrombocytose réactive (taux de plaquettes supérieur à $400 \cdot 10^3/l$), l'anémie normocytaire normochrome, des valeurs élevées d'anticorps anti-cardiolipides, de la viscosité sanguine, du fibrinogène, du facteur von Willebrand, de l'interleukine 6, d' α_2 -, β - et γ -globulines, des facteurs du complément et d'enzymes hépatiques (Ghanchi et Dutton, 1997 ; Rahman et Rahman, 2005).

L'examen angiographique joue un rôle important pour le diagnostic de la NOIAA et de l'artérite à cellules géantes en général (cf. chapitre 11). En résumé, le signe angiographique constamment retrouvé et qui, par conséquent, peut être considéré comme le plus fiable, est un retard du remplissage de la circulation choroïdienne (cinq secondes ou plus) depuis la première apparition du colorant.

De plus, ce retard peut parfois persister même après le remplissage complet des veines rétinienne. Dans le cas de l'artérite à cellules géantes, l'ischémie choroïdienne peut se manifester en association avec la NOIA ou alors être isolée. Hayreh a rapporté qu'une non-perfusion choroïdienne massive est presque toujours un diagnostic de la NOIAA (fig. 20-6) (Hayreh, 1990). Pour le diagnostic différentiel entre NOIAA et NOIANA, l'angiographie au vert d'indocyanine permet de mieux visualiser ce déficit de perfusion mais elle n'apporte pas de renseignements supplémentaires par rapport à l'angiographie à la fluorescéine. Il est important de réaliser l'examen angiographique aussi tôt que possible après l'apparition des symptômes cliniques car le temps de remplissage choroïdien peut se normaliser quelques jours à quelques semaines après le début de la NOIAA.



Fig. 20-6 – **Neuropathie optique ischémique antérieure artéritique associée à une ischémie profonde de la choroïde.** (Pr L. Zografos, Clinique universitaire d'ophtalmologie, hôpital Jules-Gonin, Lausanne.)

L'ultrasonographie, la résonance magnétique nucléaire et la tomographie par émission de positrons ont été évaluées comme examens complémentaires pour l'artérite à cellules géantes mais elles n'ont pas été largement utilisées (Rahman et Rahman, 2005). L'examen de référence pour le diagnostic de l'artérite à cellules géantes reste la biopsie de l'artère temporale superficielle (Tovilla-Canales, 1998 ; Rahman et Rahman, 2005). La présence de cellules géantes multinucléées dans une coupe histopathologique n'est pas nécessaire au diagnostic. La sensibilité d'une biopsie unilatérale n'est pas non plus parfaite ; elle est de 87 % en moyenne (Niederkoher et Levin, 2005). En raison de la nature segmentaire de l'artérite à cellules géantes, des segments vasculaires peuvent ne pas être affectés par le processus inflammatoire dans 8,5 % à 28,3 % de cas (lésions discontinues), conduisant à une incidence de 5 % à 13 % de faux négatifs. Pour augmenter la sensibilité de l'examen, des segments d'au moins 20 à 25 mm doivent être prélevés et une analyse histopathologique de la pièce tous les 0,25 mm ou 0,5 mm est recommandée. Un résultat négatif de la biopsie n'exclut pas le diagnostic et une biopsie bilatérale peut être réalisée si la suspicion clinique reste élevée. La sensibilité de la biopsie bilatérale est de 94 % en moyenne (Niederkoher et Levin, 2005).

Traitement

La corticothérapie reste le seul traitement efficace de l'artérite à cellules géantes (Hayreh et Zimmerman, 2003a ; Rahman et Rahman, 2005 ; Carroll *et al.*, 2006). Il doit être instauré aussi tôt que possible et avant les résultats de la biopsie. Il faut noter que le traitement doit être individualisé au cas par cas en fonction de la gravité de la présentation clinique et de la réponse thérapeutique.

Même s'il n'existe pas de consensus parmi les auteurs ni de preuve de la supériorité de la corticothérapie intraveineuse par rapport à la corticothérapie orale, on considère que la première doit être instaurée chez les patients présentant des manifestations oculaires et, surtout, une perte visuelle profonde et/ou bilatérale et chez ceux avec une anamnèse d'amaurose fugace. Le traitement consiste en une corticothérapie orale pour les patients avec des manifestations systémiques seulement (60 à 80 mg par jour de prednisone), alors qu'elle est plus agressive lors des manifestations oculaires : méthylprednisolone intraveineuse 1 g par jour pendant trois à cinq jours avec relais *per os* de prednisone 1 ou 2 mg/kg par jour. Elle doit être maintenue jusqu'à la disparition des symptômes cliniques et jusqu'à ce que la CRP et la VS atteignent leurs valeurs les plus basses et que celles-ci restent stables. L'amélioration des symptômes systémiques survient très rapidement après le début du traitement, suivie de la CRP, le retour de la VS aux valeurs normales pouvant prendre quelques semaines.

Par la suite, un schéma dégressif est instauré. Le taux de réduction initial de la corticothérapie est de 10 mg par mois approximativement, puis de 5 mg par mois jusqu'à une dose de 10 à 15 mg par jour, après quoi une réduction aussi faible qu'1 mg par mois doit être envisagée. Avant toute réduction de la posologie, les patients doivent être réévalués avec au moins un dosage de la CRP et de la VS ; une augmentation de ces marqueurs inflammatoires, avec ou sans récurrence de leur symptomatologie clinique, doit faire suspecter une réactivation et la posologie doit être augmentée aux valeurs précédentes, après avoir éliminé une autre origine responsable de cette augmentation. L'objectif principal est d'atteindre les valeurs les plus basses possibles pour la CRP et la VS avec la dose minimale de prednisone. La durée totale du traitement est en moyenne d'un à deux ans mais certains patients nécessitent une dose de maintenance pendant plusieurs années. Pour la plupart de patients, la corticothérapie alternée un jour sur deux n'est pas aussi efficace que le traitement journalier. Un traitement prophylactique des complications gastriques et ostéoarticulaires doit être associé.

Étant donné les effets secondaires de la corticothérapie systémique prolongée, d'autres agents thérapeutiques ont été évalués pour l'artérite à cellules géantes, tels que le méthotrexate, la cyclophosphamide, la ciclosporine, l'azathioprine, la dapsone, les agents anti-TNF α ainsi que les agents antiplaquettaires et anticoagulants (Hayreh et Zimmerman, 2003a ; Rahman et Rahman, 2005 ; Carroll *et al.*, 2006). Actuellement, il n'existe pas de données suffisantes permettant de tirer des conclusions et de faire des recommandations définitives pour l'utilisation de ces traitements médicamenteux dans l'artérite à cellules géantes.

Évolution et pronostic visuel

Le pronostic visuel de l'artérite à cellules géantes est réservé. En absence de traitement, une perte visuelle bilatérale survient approximativement chez 70 % de patients, conduisant à la cécité unilatérale ou bilatérale dans 10 % et 18 % de cas respectivement (Niederkoher et Levin, 2005). Dans la majorité des cas, la corticothérapie prévient la perte visuelle supplémentaire et sa bilatéralisation qui, malgré le traitement, peuvent toutefois survenir. Si c'est le cas, elles apparaissent dès les premiers jours ; la période de latence d'une semaine approximativement depuis le début de la corticothérapie et le contrôle du processus inflammatoire expliquerait, dans certains cas, la progression de la perte visuelle.

Dans une étude prospective où trente-quatre patients (soixante-huit yeux) étaient traités par corticothérapie intraveineuse, 9 % avaient une atteinte bilatérale au moment du diagnostic et autant ont progressé vers la bilatéralisation malgré le traitement ; 27,5 % avaient une détérioration de l'acuité visuelle de deux lignes ou plus pendant les six premiers jours du traitement (Danesh-Meyer *et al.*, 2005). Dans une plus grande série de quatre-vingt-onze patients (cent vingt-trois yeux), une détérioration visuelle a été rapportée chez 10 % d'entre eux dans les cinq jours qui ont suivi l'instauration de la corticothérapie (Hayreh et Zimmerman, 2003b). Les auteurs ont conclu qu'un traitement précoce et adéquat permet de prévenir, dans la grande majorité de cas, une perte visuelle supplémentaire. Globalement, les données recueillies révèlent une perte visuelle progressive chez 3,3 % des patients malgré la corticothérapie (Niederkoher et Levin, 2005).

Une récupération visuelle a été rapportée jusque dans 34 % de cas après traitement. Dans une étude rétrospective multicentrique, 29 % de patients avec une NOIAA ont montré une amélioration de leur acuité visuelle de deux lignes (échelle Snellen) en moyenne (Chan *et al.*, 2001). Une autre étude rétrospective a montré une amélioration de deux lignes ou plus chez 34 % de patients avec une perte visuelle liée à l'artérite à cellules géantes (Liu *et al.*, 1994). Cependant, l'absence de données sur le champ visuel central représente une limitation de ces études et de beaucoup d'autres qui rapportent des taux même plus élevés de récupération visuelle (Hayreh *et al.*, 2002). En effet, Danesh-Meyer *et al.* ont rapporté une amélioration de l'acuité visuelle de deux lignes ou plus dans 15 % d'yeux au cours du premier mois, alors que 5 % seulement avaient une amélioration correspondante du champ visuel (Danesh-Meyer *et al.*, 2005). Cette observation est en accord avec les résultats rapportés par Hayreh *et al.*, où 10,5 % des yeux avaient une amélioration de deux lignes ou plus mais 4 % des yeux seulement avaient une amélioration à la fois de l'acuité visuelle et du champ visuel (Hayreh *et al.*, 2002), et ceux rapportés par Foroosan *et al.*, où les 13 % des yeux qui avaient une amélioration de l'acuité visuelle ont gardé une constriction marquée de leur champ visuel (Foroosan *et al.*, 2003).

Ainsi, une amélioration de la fonction visuelle — à la fois de l'acuité visuelle et du champ visuel central — est rare sans traitement ; il est possible que l'amélioration plus fréquente en termes d'acuité visuelle décrite dans plusieurs études soit artéfactuelle et

que, lorsqu'elle n'est pas accompagnée d'une amélioration correspondante du champ visuel central, elle soit le résultat d'une fixation excentrique et non pas d'une vraie récupération de la fonction cellulaire neuronale et/ou rétinienne.

Le pronostic vital des patients avec une artérite à cellules géantes traitée n'est pas altéré ; ces patients ont la même espérance de vie que celle de la population générale (Matteson et al., 1996).

Neuropathie optique ischémique antérieure non artéritique

La NOIANA peut résulter de causes locales ou systémiques bien identifiables, telles que les drusen papillaires (Purvin et al., 2004), la maladie de Moya-Moya (Chen et al., 2007), l'hypoplasie de la carotide interne (Horowitz et al., 2001), certains médicaments tels que le sildénafil (Fraunfelder et al., 2006), le sumatriptan (Chiari et al., 1994), l'interféron α (Purvin, 1995), l'amiodarone (Palimar et Cota, 1998), les décongestionnants nasaux (Fivgas et Newman, 1999), la vaccination antivirale (Kawasaki et al., 1998) ou survenir à la suite d'une intervention chirurgicale générale (Tidow-Kebritchi et Jay, 2003 ; Sadaba et al., 2006) ou de la cataracte (Hayreh, 1980).

Sont décrites ici plus spécifiquement les caractéristiques de la forme dite parfois « idiopathique » et dont la pathogénèse est multifactorielle (Arnold, 2003). Une grande partie des informations dont nous disposons sur son histoire naturelle provient des données de l'étude sur la décompression pour la neuropathie optique ischémique (*Ischemic Optic Neuropathy Decompression Trial*, IONDT) (*The Ischemic Optic Neuropathy Decompression Trial Research Group*, 1996).

Épidémiologie

La NOIANA est la neuropathie optique ischémique la plus fréquente. Elle concerne typiquement des patients de plus de cinquante ans, avec un âge moyen situé entre soixante et soixante-dix ans, mais elle a également été décrite chez les patients plus jeunes ou plus âgés ainsi que chez les enfants ; dans une étude sur quatre cent six patients avec NOIANA, l'âge moyen était de 60 ± 14 ans, allant de onze à quatre-vingt-onze ans (Hayreh et al., 1994). Dans une série de sept cent vingt-sept patients, 23 % avaient moins de cinquante ans (Preechawat et al., 2007).

Son incidence annuelle varie entre 2,3 et 10,2 par 100 000 personnes de plus de cinquante ans (Johnson et Arnold, 1994 ; Hattenhauer et al., 1997). Elle est plus fréquente pendant l'été qu'en l'hiver (Hayreh et al., 1997b). Il existe une prédisposition ethnique, la grande majorité des patients étant Caucasiens ; les

hommes sont aussi fréquemment atteints que les femmes (Hayreh et al., 1994 ; Johnson et Arnold, 1994 ; *The Ischemic Optic Neuropathy Decompression Trial Research Group*, 1996).

Manifestations cliniques, diagnostic

La baisse visuelle d'apparition brutale est souvent le premier symptôme de la NOIANA et peut affecter la vision centrale, le champ visuel périphérique ou les deux. Les patients se plaignent d'une baisse visuelle le matin, peu de temps après le réveil (Hayreh et al., 1997b) ; 42 % de patients rapportent sa survenue dans les deux heures après leur réveil (*The Ischemic Optic Neuropathy Decompression Trial Research Group*, 1996). Au moment de la présentation, l'acuité visuelle est variable et peut aller jusqu'à la non-perception lumineuse, quoique cette dernière soit exceptionnelle et doit faire évoquer l'artérite à cellules géantes. Dans l'étude IONDT, 49 % des patients avaient une acuité visuelle initiale de plus de 20/64 et 34 % une acuité visuelle de 20/200 ou moins (*The Ischemic Optic Neuropathy Decompression Trial Research Group*, 1996). À titre de comparaison, dans une étude récente portant sur trois cent quatre-vingt-six yeux, parmi ceux qui étaient vus dans les deux semaines suivant l'apparition de la NOIANA (deux cent trente-sept yeux), 67 % avaient une acuité visuelle initiale de plus de 20/70 et 23 % de 20/200 ou moins, avec la moitié (49 %) se présentant avec une acuité visuelle de 20/30 ou plus (Hayreh et Zimmerman, 2008).

La baisse visuelle est typiquement indolore, quoiqu'une minorité de patients décrivent une gêne péri-oculaire associée (*The Ischemic Optic Neuropathy Decompression Trial Research Group*, 1996) ou même une douleur (Rizzo et Lessell, 1991 ; Swartz et al., 1995). En cas de NOIANA unilatérale, la pupille est peu réactive et un déficit pupillaire afférent relatif est présent. L'œdème papillaire peut être diffus ou sectoriel et dépasse de peu les bords papillaires. Il est souvent hyperhémique et des hémorragies en flammèches péri-papillaires peuvent être présentes (fig. 20-7). Dans les cas où le faisceau papillomaculaire n'est pas concerné par l'œdème sectoriel, l'acuité visuelle est normale. Au niveau du bord papillaire, un rétrécissement artériolaire focal peut être visualisé (Jonas et Xu, 1993).

Dans certains cas, on peut observer une dilatation vasculaire focale, dénommée « perfusion luxueuse » ; cette hyperhémie segmentaire ne concerne pas le segment papillaire correspondant au déficit du champ visuel mais, inversement, elle correspond à la zone épargnée du champ visuel, suggérant qu'elle reflète une dérivation du flux sanguin vers le tissu restant toujours viable et adjacent au tissu infarci (Friedland et al., 1996).

L'œdème papillaire se résout en quatre à huit semaines et une atrophie optique diffuse ou sectorielle se développe (fig. 20-8) ;

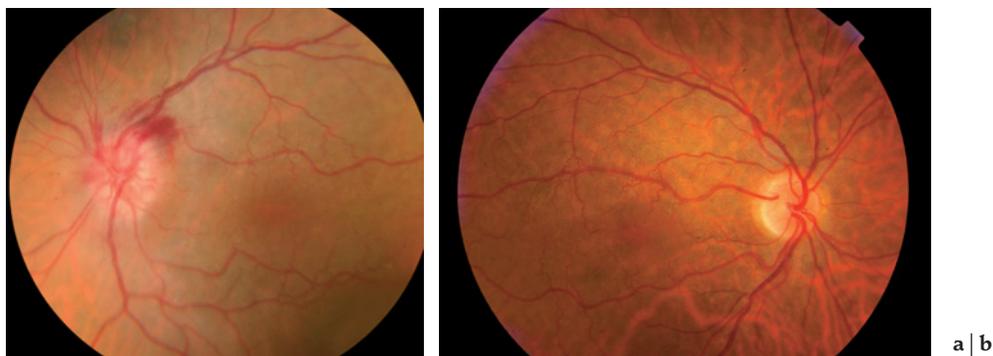


Fig. 20-7 – *Neuropathie optique ischémique antérieure non artéritique chez un patient hypertendu. a. Image couleur d'œdème papillaire hyperhémique associé à des hémorragies en flammèches péri-papillaires. Notez les rétrécissements artériels et les croisements artérioveineux supérieurs. b. Le nerf optique droit est de petite taille et sans excavation.*

l'excavation papillaire est rare (2 %) contrairement à ce qui est observé en cas de NOIAA (Danesh-Meyer *et al.*, 2001).

Le déficit du champ visuel est le plus souvent altitudinal, plus souvent inférieur que supérieur, mais tous les types de déficit sont possibles. L'aspect le plus constamment retrouvé est un déficit altitudinal inférieur relatif, associé à un déficit nasal inférieur absolu (fig. 20-9) (Hayreh et Zimmerman, 2005). Le cercle anastomotique de Zinn-Haller est formé à partir des nombreuses branches paraoptiques des artères ciliaires postérieures courtes médiales et latérales, mais d'une seule branche en supérieure et en inférieure ; cette configuration anatomique peut expliquer le caractère altitudinal de l'ischémie papillaire et du déficit visuel (Olver *et al.*, 1990).

Lors d'une NOIANA, une papille centrolatérale de petite taille et avec une excavation petite ou absente, qui prédisposerait à une NOIANA, est souvent retrouvée et en constitue un signe classique (Beck *et al.*, 1987 ; Burde, 1993). La présence d'excavation papillaire plus grande chez les Noirs pourrait expliquer la rareté de la NOIANA dans ces populations (Chi *et al.*, 1989). Parfois un œdème papillaire asymptomatique controlatéral peut être mis en évidence en présence d'une NOIANA unilatérale, pouvant soit devenir symptomatique et progresser vers la bilatéralisation de la NOIANA, soit régresser spontanément. Ces observations indiquent que l'œdème papillaire asymptomatique peut précéder la perte visuelle de la NOIANA et représente le signe le plus précoce de cette neuropathie



Fig. 20-8 – Image couleur d'une atrophie supérieure du nerf optique gauche six mois après une neuropathie optique ischémique antérieure non artéritique. Évolution chronique du cas de la figure 20-7a.

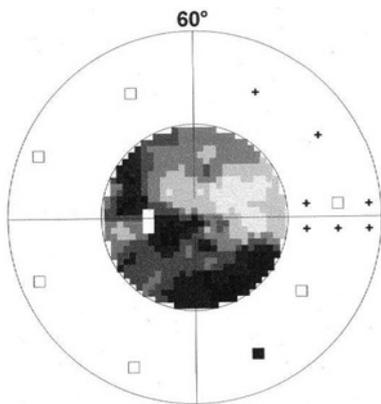


Fig. 20-9 – Neuropathie optique ischémique antérieure non artéritique. Le champ visuel démontre essentiellement un déficit altitudinal inférieur relatif, associé à un déficit nasal inférieur et centrocaecal absolu.

optique, constituant la forme dite « imminente » de la NOIANA (Hayreh et Zimmerman, 2008).

Le signe angiographique le plus spécifique est un retard de perfusion de la circulation prélaminaire de la papille optique. Dans une étude, un retard de remplissage prélaminaire papillaire (cinq secondes ou plus depuis le début d'apparition du colorant) était observé chez 62 % à 76 % des patients avec une NOIANA, alors qu'aucun sujet contrôle ni patient avec un œdème papillaire d'origine non ischémique n'avait présenté un tel retard (Arnold *et al.*, 1996a). Un retard de remplissage péripapillaire choroïdien segmentaire n'apparaît pas constamment dans la NOIANA ; il survient seulement chez 46 % de cas des NOIANA et des déficits segmentaires similaires peuvent être plus fréquemment observés chez les sujets contrôles (58 %) ; de plus, il existe une faible corrélation entre le remplissage papillaire et le remplissage choroïdien adjacent (Siatkowski *et al.*, 1993 ; Arnold et Hepler, 1994b) (fig. 20-10).

Le diagnostic différentiel de la NOIANA doit être fait avec la papillite et la NOIAA ; en effet, la première peut être associée à la sclérose en plaques et la seconde peut entraîner des répercussions visuelles désastreuses. Les éléments cliniques principaux permettant de différencier la NOIANA avec la forme artéritique sont résumés dans le tableau 20-III.

Le diagnostic différentiel de la NOIANA doit également être fait avec la neuropathie optique de Leber ; en effet, la phase aiguë de cette dernière est caractérisée par une microangiopathie télangiectasique, des vaisseaux dilatés et tortueux au niveau papillaire et prépapillaire avec parfois des hémorragies en flammèches, et par un épaississement des fibres nerveuses péripapillaires donnant l'aspect d'un pseudo-œdème. Les altérations vasculaires qui accompagnent la neuropathie optique de Leber sont bien visualisées à l'angiographie à la fluorescéine. Il n'y a pas de diffusion du colorant à partir de la papille contrairement à la NOIANA (Smith *et al.*, 1973 ; Nikoskelainen *et al.*, 1982 ; Nikoskelainen *et al.*, 1983).

Facteurs de risque et pathogenèse

Les mécanismes physiopathologiques spécifiques de la NOIANA sans doute multiples n'ont pas encore été clairement élucidés. La NOIANA résulte d'une insuffisance vasculaire au niveau des branches paraoptiques des artères ciliaires courtes postérieures (ACCP) ; plusieurs facteurs, locaux et/ou systémiques, interviennent. La prévalence d'une papille de petite taille avec une excavation petite ou absente est significativement plus élevée chez ces patients par rapport aux patients avec une NOIAA et à la population générale (Beck *et al.*, 1984, 1987).

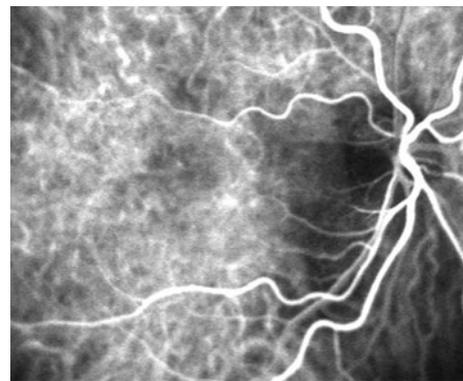


Fig. 20-10 – Angiographie au vert d'indocyanine d'une neuropathie optique ischémique antérieure non artéritique. Temps précoce. Notez l'ischémie sectorielle temporale de la papille associée à un retard de remplissage péripapillaire choroïdien adjacent.

Tableau 20-III

Différences principales entre les neuropathies optiques ischémiques antérieures (NOIA).

| Caractéristique | NOIA artéritique | NOIA non artéritique |
|---|---|--|
| Âge moyen | 70 ans | 60 ans |
| Femme : Homme | 2:1 | 1:1 |
| Pathogénèse | Occlusion inflammatoire des ACCP | Multifactorielle |
| Symptômes associés | Très souvent (80 %) Mais existence de formes occultes | Rarement : gêne ou douleur oculaire ou péri-oculaire (10 %) |
| Amaurose fugace | Souvent (40 %) | Rarement |
| Maladies systémiques associées | Polymyalgie rhumatoïde | Diabète sucré, syndrome d'apnées obstructives du sommeil, hyper- ou hypotension artérielle |
| Baisse visuelle | Souvent sévère | Souvent modérée mais l'acuité visuelle peut être normale |
| Papille optique | Œdème pâle > Œdème hyperhémique Œdème diffus > Œdème sectoriel Taille et excavation physiologique de la papille optique adelphe | Œdème hyperhémique > Œdème pâle Œdème sectoriel > Œdème diffus Petite taille et excavation petite ou absente de la papille optique adelphe |
| Excavation papillaire ipsilatéral consécutive | Très souvent (> 90 %) | Rarement (2 %) |
| Marqueurs inflammatoires | Élevés (80 %) | Normaux |
| Examen angiographique | Retard de remplissage choroïdien | Retard de remplissage papillaire |
| Biopsie temporale positive | Très souvent (87 % si unilatérale, 94 % si bilatérale) | Jamais |
| Pronostic | Amélioration rare Bilatérisation dans 70 % de cas sans traitement (rare après) | Amélioration d'acuité visuelle jusqu'à 43 % Bilatérisation dans 15 % à 40 % des cas Récidives rares (4 % à 6 %) |
| Traitement | Corticothérapie | Aucun bénéfique |

De nombreuses études ont cherché les facteurs de risque cardiovasculaire qui pourraient prédisposer à la NOIANA (Boghen et Glaser, 1975 ; Repka *et al.*, 1983 ; Guyer *et al.*, 1985 ; Chung *et al.*, 1994 ; Hayreh *et al.*, 1994, 2007 ; Talks *et al.*, 1995 ; *The Ischemic Optic Neuropathy Decompression Trial Research Group*, 1996 ; Jacobson *et al.*, 1997 ; Kawasaki *et al.*, 1999 ; Salomon *et al.*, 1999a ; Biousse *et al.*, 2000 ; Nagy *et al.*, 2006). L'hypertension artérielle systémique et le diabète sucré ont été rapportés chez 47 % et 24 % des patients respectivement dans l'étude IONDT (*The Ischemic Optic Neuropathy Decompression Trial Research Group*, 1996). Lorsqu'on compare la prévalence des facteurs de risque cardiovasculaire chez les patients à celle dans une population contrôle du même âge, la différence est significative, surtout pour les patients jeunes entre quarante-cinq et soixante-quatre ans (Repka *et al.*, 1983) ; Hayreh *et al.* ont rapporté une prévalence augmentée de ces facteurs de risque pour tous les groupes d'âge (Hayreh *et al.*, 1994).

Cependant, toutes les études ne confirment pas que l'hypertension artérielle soit significativement associée avec la NOIANA, alors que le diabète semble être le facteur de risque cardiovasculaire le plus constamment identifié (Jacobson *et al.*, 1997 ; Arnold, 2003). Le diabète a également été associé au développement de la NOIANA chez les plus jeunes patients dans la plupart de ces études. L'association de la NOIANA avec l'infarctus du myocarde et l'accident vasculaire cérébral, l'hyperhomocystéinémie, l'hypercholesté-

rolémie, le tabagisme, les facteurs de risque prothrombotique (anticoagulants lupiques, anticorps anti-cardiolipine, déficits en protéines C, S et anti-thrombine III, facteur von Willebrand, hyperfibrinogénémie, certains polymorphismes génétiques prothrombotiques) est inconstante dans ces études. Le syndrome d'apnées obstructives du sommeil (SAOS) a été évoqué comme facteur de risque à haute prévalence chez les patients avec NOIANA (Mojon *et al.*, 2002 ; Palombi *et al.*, 2006). La sténose carotidienne n'a pas été associée avec la NOIANA (Fry *et al.*, 1993).

Hayreh *et al.* ont suggéré que l'hypotension artérielle nocturne joue un rôle important dans le développement de la NOIANA et pourrait expliquer sa survenue prédominante le matin (Hayreh *et al.*, 1997b, 1999). Elle pourrait agir comme le dernier facteur d'un processus multifactoriel déclenchant l'apparition de la NOIANA, surtout chez les patients vulnérables à une baisse de la pression de perfusion sanguine ; il s'agit là de patients dont les mécanismes d'autorégulation du flux sanguin du nerf optique sont altérés et qui présentent souvent une morphologie papillaire à risque.

Cette autorégulation déficitaire résulterait des modifications microvasculaires en rapport avec les maladies systémiques vasculaires parfois associées et d'une probable contribution vasospastique (Arnold, 2003). La dysrégulation vasculaire combinée à une compression mécanique des fibres axonales dans l'espace restreint d'une petite papille, responsable d'une stase du flux axoplasmique et

d'une compression secondaire du lit capillaire, accentuant à son tour la stase axonale, aboutirait à un cercle vicieux pouvant aller jusqu'à l'accident ischémique aigu de la papille.

Évolution et pronostic visuel

La forme imminente de la NOIANA, par définition asymptomatique, représente le stade le plus précoce dans l'évolution de la NOIANA. Elle est plus fréquente chez les diabétiques. Sa découverte est fortuite car le patient ne consulte pas à ce stade-là. Hayreh *et al.* ont étudié son évolution pour soixante yeux. Dans 55 % de cas, l'œil adelphe a déjà eu une NOIANA classique ; 25 % ont progressé vers la NOIANA classique — il s'agissait alors de patients plus jeunes — et cette dernière s'est développée dans 20 % des yeux après la première résolution de l'œdème papillaire asymptomatique. Parmi ceux qui ont progressé, il y existait une détérioration de l'acuité visuelle, du champ visuel central et périphérique dans 31 %, 31 % et 77 % des yeux respectivement (Hayreh et Zimmerman, 2007).

Après le développement de la NOIANA à proprement parler, qui s'accompagne d'une perte visuelle variable, la fonction visuelle peut continuer à se détériorer chez certains patients dans les jours ou les semaines qui suivent. L'incidence réelle des formes progressives de NOIANA est difficile à quantifier puisqu'elle doit tenir compte de la détérioration objective et subjective à la fois de l'acuité visuelle et du champ visuel. Une amélioration de l'acuité visuelle sans amélioration correspondante du déficit du champ visuel central peut être simplement l'effet d'une fixation excentrique.

L'étude IONDT a mesuré la progression de la perte visuelle objectivement et subjectivement, mais les mesures objectives se sont fondées sur l'acuité visuelle seulement sans tenir compte du champ visuel (*The Ischemic Optic Neuropathy Decompression Trial Research Group*, 1996). Parmi les quatre cent vingt patients diagnostiqués avec une NOIANA dans l'IONDT, cent quatre-vingt-onze (45 %) ont rapporté une détérioration visuelle subjective. Parmi les deux cent sept patients avec une acuité visuelle initiale supérieure à 20/64, cinquante-neuf (29 %) avaient une acuité visuelle de 20/64 ou moins sur une période de trente jours ; mais les deux cent treize patients avec une acuité visuelle initiale inférieure à 20/64 n'ont pas été inclus et l'incidence réelle de progression de la NOIANA a pu être biaisée (*The Ischemic Optic Neuropathy Decompression Trial Research Group*, 1996). Par ailleurs, une évaluation précise de la progression de la fonction visuelle doit inclure des champs visuels consécutifs. Dans une série de vingt-deux patients avec une analyse quantitative de la progression du champ visuel, 22,2 % ont démontré une baisse de la sensibilité moyenne de plus de deux décibels et 24 % une amélioration du champ visuel. Encore une fois, la quantification de la progression du champ visuel a été faite lors de la phase de convalescence de la NOIANA (plus de trois mois depuis son apparition) et non pas lors de la phase aiguë (moins de trente jours) et aurait pu ne pas refléter la détérioration du champ visuel qui survient précisément avec la NOIANA progressive (Arnold et Hepler, 1994a). En gardant à l'esprit les limitations de ces études, une amélioration de l'acuité visuelle de trois lignes ou plus a été rapporté chez 24 % à 43 % de patients (Arnold et Hepler, 1994a ; *The Ischemic Optic Neuropathy Decompression Trial Research Group*, 1995).

Récemment, Hayreh *et al.* ont étudié l'évolution naturelle de la fonction visuelle en tenant compte à la fois de l'acuité visuelle et du champ visuel central et périphérique (Hayreh et Zimmerman, 2008). Parmi les deux cent trente-sept yeux vus dans les deux semaines qui ont suivi l'apparition de la baisse d'acuité visuelle, lorsque l'acuité visuelle initiale était de 20/70 ou moins, elle s'est améliorée (trois lignes Snellen ou plus) dans 41 % d'yeux, elle est restée stable dans 40 % d'yeux et s'est détériorée dans 19 % d'yeux. Les chiffres correspondants pour le champ visuel sont de

26 %, 59 % et 15 % respectivement pour les yeux avec une perte modérée à sévère du champ visuel. Ces résultats se réfèrent au suivi à six mois, après quoi il n'y avait pas des changements significatifs ni de l'acuité visuelle ni du champ visuel. Les auteurs ont attribué la différence entre l'amélioration de l'acuité visuelle versus l'amélioration du champ visuel au développement d'une fixation excentrique.

Les formes récidivantes sont rares ; dans une étude sur huit cent vingt-neuf yeux, une récurrence de la NOIANA du même côté a compliqué cinquante-trois yeux (6,4 %) après un suivi moyen de 3,1 ans (de trois mois à trente ans et demi), avec l'hypotension artérielle diastolique nocturne comme facteur de risque (Hayreh *et al.*, 2001). Ce taux de récurrence est en accord avec celui (6 %) rapporté dans une série de cent soixante-neuf patients de moins de cinquante ans (Preechawat *et al.*, 2007). Une autre étude portant sur quatre-vingt-trois patients et un suivi moyen de cinq ans a rapporté un taux de récurrence de 3,6 % (Repka *et al.*, 1983).

L'atteinte est unilatérale dans la majorité des cas, mais il existe un risque de bilatéralisation. Dans l'étude IONDT, ce risque était de 15 % à cinq ans (soixante et un sur quatre cent dix-huit patients). Le diabète et une acuité visuelle initiale inférieure ou égale à 20/200 dans le premier œil étaient significativement associés à l'atteinte de l'œil adelphe, indépendante de l'âge, du sexe, du tabagisme et de la prise d'aspirine (Newman *et al.*, 2002). Dans une autre étude prospective portant sur trois cent quatre-vingt-huit patients avec une NOIANA, le taux d'incidence cumulée de bilatéralisation à cinq ans était de 35 %. Le risque de bilatéralisation était associé au diabète chez les patients de moins de quarante-cinq ans et au sexe masculin (Beri *et al.*, 1987). Le risque de bilatéralisation semble être plus important chez les patients de moins de cinquante ans, surtout en présence d'un diabète de type 1 et d'anémie, et est de l'ordre de 40 % (Preechawat *et al.*, 2007). Dans la plupart de cas de NOIANA bilatérale, le résultat visuel final est similaire entre les deux yeux atteints (Boone *et al.*, 1996 ; Preechawat *et al.*, 2007).

Traitement

Il n'existe pas de traitement définitif pour la NOIANA. Le rôle principal de l'ophtalmologue est d'exclure l'artérite à cellules géantes et de prendre en charge les facteurs de risque cardiovasculaire qui peuvent être associés. Le traitement chirurgical de décompression du nerf optique a été évalué dans une étude prospective, multicentrique et randomisée, l'IONDT, mais n'a pas démontré de bénéfice visuel ; 32,6 % des patients du groupe opéré versus 42,7 % du groupe non opéré ont montré une amélioration de l'acuité visuelle de trois lignes ou plus après six mois. Par ailleurs, 23,9 % des patients du groupe opéré versus 12,4 % du groupe non opéré ont perdu trois lignes ou plus d'acuité visuelle à six mois (*The Ischemic Optic Neuropathy Decompression Trial Research Group*, 1995).

Divers traitements médicamenteux ont été étudiés mais sans bénéfice visuel définitif ; ils comprennent l'hémodilution (Haas *et al.*, 1994), l'oxygénothérapie hyperbare (Arnold *et al.*, 1996b), la levodopa et carbidopa (Johnson *et al.*, 1996, 2000 ; Simsek *et al.*, 2005), les agents anticoagulants et antiplaquettaires (Arnold et Levin, 2002), les corticostéroïdes (Arnold et Levin, 2002), l'instillation topique de brimonidine tartrate 0,2 % (Wilhelm *et al.*, 2006), l'injection intravitréenne de triamcinolone acétonide (Jonas *et al.*, 2007 ; Kaderli *et al.*, 2007) et de bevacizumab (Bennett *et al.*, 2007 ; Kelman, 2007), et l'acide acétylsalicylique (Botelho *et al.*, 1996 ; Beck *et al.*, 1997 ; Kupersmith *et al.*, 1997 ; Salomon *et al.*, 1999b ; Newman *et al.*, 2002).

Les résultats sur l'effet de l'acide acétylsalicylique quant à l'amélioration de l'acuité visuelle dans la NOIANA et la prévention de l'atteinte de l'œil adelphe sont contradictoires ; de plus, l'étude IONDT n'a pas démontré un bénéfice à long terme (Newman *et al.*, 2002). Cependant, étant donné son effet bénéfique général sur la

prévention des maladies cardiovasculaires qui existent souvent chez les patients atteints de NOIANA, il est raisonnable d'envisager son administration dans ce contexte.

Papillopathie diabétique

Divers auteurs ont décrit, dès les années 1970, la présence d'un œdème papillaire unilatéral ou bilatéral, transitoire et ayant des répercussions minimales sur la fonction visuelle chez les patients diabétiques. Tous les patients étaient jeunes, âgés de 20 à 30 ans, et avaient un diabète de type 1 (Lubow et Makley, 1971 ; Appen *et al.*, 1980 ; Barr *et al.*, 1980 ; Pavan *et al.*, 1980). Étant donné son décours bénin, le terme de papillopathie diabétique a été introduit pour le différencier des autres causes d'œdème papillaire. Par la suite, la papillopathie diabétique a été rapportée également chez les patients avec un diabète de type 2 et ayant un âge moyen de 50 ans ou plus (Regillo *et al.*, 1995 ; Bayraktar *et al.*, 2002). Selon une étude rétrospective sur 3123 diabétiques de type 2 et 112 diabétiques de type 1, 0,5 % et 1,8 % respectivement ont présenté une papillopathie diabétique (Bayraktar *et al.*, 2002). L'œdème papillaire peut être bilatéral jusqu'à 50 % des cas, avec la plupart des patients ayant un œdème bilatéral au moment de la présentation. Il est, dans la majorité des cas, diffus et hyperhémique, souvent associé à des hémorragies péripapillaires en flammèches ; des vaisseaux télangiectasiques sont présents à la surface papillaire.

Au moment de la présentation, l'acuité visuelle varie habituellement entre 1/10 et 10/10. Dans une série de 24 yeux, 63 % avaient une acuité visuelle égale ou supérieure à 5/10 et 37 % une acuité visuelle entre 1/10 et 5/10 (Bayraktar *et al.*, 2002). Dans une autre série portant sur 27 yeux, 74 % avaient une acuité visuelle égale ou supérieure à 4/10, avec seulement 7 % ayant une acuité visuelle égale ou inférieure à 1/20 (Regillo *et al.*, 1995).

Dans la plupart des cas, une rétinopathie diabétique non proliférante est présente, souvent minime, mais un œdème maculaire cliniquement significatif ainsi que des zones de non-perfusion capillaire sont souvent associés à la papillopathie diabétique. L'œdème maculaire est le résultat de la maculopathie diabétique et plus rarement d'une extension de l'œdème papillaire lui-même dans la région maculaire (Regillo *et al.*, 1995) ; dans ce dernier cas, il peut parfois prendre l'aspect d'étoile maculaire (Friedrich *et al.*, 2001).

L'angiographie à la fluorescéine permet de mettre en évidence ces altérations vasculaires et de faire la distinction entre les vaisseaux télangiectasiques de la papillopathie diabétique et les néovaisseaux prépapillaires de la rétinopathie diabétique proliférante. Les premiers sont orientés de façon radiaire et se trouvent sur la surface de la papille optique sans extension dans la cavité vitrénne, alors que les néovaisseaux sont distribués de façon aléatoire et peuvent être surélevés au-dessus du plan de la papille et s'étendre

dans la cavité vitrénne. De plus, la diffusion du colorant est plus marquée en présence de néovaisseaux avec diffusion du colorant dans le vitré, alors que la diffusion est plus modérée et limitée au niveau papillaire et péripapillaire pour les vaisseaux télangiectasiques de la papillopathie diabétique (Regillo *et al.*, 1995 ; Bayraktar *et al.*, 2002 ; Vaphiades, 2002).

Le diagnostic doit être fait après exclusion d'autres causes d'œdème papillaire, notamment celle associée à une crise hypertensive ou à un processus expansif intracérébral pour les formes bilatérales, et la papillite inflammatoire démyélinisante ou infectieuse pour les formes unilatérales. À noter que Hayreh considère la papillopathie diabétique comme étant une forme précoce, parfois asymptomatique, de la neuropathie optique ischémique antérieure non artéritique (NOIANA) et considère les deux formes d'œdème papillaire comme étant une seule entité clinique et non comme deux pathologies distinctes (Hayreh, 2002 ; Hayreh et Zimmerman, 2007) contrairement à d'autres auteurs (Barr *et al.*, 1980 ; Bayraktar *et al.*, 2002 ; Vaphiades, 2002).

L'évolution de la papillopathie diabétique se fait spontanément vers la résolution selon une durée variable. En général, elle persiste plus de trois mois et régresse après un temps moyen de huit mois mais peut persister pendant plus d'une année (Regillo *et al.*, 1995 ; Bayraktar *et al.*, 2002). Après résolution de l'œdème papillaire, 75 % des yeux présentent une acuité visuelle égale ou supérieure à 4-5/10 (Regillo *et al.*, 1995 ; Bayraktar *et al.*, 2002). La papillopathie diabétique semble être un facteur de risque pour la progression de la rétinopathie diabétique non proliférante vers des formes non proliférantes plus sévères, voire vers la rétinopathie proliférante, surtout lorsque la durée du diabète est longue et que l'atteinte papillaire est bilatérale (Bayraktar *et al.*, 2002 ; Bandello et Menchini, 2004). Un suivi régulier de ces patients est alors recommandé.

NEUROPATHIES OPTIQUES ISCHÉMIQUES POSTÉRIEURES

Les neuropathies optiques ischémiques postérieures (NOIP) représentent une forme rare de neuropathies optiques ischémiques ; elles se manifestent cliniquement de la même façon que les neuropathies optiques rétrobulbaires. Elles doivent être considérées comme diagnostic d'exclusion une fois que les autres causes des neuropathies optiques rétrobulbaires sont écartées. Les critères diagnostiques des NOIP sont résumés au tableau 20-IV (Hayreh, 2004 ; Buono et Foroozan, 2005).

Étiologiquement, on peut distinguer trois types de NOIP :

- les neuropathies optiques ischémiques postérieures artéritiques (NOIPA) ;
- les neuropathies optiques ischémiques postérieures non artéritiques (NOIPNA) ;

Tableau 20-IV

Critères diagnostiques des neuropathies optiques ischémiques postérieures.

Baisse visuelle brutale associée ou non à un déficit aigu du champ visuel en rapport avec une neuropathie optique

Réflexe pupillaire afférent relatif en cas d'atteinte unilatérale ou bilatérale asymétrique, ou pupilles peu ou non réactives à la lumière en cas d'atteinte bilatérale symétrique

Aspect normal de la papille optique et du fond d'œil à l'examen biomicroscopique et angiographique au moment du déficit visuel (contrairement aux NOIA où la présence d'œdème papillaire est nécessaire pour le diagnostic)

Exclusion de toute autre cause immédiatement identifiable du déficit visuel constaté (traumatisme oculaire, opacification de milieux optiques, neuropathie optique glaucomateuse, occlusion vasculaire de la rétine, cicatrices chorioretiniennes, etc.)

Exclusion de toute autre cause de neuropathie optique rétrobulbaire (compressive, démyélinisante, inflammatoire, infiltrative, toxique, traumatique)

Potentiels visuels évoqués anormaux

Électrorétinogramme normal

Développement d'atrophie papillaire après 4 à 8 semaines de l'apparition du déficit visuel

– les neuropathies optiques ischémiques postérieures peropératoires (NOIPP).

Même si les NOIP apparaissent principalement chez les personnes d'âge moyen et plus, tous les âges sont concernés. Gerber et al. ont décrit un cas chez un patient de quinze ans (Gerber et al., 1992).

Manifestations cliniques

Dans la littérature, les informations sur la présentation clinique de NOIP proviennent essentiellement des cas isolés ou de cas séries anecdotiques, à l'exception de trois études rétrospectives portant sur un nombre de patients allant de quatorze à soixante-douze (Isayama et al., 1983 ; Sadda et al., 2001 ; Hayreh, 2004). Les patients avec une NOIP artéritique ou non artéritique se présentent classiquement avec une perte visuelle aiguë, unilatérale ou bilatérale, qui apparaît parfois le matin au réveil. Dans certains cas, la perte visuelle peut être progressive ou se précéder d'amauroses fugaces pour les cas liés à l'artérite à cellules géantes. Les patients avec une NOIP peropératoire présentent, dès qu'ils sont éveillés après l'anesthésie, une perte visuelle souvent profonde, bilatérale et généralement irréversible (Sadda et al., 2001 ; Hayreh, 2004 ; Buono et Foroozan, 2005).

Lors du premier examen, l'acuité visuelle peut être normale ou varier jusqu'à la non-perception lumineuse. Les déficits du champ visuel consistent surtout en des scotomes centraux seuls, centrocœux seuls ou centraux en association avec d'autres déficits périphériques du champ visuel. Les déficits périphériques inféro-nasaux ou inférieurs altitudinaux typiques des NOIA apparaissent rarement dans les NOIP. Dans d'autres cas encore, il peut y avoir une constriction périphérique généralisée et profonde du champ visuel avec préservation d'un îlot central (Hayreh, 2004). Les études histopathologiques montrent des lésions ischémiques localisées sur le plan transverse, périphérique, altitudinal ou axial du nerf optique (Isayama et Takahashi, 1983). Ces variations d'atteinte du nerf optique dépendent de la source d'approvisionnement sanguin de sa partie postérieure, surtout en rapport avec l'artère centrale de la rétine. Si l'ensemble de l'apport sanguin provient du système vasculaire centripète périphérique à partir de branches du plexus pial, la partie centrale du nerf optique est la plus vulnérable à l'ischémie puisqu'il est situé dans la partie la plus distale du réseau capillaire terminal de ces branches vasculaires ; il en résulte un déficit du champ visuel central. Lorsque la partie postérieure du nerf optique possède également un système vasculaire centrifuge à partir des branches intraneurales de l'artère centrale de la rétine, et que le flux sanguin n'est pas encore compromis dans cette dernière grâce aux mécanismes d'autorégulation, la partie centrale du nerf optique peut être épargnée alors que sa partie périphérique, dépendante du fin plexus capillaire pial hypoperfusé, devient ischémique. Puisque chaque branche collatérale approvisionne une partie localisée et de taille variable de la partie postérieure du nerf optique, l'occlusion des différentes collatérales peut entraîner une variété de déficits du champ visuel (Hayreh, 2004).

Le reste de l'examen ophtalmologique est sans particularité si ce n'est la présence d'un réflexe pupillaire afférent relatif ipsilatéral en cas de NOIP unilatérale ou bilatérale asymétrique. À la phase aiguë, il n'existe pas d'anomalie papillaire ni du fond d'œil à l'ophtalmoscopie ou à l'angiographie à la fluorescéine. Contrairement à la NOIANA, la papille optique dans la NOIPNA n'a pas de caractéristiques morphologiques considérées à risque (petite taille, absence d'excavation physiologique) (Sadda et al., 2001). Chez les patients âgés de plus de cinquante ans, il est primordial d'exclure l'artérite à cellules géantes. Une pâleur papillaire plus marquée dans sa partie temporale apparaît généralement en quatre à huit semaines ;

l'apparition d'une excavation papillaire dans les NOIPNA est rare (Sonty et Schwartz, 1983 ; Hayreh, 2004).

Neuropathie optique ischémique postérieure artéritique

Cette forme de NOIP est principalement liée à l'artérite à cellules géantes, plus rarement à d'autres vascularites telles que l'artérite de Takayasu, la périartérite noueuse ou le lupus érythémateux systémique (Kiyosawa et Asano, 1982 ; Hutchinson, 1984 ; Jabs et al., 1986). Quoique les artères les plus fréquemment concernées par l'artérite à cellules géantes soient les artères ciliaires postérieures, responsables du développement de NOIAA, l'artérite à cellules géantes peut parfois concerner d'autres artères orbitaires ; la NOIPA est alors due à l'occlusion inflammatoire de branches collatérales suppléant la partie postérieure du nerf optique. La NOIPA est plus rare que la NOIAA ; dans une étude sur cent vingt-trois yeux avec perte visuelle due à une artérite à cellules géantes, quatre-vingt-quatorze yeux (76 %) avaient une NOIA et vingt-neuf yeux seulement (24 %) une NOIP (Hayreh et al., 1998b).

Le traitement de cette forme de neuropathie optique est le même que celui de l'artérite à cellules géantes et consiste en une corticothérapie agressive selon le même protocole que les formes antérieures (cf. *supra*). Ce traitement n'améliore pas significativement le niveau visuel de ces patients mais prévient son aggravation et sa bilatéralisation (Hayreh, 2004).

Neuropathie optique ischémique postérieure non artéritique

Dans la littérature, une association entre NOIPNA et une variété de maladies systémiques — diabète sucré, maladies cardiovasculaires, cérébrovasculaires et vasculaires périphériques, hypertension et hypotension artérielle, artériosclérose, athérosclérose, hypercholestérolémie, pathologies rhumatismales et thyroïdiennes, ulcères gastro-intestinaux — est décrite (Isayama et al., 1983 ; Hayreh, 2004). Il existe des cas anecdotiques de NOIP en association avec la migraine (Lee et al., 1996), la sténose ou l'occlusion carotidienne (Isayama et Takahashi, 1983), la dissection carotidienne (Tsai et Sun, 1997), la rupture d'anévrysme de l'artère communicante antérieure (Claes et al., 2006), l'hématome extradural (Gerber et al., 1992), le traumatisme craniocérébral avec hémorragie sous-arachnoïdienne (Isayama et Takahashi, 1983), l'anémie aplastique (Isayama et Takahashi, 1983), la drépanocytose (Perlman et al., 1994), l'hémodialyse (Buono et al., 2003) et l'embolisation fongique par *Aspergillus fumigatus* (Weinstein et al., 1989), pour n'en citer que quelques-uns.

Lorsque la prévalence de maladies systémiques majeures associées à la NOIPNA est comparée avec celle d'une population contrôlée du même âge, une prévalence significativement plus élevée d'hypertension artérielle, de maladies cardiaques ischémiques, cérébrovasculaires, carotidiennes et vasculaires périphériques, de diabète sucré, de migraines et d'ulcères gastro-intestinaux est observée chez les patients avec une NOIPNA (Hayreh, 2004). Ces associations ne signifient pas obligatoirement une relation de cause à effet mais constituent des facteurs de risque pour le développement des NOIPNA. Ainsi, sa pathogenèse est multifactorielle ; des maladies systémiques, des facteurs vasculaires généraux et/ou locaux et d'autres facteurs prédisposants anatomiques et/ou une autorégulation défectueuse peuvent précipiter la survenue de la NOIPNA.

La corticothérapie systémique orale à haute dose permet une amélioration significative de l'acuité visuelle et du champ visuel chez les patients traités par rapport aux patients non traités (Hayreh,

2004). Cependant, une amélioration fonctionnelle spontanée peut survenir jusqu'à un certain degré en absence de traitement. Satta *et al.* ont rapporté une amélioration de l'acuité visuelle (trois lignes ou plus de l'échelle Snellen) dans 34 % de cas, une stabilisation et une détérioration dans 28 % et 38 % respectivement (Satta *et al.*, 2001). Ces résultats doivent être interprétés avec prudence car, comme mentionné ci-dessus, si l'amélioration de l'acuité visuelle ne s'accompagne pas d'une amélioration concomitante du champ visuel central, l'amélioration de l'acuité visuelle peut simplement résulter d'une fixation excentrique. Comme les facteurs de risque systémiques peuvent jouer un rôle dans la pathogenèse de la NOIPNA, la correction de ces derniers doit être envisagée afin de prévenir l'atteinte de l'œil adelphe.

Neuropathie optique ischémique postérieure peropératoire

L'incidence de la NOIPP varie en fonction du type d'intervention et peut aller jusqu'à 0,11 % (Buono et Foroosan, 2005 ; Torossian *et al.*, 2006). Elle a été rapportée essentiellement après chirurgie de la colonne vertébrale (Murphy, 2003 ; Gill et Heavner, 2006 ; Stambough *et al.*, 2007) et après dissection radicale du cou avec ligature de la veine jugulaire (Schobel *et al.*, 1995), mais également dans les suites de diverses interventions chirurgicales orthopédiques (Rizzo et Lessell, 1987), cardiaques (Onorati *et al.*, 2006), pulmonaires (Chisholm, 1969), vasculaires périphériques (Remigio et Wertenbaker, 2000), neurochirurgicales (Asayama *et al.*, 2005), abdominales (Chisholm, 1969), et aussi après interventions dans la sphère ophtalmologique telles que la chirurgie de la cataracte (Luscavage *et al.*, 2001), du strabisme (Retout *et al.*, 1989), des paupières (Kordic *et al.*, 2005) et de l'orbite (Hayreh, 2004).

La NOIPP apparaît dans la période postopératoire immédiate, parfois retardée de quelques jours, et entraîne un déficit visuel souvent aigu, profond et bilatéral, et plus rarement une détérioration visuelle progressive. L'acuité visuelle varie de 20/70 à la non-perception lumineuse. Approximativement la moitié des patients a une acuité visuelle initiale limitée à la non-perception lumineuse et 75 % aux mouvements de la main ou moins ; 38 % de patients ont un certain degré de récupération visuelle, surtout ceux avec une acuité visuelle de départ relativement préservée mais 50 % ont une acuité visuelle finale de « mouvements de la main » ou moins

(Buono et Foroosan, 2005). La NOIPP aboutit à l'atrophie papillaire sans élargissement de l'excavation (Buono et Foroosan, 2005).

La pathogenèse de la NOIPP est multifactorielle. Les facteurs de risque principaux incluent l'hypotension artérielle sévère et prolongée — liée à une anesthésie prolongée, un traumatisme chirurgical et/ou une perte sanguine massive —, l'anémie préopératoire ou suite à l'hémodilution résultant de l'administration intraveineuse de grandes quantités de liquides pour compenser la perte sanguine, et l'augmentation de la pression veineuse orbitaire avec œdème facial et orbitaire ; cette dernière peut résulter d'une ligature de la veine jugulaire ou lors d'une position soutenue tête en bas (position de Trendelenburg) ou sur le ventre (via une augmentation de la pression veineuse abdominale, surtout chez les patients obèses). Une compression oculaire directe a également été évoquée comme facteur favorisant mais il semble plus probable qu'elle entraîne une NOIA ou une occlusion de l'artère centrale de la rétine, via une augmentation de la pression intraoculaire, plutôt qu'une NOIP (Dunker *et al.*, 2002 ; Hayreh, 2004 ; Buono et Foroosan, 2005). Ces modifications hémodynamiques ont, certes, un rôle important pour la pathogenèse de la NOIPP mais tous les patients ne sont pas aussi sensibles aux mêmes effets, sinon cette condition serait plus fréquente. Une variation anatomique de l'apport sanguin à la partie intraorbitaire du nerf optique et une dysrégulation vasculaire liée à l'athérosclérose et à d'autres maladies vasculaires (hypertension, diabète, hypercholestérolémie, maladie coronarienne, cardiopathie congestive, arythmies cardiaques et maladies cérébrovasculaires) peuvent rendre certains patients plus sensibles aux modifications hémodynamiques peropératoires et conduire à la NOIPP (Buono et Foroosan, 2005).

La correction des paramètres hémodynamiques, la corticothérapie systémique, les agents antiplaquettaires et des mesures visant à réduire la pression intraoculaire et celle du liquide céphalorachidien ont été essayés comme options thérapeutiques mais sans effet bénéfique sur la vision, à l'exception peut-être de la correction des paramètres hémodynamiques (Hayreh, 2004 ; Buono et Foroosan, 2005).

Pour éviter le développement de la NOIPP, la prise de mesures prophylactiques, avant et pendant l'intervention chirurgicale, prend alors toute son importance et repose sur notre responsabilité médicale.

À RETENIR

- ✓ La NOIAA est la complication oculaire la plus fréquente de l'artérite à cellules géantes. Il s'agit d'une urgence ophtalmologique.
- ✓ La claudication de la mâchoire et la douleur de la nuque sont les manifestations cliniques les plus suggestives du diagnostic mais des formes occultes existent.
- ✓ La NOIAA entraîne souvent une baisse visuelle massive. Des antécédents d'amauroses fugaces, de diplopie et l'association de la NOIA avec l'occlusion de l'artère ciliariétinienne et/ou avec une ischémie choroïdienne sectorielle doivent faire suspecter l'artérite à cellules géantes.
- ✓ Aucun paramètre clinique ni biologique n'est spécifique au diagnostic. L'association d'une CRP au-delà de 2,45 mg/dl à une VS de 47 mm par heure ou plus a une spécificité de 97 %.
- ✓ L'examen de référence pour diagnostiquer l'artérite à cellules géantes demeure la biopsie de l'artère temporale superficielle. Un résultat négatif de la biopsie n'exclut pas le diagnostic et une biopsie bilatérale peut être réalisée si la suspicion clinique reste élevée.
- ✓ La corticothérapie reste le seul traitement efficace de l'artérite à cellules géantes. Dans la majorité des cas, elle prévient la progression de l'atteinte ipsilatérale et sa bilatéralisation.
- ✓ Le pronostic visuel de la NOIA liée à l'artérite à cellules géantes est réservé.
- ✓ La NOIANA est la neuropathie optique ischémique la plus fréquente. Une papille de petite taille avec une excavation physiologique petite ou absente prédispose à son développement mais sa pathogenèse est multifactorielle. Le diabète semble être le facteur de risque cardiovasculaire le plus constamment identifié. Le syndrome d'apnées obstructives du sommeil et l'hypotension artérielle nocturne jouent un rôle important pour le développement de la NOIANA chez les patients dont les mécanismes d'autorégulation sont altérés.

- ✓ Il n'existe pas de traitement définitif pour la NOIANA. Les formes récidivantes sont rares. Le risque de bilatéralisation est de 15 % à cinq ans. Le traitement chirurgical de décompression du nerf optique n'a pas démontré de bénéfice visuel.
- ✓ La NOIP est un diagnostic d'exclusion. Chez les patients âgés de plus de cinquante ans, il est primordial d'exclure l'artérite à cellules géantes.
- ✓ La NOIP peropératoire entraîne un déficit visuel souvent aigu, profond et bilatéral. Les facteurs de risque principaux incluent l'hypotension artérielle sévère et prolongée, l'anémie peropératoire et l'augmentation de la pression veineuse orbitaire avec œdème facial et orbitaire.

BIBLIOGRAPHIE

- Appen R.E., Chandra S.R., Klein R. *et al.* (1980). Diabetic papillopathy. *Am J Ophthalmol*, 90 : 203-209.
- Arnold A.C. et Hepler R.S. (1994a). Natural history of nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. *J Neuroophthalmol*, 14 : 66-69.
- Arnold A.C. et Hepler R.S. (1994b). Fluorescein angiography in acute nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. *Am J Ophthalmol*, 117 : 222-230.
- Arnold A.C., Badr M.A. et Hepler R.S. (1996a). Fluorescein angiography in nonischemic optic disc edema. *Arch Ophthalmol*, 114 : 293-298.
- Arnold A.C., Hepler R.S., Lieber M. *et al.* (1996b). Hyperbaric oxygen therapy for nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. *Am J Ophthalmol*, 122 : 535-541.
- Arnold A.C. et Levin L.A. (2002). Treatment of ischemic optic neuropathy. *Semin Ophthalmol*, 17 : 39-46.
- Arnold A.C. (2003). Pathogenesis of nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. *J Neuroophthalmol*, 23 : 157-163.
- Asayama K., Tsuda H., Saito N. *et al.* (2005). [Bilateral posterior ischemic optic neuropathy following subdural hematoma drainage]. *Nippon Ganka Gakkaï Zasshi*, 109 : 26-30.
- Bandello F. et Menchini F. (2004). Diabetic papillopathy as a risk factor for progression of diabetic retinopathy. *Retina*, 24 : 183-184.
- Bandini F., Benedetti L., Ceppa P. *et al.* (2005). Uveitis as a presenting sign of giant cell arteritis. *J Neuroophthalmol*, 25 : 247-248.
- Barr C.C., Glaser J.S. et Blankenship G. (1980). Acute disc swelling in juvenile diabetes. Clinical profile and natural history of 12 cases. *Arch Ophthalmol*, 98 : 2185-2192.
- Bayraktar Z., Alacali N. et Bayraktar S. (2002). Diabetic papillopathy in type II diabetic patients. *Retina*, 22 : 752-758.
- Beck R.W., Savino P.J., Repka M.X. *et al.* (1984). Optic disc structure in anterior ischemic optic neuropathy. *Ophthalmology*, 91 : 1334-1337.
- Beck R.W., Servais G.E. et Hayreh S.S. (1987). Anterior ischemic optic neuropathy. IX. Cup-to-disc ratio and its role in pathogenesis. *Ophthalmology*, 94 : 1503-1508.
- Beck R.W., Hayreh S.S., Podhajsky P.A. *et al.* (1997). Aspirin therapy in nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. *Am J Ophthalmol*, 123 : 212-217.
- Bennett J.L., Thomas S., Olson J.L. *et al.* (2007). Treatment of nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy with intravitreal bevacizumab. *J Neuroophthalmol*, 27 : 238-240.
- Beri M., Klugman M.R., Kohler J.A. *et al.* (1987). Anterior ischemic optic neuropathy. VII. Incidence of bilaterality and various influencing factors. *Ophthalmology*, 94 : 1020-1028.
- Biousse V., Kerrison J.B. et Newman N.J. (2000). Is non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy related to homocysteine? *Br J Ophthalmol*, 84 : 555.
- Boghen D.R. et Glaser J.S. (1975). Ischaemic optic neuropathy. The clinical profile and history. *Brain*, 98 : 689-708.
- Boone M.I., Massry G.G., Frankel R.A. *et al.* (1996). Visual outcome in bilateral nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. *Ophthalmology*, 103 : 1223-1228.
- Borruat F.X., Bogousslavsky J., Uffer S. *et al.* (1993). Orbital infarction syndrome. *Ophthalmology*, 100 : 562-568.
- Botelho P.J., Johnson L.N. et Arnold A.C. (1996). The effect of aspirin on the visual outcome of nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. *Am J Ophthalmol*, 121 : 450-451.
- Buono L.M., Foroozan R., Savino P.J. *et al.* (2003). Posterior ischemic optic neuropathy after hemodialysis. *Ophthalmology*, 110 : 1216-1218.
- Buono L.M. et Foroozan R. (2005). Perioperative posterior ischemic optic neuropathy : review of the literature. *Surv Ophthalmol*, 50 : 15-26.
- Burde R.M. (1993). Optic disk risk factors for nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. *Am J Ophthalmol*, 116 : 759-764.
- Carroll S.C., Gaskin B.J. et Danesh-Meyer H.V. (2006). Giant cell arteritis. *Clin Experiment Ophthalmol*, 34 : 159-173 ; quiz 194.
- Casson R.J., Fleming F.K., Shaikh A. *et al.* (2001). Bilateral ocular ischemic syndrome secondary to giant cell arteritis. *Arch Ophthalmol*, 119 : 306-307.
- Chan C.C., Paine M. et O'Day J. (2001). Steroid management in giant cell arteritis. *Br J Ophthalmol*, 85 : 1061-1064.
- Chen C.S., Lee A.W., Kelman S. *et al.* (2007). Anterior ischemic optic neuropathy in moyamoya disease : a first case report. *Eur J Neurol*, 14 : 823-825.
- Chi T., Ritch R., Stickler D. *et al.* (1989). Racial differences in optic nerve head parameters. *Arch Ophthalmol*, 107 : 836-839.
- Chiari M., Manzoni G.C. et Van de Geijn E.J. (1994). Ischemic optic neuropathy after sumatriptan in a migraine with aura patient. *Headache*, 34 : 237-238.
- Chisholm I.A. (1969). Optic neuropathy of recurrent blood loss. *Br J Ophthalmol*, 53 : 289-295.
- Chisholm I.H. (1975). Cortical blindness in cranial arteritis. *Br J Ophthalmol*, 59 : 332-333.
- Chung S.M., Gay C.A. et McCrary J.A. 3rd (1994). Nonarteritic ischemic optic neuropathy. The impact of tobacco use. *Ophthalmology*, 101 : 779-782.
- Claes C., Milea D., Bodaghi B. *et al.* (2006). Acute retrobulbar optic neuropathy due to rupture of an anterior communicating artery aneurysm. *Acta Ophthalmol Scand*, 84 : 145-146.
- Cohen S. et Gardner F. (2006). Bilateral choroidal ischemia in giant cell arteritis. *Arch Ophthalmol*, 124 : 922.
- Coppeto J.R. et Greco T. (1989). Mydriasis in giant-cell arteritis. *J Clin Neuroophthalmol*, 9 : 267-269.
- Coupal D.J. et Patel A.D. (2003). Siegrist streaks in giant cell arteritis. *J Neuroophthalmol*, 23 : 272-273.
- Crompton J.L., Burrow D.J. et Iyer P.V. (1989). Bilateral internuclear ophthalmoplegia – an unusual initial presenting sign of giant cell arteritis. *Aust NZ J Ophthalmol*, 17 : 71-74.
- Currie J. et Lessell S. (1984). Tonic pupil with giant cell arteritis. *Br J Ophthalmol*, 68 : 135-138.
- Danesh-Meyer H., Savino P.J. et Gamble G.G. (2005). Poor prognosis of visual outcome after visual loss from giant cell arteritis. *Ophthalmology*, 112 : 1098-1103.
- Danesh-Meyer H.V., Savino P.J. et Sergott R.C. (2001). The prevalence of cupping in end-stage arteritic and nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. *Ophthalmology*, 108 : 593-598.
- Daudin J.-B., Bluwol E., Chaîne G. *et al.* (2006). Artérite à cellules géantes révélée par des nodules cotonneux. *J Fr Ophtalmol*, 29 : e28.
- Denis G., Fantin J., Grandon M. *et al.* (1984). Neuropathie ischémique aiguë bilatérale dans le cadre d'une péri-artérite noueuse. *Bull Soc Ophtalmol Fr*, 84 : 909-911.
- Desmet G.D., Knockaert D.C. et Bobbaers H.J. (1990). Temporal arteritis : the silent presentation and delay in diagnosis. *J Intern Med*, 227 : 237-240.
- Dunker S., Hsu H.Y., Sebag J. *et al.* (2002). Perioperative risk factors for posterior ischemic optic neuropathy. *J Am Coll Surg*, 194 : 705-710.
- Fietta P., Manganeli P., Zanetti A. *et al.* (2002). Familial giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica : aggregation in 2 families. *J Rheumatol*, 29 : 1551-1555.
- Fineman M.S., Savino P.J., Federman J.L. *et al.* (1996). Branch retinal artery occlusion as the initial sign of giant cell arteritis. *Am J Ophthalmol*, 122 : 428-430.
- Fivgas G.D. et Newman N.J. (1999). Anterior ischemic optic neuropathy following the use of a nasal decongestant. *Am J Ophthalmol*, 127 : 104-106.
- Flammer J. (1996). To what extent are vascular factors involved in the pathogenesis of glaucoma. In : Kaiser H.J., Flammer J., Hendrickson P. (éd.). *Ocular Blood Flow. New Insights into the Pathogenesis of Ocular Diseases*. Karger AG, Basel : 12-39.
- Flammer J., Haefliger I.O., Orgul S. *et al.* (1999). Vascular dysregulation : a principal risk factor for glaucomatous damage? *J Glaucoma*, 8 : 212-219.
- Flammer J., Orgul S., Costa V.P. *et al.* (2002). The impact of ocular blood flow in glaucoma. *Prog Retin Eye Res*, 21 : 359-393.
- Flammer J. et Mozaffarieh M. (2007). What is the present pathogenetic concept of glaucomatous optic neuropathy? *Surv Ophthalmol*, 52 : S162-173.
- Foroozan R., Deramo V.A., Buono L.M. *et al.* (2003). Recovery of visual function in patients with biopsy-proven giant cell arteritis. *Ophthalmology*, 110 : 539-542.
- Fraunfelder F.W., Pomeranz H.D. et Egan R.A. (2006). Nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy and sildenafil. *Arch Ophthalmol*, 124 : 733-734.
- Friedland S., Winterkorn J.M. et Burde R.M. (1996). Luxury perfusion following anterior ischemic optic neuropathy. *J Neuroophthalmol*, 16 : 163-171.
- Friedrich Y., Feiner M., Gawi H. *et al.* (2001). Diabetic papillopathy with macular star mimicking clinically significant diabetic macular edema. *Retina*, 21 : 80-82.
- Fry C.L., Carter J.E., Kanter M.C. *et al.* (1993). Anterior ischemic optic neuropathy is not associated with carotid artery atherosclerosis. *Stroke*, 24 : 539-542.
- Galetta S.L., Balcer L.J. et Liu G.T. (1997). Giant cell arteritis with unusual flow-related neuro-ophthalmologic manifestations. *Neurology*, 49 : 1463-1465.

- Gerber C.J., Neil-Dwyer G. et Kennedy P. (1992). Posterior ischaemic optic neuropathy after a spontaneous extradural haematoma. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 55 : 630.
- Gerstle C.C. et Friedman A.H. (1980). Marginal corneal ulceration (limbal guttering) as a presenting sign of temporal arteritis. *Ophthalmology*, 87 : 1173-1176.
- Ghanchi F.D. et Dutton G.N. (1997). Current concepts in giant cell (temporal) arteritis. *Surv Ophthalmol*, 42 : 99-123.
- Gill B. et Heavner J.E. (2006). Postoperative visual loss associated with spine surgery. *Eur Spine J*, 15 : 479-484.
- Gonzalez-Gay M.A., Garcia-Porrúa C., Llorca J. et al. (2000). Visual manifestations of giant cell arteritis. Trends and clinical spectrum in 161 patients. *Medicine (Baltimore)*, 79 : 283-292.
- Grieshaber M.C., Mozaffarieh M. et Flammer J. (2007). What is the link between vascular dysregulation and glaucoma? *Surv Ophthalmol*, 52 : S144-154.
- Guyver D.R., Miller N.R., Auer C.L. et al. (1985). The risk of cerebrovascular and cardiovascular disease in patients with anterior ischemic optic neuropathy. *Arch Ophthalmol*, 103 : 1136-1142.
- Haas A., Uyguner I., Sochor G.E. et al. (1994). [Non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy: long-term results after hemodilution therapy]. *Klin Monatsbl Augenheilkd*, 205 : 143-146.
- Haefliger I.O. et Hitchings R.A. (1990). Relationship between asymmetry of visual field defects and intraocular pressure difference in an untreated normal (low) tension glaucoma population. *Acta Ophthalmol (Copenh)*, 68 : 564-567.
- Haefliger I.O., Anderson, D.R. (1996). Blood flow regulation in the optic nerve head. In: Ritch R., Shields M.B., Krupin T. (ed.): *The Glaucomas*. Mosby-Year book, Inc., St Louis : 189-197.
- Haefliger I.O. (1997). Risk factors associated with glaucoma. *Klin Monatsbl Augenheilkd*, 210 : 265-268.
- Haefliger I.O. et Flammer J. (1997). Le syndrome vasospastique un facteur de risque associé au glaucome. In: Bechetoille A. (éd.). *Glaucomes*. Jappernard, Nantes : 273-275.
- Hamed L.M., Guy J.R., Moster M.L. et al. (1992). Giant cell arteritis in the ocular ischemic syndrome. *Am J Ophthalmol*, 113 : 702-705.
- Hattenhauer M.G., Leavitt J.A., Hodge D.O. et al. (1997). Incidence of nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. *Am J Ophthalmol*, 123 : 103-107.
- Hayreh S.S. (1974). Anterior ischaemic optic neuropathy. I. Terminology and pathogenesis. *Br J Ophthalmol*, 58 : 955-963.
- Hayreh S.S. (1980). Anterior ischemic optic neuropathy. IV. Occurrence after cataract extraction. *Arch Ophthalmol*, 98 : 1410-1416.
- Hayreh S.S. (1990). In vivo choroidal circulation and its watershed zones. *Eye*, 4 (Pt 2) : 273-289.
- Hayreh S.S., Joos K.M., Podhajsky P.A. et al. (1994). Systemic diseases associated with nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. *Am J Ophthalmol*, 118 : 766-780.
- Hayreh S.S., Podhajsky P.A., Raman R. et al. (1997a). Giant cell arteritis: validity and reliability of various diagnostic criteria. *Am J Ophthalmol*, 123 : 285-296.
- Hayreh S.S., Podhajsky P.A. et Zimmerman B. (1997b). Nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy: time of onset of visual loss. *Am J Ophthalmol*, 124 : 641-647.
- Hayreh S.S., Podhajsky P.A. et Zimmerman B. (1998a). Occult giant cell arteritis: ocular manifestations. *Am J Ophthalmol*, 125 : 521-526.
- Hayreh S.S., Podhajsky P.A. et Zimmerman B. (1998b). Ocular manifestations of giant cell arteritis. *Am J Ophthalmol*, 125 : 509-520.
- Hayreh S.S., Podhajsky P. et Zimmerman M.B. (1999). Role of nocturnal arterial hypotension in optic nerve head ischemic disorders. *Ophthalmologica*, 213 : 76-96.
- Hayreh S.S., Podhajsky P.A. et Zimmerman B. (2001). Ipsilateral recurrence of nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. *Am J Ophthalmol*, 132 : 734-742.
- Hayreh S.S. (2002). Diabetic papillopathy and nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. *Surv Ophthalmol*, 47 : 600-602; author reply 602.
- Hayreh S.S., Zimmerman B. et Kardon R.H. (2002). Visual improvement with corticosteroid therapy in giant cell arteritis. Report of a large study and review of literature. *Acta Ophthalmol Scand*, 80 : 355-367.
- Hayreh S.S. et Zimmerman B. (2003a). Management of giant cell arteritis. Our 27-year clinical study: new light on old controversies. *Ophthalmologica*, 217 : 239-259.
- Hayreh S.S. et Zimmerman B. (2003b). Visual deterioration in giant cell arteritis patients while on high doses of corticosteroid therapy. *Ophthalmology*, 110 : 1204-1215.
- Hayreh S.S. (2004). Posterior ischaemic optic neuropathy: clinical features, pathogenesis, and management. *Eye*, 18 : 1188-1206.
- Hayreh S.S. et Zimmerman B. (2005). Visual field abnormalities in nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy: their pattern and prevalence at initial examination. *Arch Ophthalmol*, 123 : 1554-1562.
- Hayreh S.S., Jonas J.B. et Zimmerman M.B. (2007). Nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy and tobacco smoking. *Ophthalmology*, 114 : 804-809.
- Hayreh S.S. et Zimmerman M.B. (2007). Incipient nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. *Ophthalmology*, 114 : 1763-1772.
- Hayreh S.S. et Zimmerman M.B. (2008). Nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy: natural history of visual outcome. *Ophthalmology*, 115 : 298-305.
- Horowitz J., Melamud A., Sela L. et al. (2001). Internal carotid artery hypoplasia presenting as anterior ischemic optic neuropathy. *Am J Ophthalmol*, 131 : 673-674.
- Howe L., D'Cruz D., Chopdar A. et al. (1995). Anterior ischaemic optic neuropathy in Wegener's granulomatosis. *Eur J Ophthalmol*, 5 : 277-279.
- Hunder G.G., Bloch D.A., Michel B.A. et al. (1990). The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of giant cell arteritis. *Arthritis Rheum*, 33 : 1122-1128.
- Hutchinson C.H. (1984). Polyarteritis nodosa presenting as posterior ischaemic optic neuropathy. *J R Soc Med*, 77 : 1043-1046.
- Isayama Y. et Takahashi T. (1983). Posterior ischemic optic neuropathy. II. Histopathology of the idiopathic form. *Ophthalmologica*, 187 : 8-18.
- Isayama Y., Takahashi T., Inoue M. et al. (1983). Posterior ischemic optic neuropathy. III. Clinical diagnosis. *Ophthalmologica*, 187 : 141-147.
- Jabs D.A., Miller N.R., Newman S.A. et al. (1986). Optic neuropathy in systemic lupus erythematosus. *Arch Ophthalmol*, 104 : 564-568.
- Jacobson D.M., Vierkant R.A. et Belongia E.A. (1997). Nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. A case-control study of potential risk factors. *Arch Ophthalmol*, 115 : 1403-1407.
- Johnson L.N. et Arnold A.C. (1994). Incidence of nonarteritic and arteritic anterior ischemic optic neuropathy. Population-based study in the state of Missouri and Los Angeles County, California. *J Neuroophthalmol*, 14 : 38-44.
- Johnson L.N., Gould T.J. et Krohel G.B. (1996). Effect of levodopa and carbidopa on recovery of visual function in patients with nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy of longer than six months' duration. *Am J Ophthalmol*, 121 : 77-83.
- Johnson L.N., Guy M.E., Krohel G.B. et al. (2000). Levodopa may improve vision loss in recent-onset, nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. *Ophthalmology*, 107 : 521-526.
- Jonas J.B. et Xu L. (1993). Optic disc morphology in eyes after nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 34 : 2260-2265.
- Jonas J.B., Spandau U.H., Harder B. et al. (2007). Intravitreal triamcinolone acetonide for treatment of acute nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 245 : 749-750.
- Kaderli B., Avci R., Yucel A. et al. (2007). Intravitreal triamcinolone improves recovery of visual acuity in nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. *J Neuroophthalmol*, 27 : 164-168.
- Kattah J.C., Chrousos G.A., Katz P.A. et al. (1994). Anterior ischemic optic neuropathy in Churg-Strauss syndrome. *Neurology*, 44 : 2200-2202.
- Kawasaki A., Purvin V.A. et Tang R. (1998). Bilateral anterior ischemic optic neuropathy following influenza vaccination. *J Neuroophthalmol*, 18 : 56-59.
- Kawasaki A., Purvin V.A. et Burgett R.A. (1999). Hyperhomocysteinemia in young patients with non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy. *Br J Ophthalmol*, 83 : 1287-1290.
- Kelman S.E. (2007). Intravitreal triamcinolone or bevacizumab for nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy: do they merit further study? *J Neuroophthalmol*, 27 : 161-163.
- Kiyosawa M. et Asano T. (1982). [A case of posterior ischemic optic neuropathy associated with pulseless disease]. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi*, 86 : 2050-2055.
- Kordic H., Flammer J., Mironow A. et al. (2005). Perioperative posterior ischemic optic neuropathy as a rare complication of blepharoplasty. *Ophthalmologica*, 219 : 185-188.
- Kupersmith M.J., Frohman L., Sanderson M. et al. (1997). Aspirin reduces the incidence of second eye NAION: a retrospective study. *J Neuroophthalmol*, 17 : 250-253.
- Laidlaw D.A., Smith P.E. et Hudgson P. (1990). Orbital pseudotumour secondary to giant cell arteritis: an unreported condition. *BMJ*, 300 : 784.
- Lee A.G., Brazis P.W. et Miller N.R. (1996). Posterior ischemic optic neuropathy associated with migraine. *Headache*, 36 : 506-510.
- Lee A.G., Tang R.A., Feldon S.E. et al. (2001). Orbital presentations of giant cell arteritis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 239 : 509-513.
- Liozon E., Hermann F., Ly K. et al. (2001). Risk factors for visual loss in giant cell (temporal) arteritis: a prospective study of 174 patients. *Am J Med*, 111 : 211-217.
- Liu G.T., Glaser J.S., Schatz N.J. et al. (1994). Visual morbidity in giant cell arteritis. Clinical characteristics and prognosis for vision. *Ophthalmology*, 101 : 1779-1785.
- Long R.G., Friedmann A.I. et James D.G. (1976). Scleritis and temporal arteritis. *Postgrad Med J*, 52 : 689-692.
- Looney B.D. (1999). Unilateral proptosis resulting from giant-cell arteritis. *J Am Optom Assoc*, 70 : 443-449.
- Lubow M. et Makley T.A., Jr. (1971). Pseudopapilledema of juvenile diabetes mellitus. *Arch Ophthalmol*, 85 : 417-422.
- Luscavage L.E., Volpe N.J. et Liss R. (2001). Posterior ischemic optic neuropathy after uncomplicated cataract extraction. *Am J Ophthalmol*, 132 : 408-409.
- Massin M., Berche C., Ullem M. et al. (1987). Neuropathique optique ischémique antérieure aiguë révélatrice d'un lupus érythémateux disséminé. *Ophthalmologie*, 1 : 61-63.
- Matteson E.L., Gold K.N., Bloch D.A. et al. (1996). Long-term survival of patients with giant cell arteritis in the American College of Rheumatology giant cell arteritis classification criteria cohort. *Am J Med*, 100 : 193-196.
- McKillop E., Tejwani D., Weir C. et al. (2006). Anterior segment ischaemia with giant cell arteritis. *Can J Ophthalmol*, 41 : 201-203.

- Mojon D.S., Hedges T.R. 3rd, Ehrenberg B. *et al.* (2002). Association between sleep apnea syndrome and nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. *Arch Ophthalmol*, 120 : 601-605.
- Monteiro M.L., Coppeto J.R. et Greco P. (1984). Giant cell arteritis of the posterior cerebral circulation presenting with ataxia and ophthalmoplegia. *Arch Ophthalmol*, 102 : 407-409.
- Murphy M.A. (2003). Bilateral posterior ischemic optic neuropathy after lumbar spine surgery. *Ophthalmology*, 110 : 1454-1457.
- Nagy V., Steiber Z., Takacs L. *et al.* (2006). Thrombophilic screening for nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 244 : 3-8.
- Newman N.J., Scherer R., Langenberg P. *et al.* (2002). The fellow eye in NAION : report from the ischemic optic neuropathy decompression trial follow-up study. *Am J Ophthalmol*, 134 : 317-328.
- Niederkoeh R.D. et Levin L.A. (2005). Management of the patient with suspected temporal arteritis a decision-analytic approach. *Ophthalmology*, 112 : 744-756.
- Nikoskelainen E., Hoyt W.F. et Nummelin K. (1982). Ophthalmoscopic findings in Leber's hereditary optic neuropathy. I. Fundus findings in asymptomatic family members. *Arch Ophthalmol*, 100 : 1597-1602.
- Nikoskelainen E., Hoyt W.F. et Nummelin K. (1983). Ophthalmoscopic findings in Leber's hereditary optic neuropathy. II. The fundus findings in the affected family members. *Arch Ophthalmol*, 101 : 1059-1068.
- Olver J.M., Spalton D.J. et McCartney A.C. (1990). Microvascular study of the retrolaminar optic nerve in man : the possible significance in anterior ischaemic optic neuropathy. *Eye*, 4 (Pt 1) : 7-24.
- Onorati F., De Feo M., Sante P. *et al.* (2006). Perioperative optic neuropathy following off-pump coronary artery bypass grafting. *J Cardiovasc Surg (Torino)*, 47 : 585-587.
- Palimar P. et Cota N. (1998). Bilateral anterior ischaemic optic neuropathy following amiodarone. *Eye*, 12 (Pt 5) : 894-896.
- Palombi K., Renard E., Levy P. *et al.* (2006). Non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy is nearly systematically associated with obstructive sleep apnoea. *Br J Ophthalmol*, 90 : 879-882.
- Pavan P.R., Aiello L.M., Wafai M.Z. *et al.* (1980). Optic disc edema in juvenile-onset diabetes. *Arch Ophthalmol*, 98 : 2193-2195.
- Perlman J.L., Forman S. et Gonzalez E.R. (1994). Retrobulbar ischemic optic neuropathy associated with sickle cell disease. *J Neuroophthalmol*, 14 : 45-48.
- Preechawat P., Bruce B.B., Newman N.J. *et al.* (2007). Anterior ischemic optic neuropathy in patients younger than 50 years. *Am J Ophthalmol*, 144 : 953-960.
- Purvin V., King R., Kawasaki A. *et al.* (2004). Anterior ischemic optic neuropathy in eyes with optic disc drusen. *Arch Ophthalmol*, 122 : 48-53.
- Purvin V.A. (1995). Anterior ischemic optic neuropathy secondary to interferon alfa. *Arch Ophthalmol*, 113 : 1041-1044.
- Quillen D.A., Cantore W.A., Schwartz S.R. *et al.* (1993). Choroidal nonperfusion in giant cell arteritis. *Am J Ophthalmol*, 116 : 171-175.
- Radda T.M., Bardach H. et Riss B. (1981). Acute ocular hypotony. A rare complication of temporal arteritis. *Ophthalmologica*, 182 : 148-152.
- Regillo C.D., Brown G.C., Savino P.J. *et al.* (1995). Diabetic papillopathy. Patient characteristics and fundus findings. *Arch Ophthalmol*, 113 : 889-895.
- Rahman W. et Rahman F.Z. (2005). Giant cell (temporal) arteritis : an overview and update. *Surv Ophthalmol*, 50 : 415-428.
- Rajesh C.V. et Cole M. (2000). Panuveitis as a presenting feature of giant cell arteritis. *Br J Ophthalmol*, 84 : 340.
- Remigio D. et Wertenbaker C. (2000). Post-operative bilateral vision loss. *Surv Ophthalmol*, 44 : 426-432.
- Repka M.X., Savino P.J., Schatz N.J. *et al.* (1983). Clinical profile and long-term implications of anterior ischemic optic neuropathy. *Am J Ophthalmol*, 96 : 478-483.
- Retout A., Charlin J.-F., Brasseur G. *et al.* (1989). Amaurose lors de la chirurgie du strabisme. À propos d'un cas. *Bull Soc Ophthalmol Fr*, 89 : 247-249.
- Rizzo J.F. 3rd et Lessell S. (1987). Posterior ischemic optic neuropathy during general surgery. *Am J Ophthalmol*, 103 : 808-811.
- Rizzo J.F. 3rd et Lessell S. (1991). Optic neuritis and ischemic optic neuropathy. Overlapping clinical profiles. *Arch Ophthalmol*, 109 : 1668-1672.
- Sadaba L.M., Garcia-Layana A., Maldonado M.J. *et al.* (2006). Bilateral ischemic optic neuropathy after transurethral prostatic resection : a case report. *BMC Ophthalmol*, 6 : 32.
- Sadda S.R., Nee M., Miller N.R. *et al.* (2001). Clinical spectrum of posterior ischemic optic neuropathy. *Am J Ophthalmol*, 132 : 743-750.
- Salomon O., Huna-Baron R., Kurtz S. *et al.* (1999a). Analysis of prothrombotic and vascular risk factors in patients with nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. *Ophthalmology*, 106 : 739-742.
- Salomon O., Huna-Baron R., Steinberg D.M. *et al.* (1999b). Role of aspirin in reducing the frequency of second eye involvement in patients with nonarteritic anterior ischaemic optic neuropathy. *Eye*, 13 (Pt 3a) : 357-359.
- Salvarani C., Cimino L., Macchioni P. *et al.* (2005). Risk factors for visual loss in an Italian population-based cohort of patients with giant cell arteritis. *Arthritis Rheum*, 53 : 293-297.
- Schmidt M.H., Fox A.J. et Nicolle D.A. (1997). Bilateral anterior ischemic optic neuropathy as a presentation of Takayasu's disease. *J Neuroophthalmol*, 17 : 156-161.
- Schobel G.A., Schmidbauer M., Millesi W. *et al.* (1995). Posterior ischemic optic neuropathy following bilateral radical neck dissection. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 24 : 283-287.
- Shah A.V., Paul-Oddoye A.B., Madill S.A. *et al.* (2007). Horner's syndrome associated with giant cell arteritis. *Eye*, 21 : 130-131.
- Shields M.B. (1992). Primary open angle glaucoma. In : *Textbook of Glaucoma*. Williams and Wilkins, Baltimore : 431-629.
- Siatkowski R.M., Gass J.D., Glaser J.S. *et al.* (1993). Fluorescein angiography in the diagnosis of giant cell arteritis. *Am J Ophthalmol*, 115 : 57-63.
- Simsek T., Eryilmaz T. et Acaroglu G. (2005). Efficacy of levodopa and carbidoopa on visual function in patients with non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy. *Int J Clin Pract*, 59 : 287-290.
- Smetana G.W. et Shmerling R.H. (2002). Does this patient have temporal arteritis ? *JAMA*, 287 : 92-101.
- Smith J.L., Hoyt W.F. et Susac J.O. (1973). Ocular fundus in acute Leber optic neuropathy. *Arch Ophthalmol*, 90 : 349-354.
- Sonnenblick M., Neshor R., Rozenman Y. *et al.* (1995). Charles Bonnet syndrome in temporal arteritis. *J Rheumatol*, 22 : 1596-1597.
- Sonty S. et Schwartz B. (1983). Development of cupping and pallor in posterior ischemic optic neuropathy. *Int Ophthalmol*, 6 : 213-220.
- Stambough J.L., Dolan D., Werner R. *et al.* (2007). Ophthalmologic complications associated with prone positioning in spine surgery. *J Am Acad Orthop Surg*, 15 : 156-165.
- Swartz N.G., Beck R.W., Savino P.J. *et al.* (1995). Pain in anterior ischemic optic neuropathy. *J Neuroophthalmol*, 15 : 9-10.
- Talks S.J., Chong N.H., Gibson J.M. *et al.* (1995). Fibrinogen, cholesterol and smoking as risk factors for non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy. *Eye*, 9 (Pt 1) : 85-88.
- The Ischemic Optic Neuropathy Decompression Trial Research Group (1995). Optic nerve decompression surgery for nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy (NAION) is not effective and may be harmful. *JAMA*, 273 : 625-632.
- The Ischemic Optic Neuropathy Decompression Trial Research Group (1996). Characteristics of patients with nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy eligible for the Ischemic Optic Neuropathy Decompression Trial. *Arch Ophthalmol*, 114 : 1366-1374.
- Tidow-Kebritchi S. et Jay W.M. (2003). Anterior ischemic optic neuropathy following off-pump cardiac bypass surgery. *Semin Ophthalmol*, 18 : 166-168.
- Torossian A., Schmidt J., Schaffartzik W. *et al.* (2006). [Loss of vision after non-ophthalmic surgery : Systematic review of the literature on incidence, pathogenesis, treatment and prevention.]. *Anaesthesist*, 55 : 457-464.
- Tovilla-Canales J.L. (1998). Ocular manifestations of giant cell arteritis. *Curr Opin Ophthalmol*, 9 : 73-79.
- Tsai R.K. et Sun C.Y. (1997). Spontaneous dissection of internal carotid artery presenting as isolated posterior ischaemic optic neuropathy. *Br J Ophthalmol*, 81 : 513.
- Vaphiades M.S. (2002). The disk edema dilemma. *Surv Ophthalmol*, 47 : 183-188.
- Weinstein J.M., Morris G.L., ZuRhein G.M. *et al.* (1989). Posterior ischemic optic neuropathy due to *Aspergillus fumigatus*. *J Clin Neuroophthalmol*, 9 : 7-13.
- Weyand C.M. et Goronzy J.J. (1995). Molecular approaches toward pathologic mechanisms in giant cell arteritis and Takayasu's arteritis. *Curr Opin Rheumatol*, 7 : 30-36.
- Wilhelm B., Ludtke H. et Wilhelm H. (2006). Efficacy and tolerability of 0.2 % brimonidine tartrate for the treatment of acute non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy (NAION) : a 3-month, double-masked, randomised, placebo-controlled trial. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 244 : 551-558.

Page blanche

ISCHÉMIES RÉTINIENNES POST-TRAUMATIQUES¹

A. N. Stangos, I. K. Petropoulos, C. J. Pournaras

En 1910, l'ophtalmologiste autrichien Otmar Purtscher a décrit un syndrome de baisse brutale de la vision chez des patients ayant subi des traumatismes crâniens sévères (Purtscher, 1910). Il a constaté une atteinte bilatérale caractérisée par des hémorragies et de multiples plages de blanchiment de la rétine superficielle, localisées principalement au pôle postérieur. L'évolution était favorable, avec une récupération visuelle spontanée. Purtscher a dénommé cet état pathologique « *Angiopathia retinae traumatica* », postulant que les plages blanches représentaient des extravasations lymphatiques induites par une augmentation soudaine de la pression intracrânienne liée au traumatisme crânien (Purtscher, 1912). Depuis, des observations similaires du fond d'œil ont été décrites dans d'autres pathologies (tableau 21-I), telles que la pancréatite aiguë (Jacob et al., 1981 ; Kincaid et al., 1982 ; Hollo et Popik, 1992 ; Hollo et Bobek, 1993 ; Hollo et al., 1994 ; Haq et al., 2002 ; Fumex et al., 2004), l'embolie amniotique (Blodi et al., 1990 ; Ayaki et al., 1995), le traumatisme compressif du tronc (Kelley, 1972 ; Tomasi et Rosman, 1975 ; Kocak et al., 2003 ; Chandra et al., 2005), les connectivites (Sellami et al., 2002 ; Cooper et al., 2004 ; Okwuosa et al., 2007), l'embolie graisseuse (Chuang et al., 1985 ; Roden et al., 1989), l'insuffisance rénale (Stoumbos et al., 1992) et d'autres affections plus rares (Wilkinson et al., 1989 ; Lemagne et al., 1990 ; Kozlowski et Peters, 1992 ; Power et al., 1997 ; Lauer et al., 1998 ; Tabandeh et al., 1999 ; Banach et Williams, 2000 ; Myers et al., 2001 ; Castillo et al., 2005 ; Lai et al., 2005 ; Parc, 2007 ; Stewart et al., 2007). Aujourd'hui, tous ces états pathologiques évocateurs de la rétinopathie initialement décrite par Purtscher sont groupés sous la même dénomination de « rétinopathie de Purtscher » ou « pseudorétinopathie de Purtscher » (Agrawal et McKibbin, 2006).

MANIFESTATIONS CLINIQUES

Les symptômes typiques d'appel des patients atteints d'une rétinopathie de Purtscher sont une baisse brutale de l'acuité visuelle bilatérale de degré variable — allant d'une baisse modérée jusqu'à la numération digitale — et un scotome campimétrique variable, le plus souvent central, paracentral ou arciforme bilatéral.

Les lésions aiguës du fond d'œil incluent les taches de Purtscher (« *Purtscher Flecken* »), des nodules cotonneux, des hémorragies rétinienne en flammèche et un œdème papillaire (fig. 21-1a). Les taches de Purtscher caractéristiques correspondent à des plages multiples de blanchiment de la rétine interne, localisées entre les artéoles et les veinules rétinienne. Ce blanchiment peut s'étendre jusqu'à la paroi d'une veinule adjacente ; en revanche, il existe souvent une zone claire entre la rétine affectée et l'artéole

Tableau 21-I
Maladies ou conditions associées à une rétinopathie ou pseudorétinopathie de Purtscher.

| |
|--|
| Traumatisme crânien |
| Compression du tronc |
| Fractures des os longs |
| Injection péri-orbitaire |
| Syndrome de l'enfant battu |
| Manœuvre de Valsalva (haltérophilie) |
| Pancréatite aiguë |
| Connectivites (lupus érythémateux systémique, maladie de Still...) |
| Cryoglobulinémie |
| Syndrome urémique hémolytique |
| Incidents à la naissance (embolie amniotique, syndrome HELLP) |
| Insuffisance rénale |

adjacente. Une pseudo-tache rouge cerise peut également être observée lorsque les taches de Purtscher entourent la fovéa (Pratt et De Venecia, 1970). Les hémorragies rétinienne sont habituellement de petite taille et en flammèche. Ces lésions rétinienne siègent principalement au pôle postérieur et peuvent être associées à un œdème papillaire. La périphérie rétinienne paraît normale.

L'angiographie à la fluorescéine (fig. 21-1b) montre une hypofluorescence par effet masque des taches de Purtscher, des nodules cotonneux et des hémorragies sur la fluorescence choroïdienne (Fischbein et Safir, 1971 ; Kelley, 1972 ; Beckingsale et Rosenthal, 1983). Une non-perfusion des artéoles rétinienne ou des capillaires peut également être observée. Une diffusion tardive du colorant à partir des vaisseaux rétinienne peut aussi apparaître dans les régions ischémiques (Fischbein et Safir, 1971 ; Burton, 1980 ; Wilkinson et al., 1989 ; Shaikh et al., 2003). D'autre part, une hyperfluorescence papillaire peut aussi être constatée (Wang et al., 1998).

L'angiographie au vert d'indocyanine peut mettre en évidence des zones d'hypofluorescence avec raréfaction des vaisseaux choroïdiens dans les régions maculaire et péripapillaire. De ce fait, la circulation choroïdienne peut être également affectée dans la rétinopathie de Purtscher (Gomez-Ulla et al., 1996).

L'apparition des signes aigus est souvent retardée de vingt-quatre à quarante-huit heures par rapport à l'événement systémique. Les signes et les symptômes régressent spontanément après un à six mois. Au décours de la rétinopathie, des altérations de l'épithélium pigmentaire, des décolorations de la zone temporale du disque optique et des atténuations des vaisseaux rétinienne peuvent apparaître (fig. 21-2). Bien que la plupart des cas de rétinopathie de Purtscher soient des atteintes bilatérales, des cas

1. Rétinopathie et pseudorétinopathie de Purtscher.

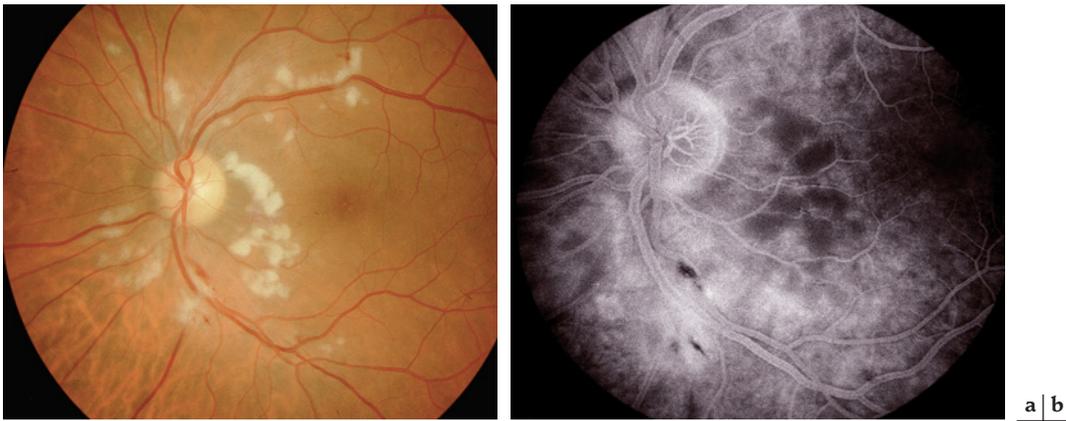


Fig. 21-1 – **Cas de rétinopathie de Purtscher.** **a.** Fond d'œil d'un homme de 29 ans, trois jours après un accident sur la voie publique. Sont observés : des taches de Purtscher en inter-papillo-maculaire, de nombreux exsudats cotonneux, des hémorragies rétiniennes superficielles au pôle postérieur et un œdème papillaire discret. La périphérie semble normale. **b.** Le cliché tardif en angiographie à la fluorescéine du même œil met en évidence des occlusions des artérioles, une non-perfusion capillaire inter-papillo-maculaire et une hyperfluorescence périveineuse. (Hôpital ophtalmique Jules-Gonin, Lausanne.)

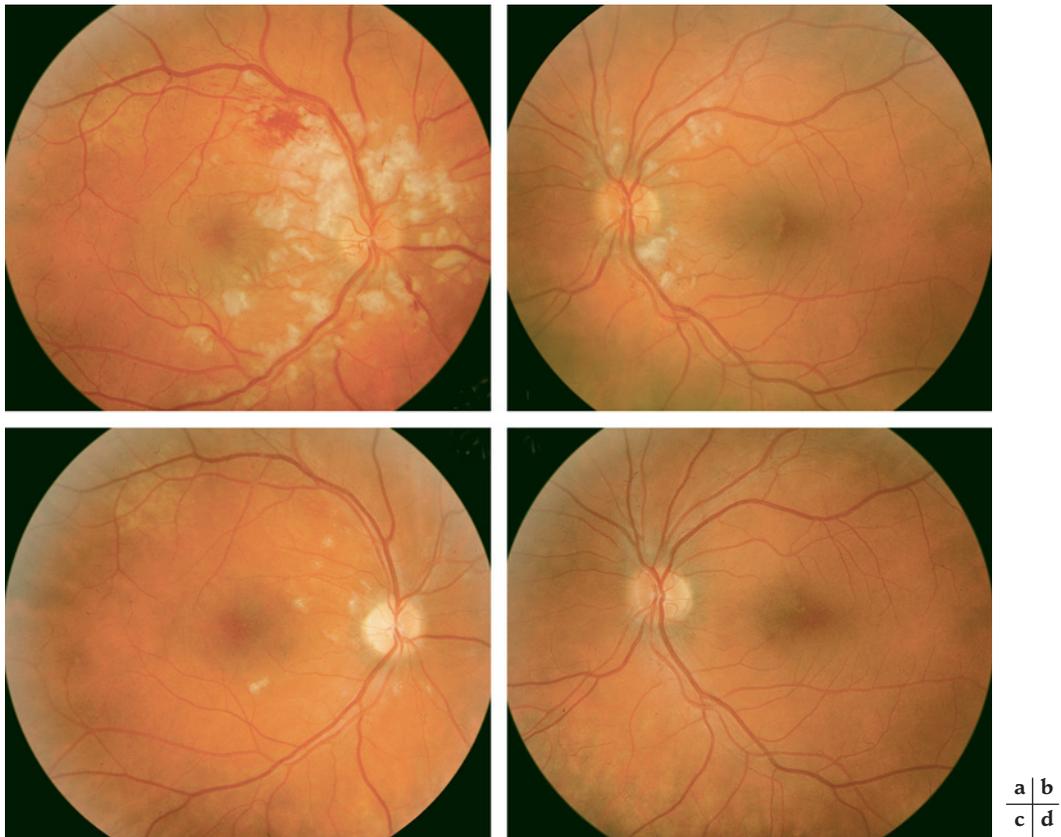


Fig. 21-2 – **Cas de pseudo-rétinopathie de Purtscher bilatérale asymétrique chez un patient de 52 ans avec une pancréatite aiguë.** **a.** Fond d'œil droit initial. Sont observés : des taches de Purtscher typiques, des exsudats cotonneux, des hémorragies rétiniennes et un œdème papillaire discret. **b.** Fond d'œil gauche initial. L'atteinte est asymétrique. **c.** Fond d'œil droit à trois mois. Sont présents : des exsudats cotonneux persistant au pôle postérieur, une pâleur papillaire en temporal et une atténuation des artérioles rétiniennes. **d.** Fond d'œil gauche à trois mois. La résolution complète des exsudats cotonneux est observée. (Hôpital ophtalmique Jules-Gonin, Lausanne.)

d'atteinte unilatérale (fig. 21-3) ont aussi été décrits (Fischbein et Safir, 1971 ; Burton, 1980 ; Teichmann et Gronemeyer, 1981 ; Wilkinson et al., 1989 ; Lemagne et al., 1990 ; Kocak et al., 2003) ; cependant, le diagnostic entre une atteinte unilatérale vraie et une manifestation bilatérale excessivement asymétrique reste controversé.

PATHOGÉNIE

La pathogénie de la rétinopathie de Purtscher n'est pas encore élucidée. Initialement, Purtscher a attribué les altérations rétiniennes à une extravasation « lymphatique » à partir des vaisseaux rétiniens, secondaire à une augmentation soudaine de la pression intracrân-

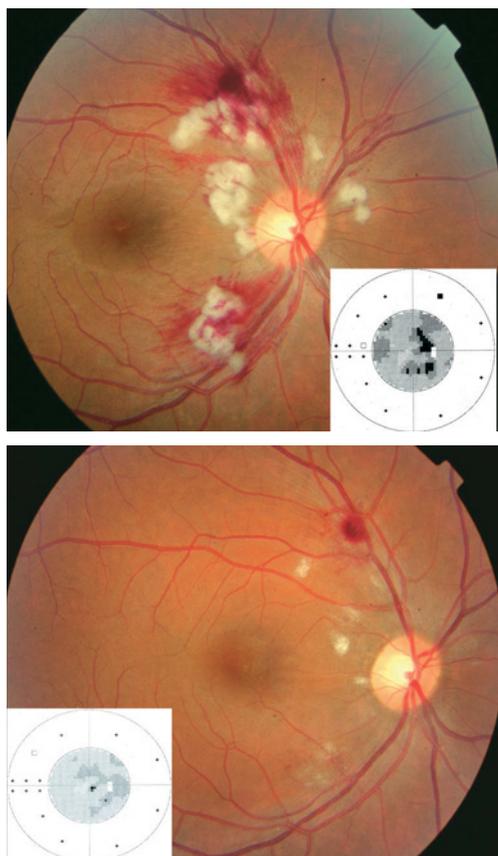


Fig. 21-3 – Cas de rétinopathie de Purtscher unilatérale. a. Fond d'œil d'une femme de 28 ans, quatre jours après un accident sur la voie publique. Sont observés : de nombreux exsudats cotonneux et des hémorragies rétiniennes superficielles péripapillaires. Le champ visuel montre des déficits arciformes supérieur et inférieur en relation avec les exsudats cotonneux. b. Trois semaines plus tard, régression importante des exsudats cotonneux ainsi que des hémorragies, avec amélioration concomitante du champ visuel.

nienne liée au traumatisme crânien (Purtscher, 1910, 1912). Depuis, des mécanismes étiopathogéniques alternatifs ont été proposés pour la formation des taches de Purtscher (tableau 21-II). Une augmentation de la pression intravasculaire dans le réseau veineux rétinien due à un ralentissement du retour veineux peut produire des lésions ressemblant à celles observées lors de la rétinopathie de Purtscher. La compression du tronc (Kelley, 1972 ; Shah *et al.*, 2001), la manœuvre de Valsalva (dans la pratique de l'haltérophilie, par exemple) (Kocak *et al.*, 2003 ; Chandra *et al.*, 2005), le syndrome de l'enfant battu (Tomasí et Rosman, 1975) et l'asphyxie (Ravin et Meyer, 1973) peuvent entraîner un retard du retour veineux. En outre, une vascularite rétinienne occlusive peut être induite par des acides gras libres circulants à la suite de blessures systémiques, produisant des lésions similaires à celles de la rétinopathie de Purtscher (Chuang *et al.*, 1985 ; Roden *et al.*, 1989).

Bien que le mécanisme exact reste inconnu, l'analyse du tableau clinique — atteinte bilatérale, lésions multifocales, localisation au pôle postérieur, occlusions artériolaires rétiniennes constatées à l'angiographie à la fluorescéine — suggère qu'il s'agit d'une occlusion par embolie des artérioles précapillaires suivie d'une ischémie rétinienne. Cette explication de la formation des plages blanches rétiniennes semble la plus plausible (Behrens-Baumann *et al.*, 1992 ; Agrawal et McKibbin, 2006, 2007).

Tableau 21-II Mécanismes proposés d'apparition d'une rétinopathie ou pseudorétinopathie de Purtscher.

| |
|--|
| Augmentation de la pression intracrânienne avec extravasation lymphatique |
| Augmentation de la pression intrathoracique avec stase veineuse |
| Vascularite induite par des acides gras libres circulants |
| Occlusion vasculaire par des embolies (graisse, air, leucocytes, fibrine, plaquettes, complément activé) |

Des éléments complémentaires soutiennent l'hypothèse d'embolie des artérioles précapillaires lors d'une rétinopathie de Purtscher. La zone claire observée entre la rétine affectée et une artériole adjacente correspond à la zone libre de capillaires se situant autour des artères et des artérioles précapillaires rétiniennes (Michaelson et Campbell, 1940) ; la présence de cette zone dans la rétinopathie de Purtscher suggère que la pathologie primaire se situe au niveau des artérioles précapillaires. En outre, il existe des éléments en faveur d'une occlusion des artérioles précapillaires par des embolies de taille intermédiaire : d'une part, une occlusion des artères rétiniennes par des embolies de grande taille produirait un blanchiment rétinien confluent ; d'autre part, une occlusion par des petits embolies limitée aux capillaires rétiniens ne produirait que des exsudats cotonneux. En revanche, les plages blanches multifocales avec des exsudats cotonneux peuvent être expliquées par une occlusion due à des embolies de taille intermédiaire.

Les embolies qui pourraient provoquer une rétinopathie de Purtscher incluent l'air, la graisse, les agrégats leucocytaires, les thrombocytes, la fibrine et les particules stéroïdiennes. L'entrée d'embolies graisseuses dans la circulation veineuse observée lors de fractures des os longs, d'opérations chirurgicales ou d'une pancréatite peut induire des embolies systémiques à travers un foramen ovale patent, à travers un *ductus arteriosus* persistant, ou par des anastomoses artérioveineuses pulmonaires. Les embolies graisseuses mesurent environ 10 µm de diamètre, ce qui rend peu probable l'occlusion des artérioles rétiniennes précapillaires (45 µm de diamètre) provoquant les taches de Purtscher caractéristiques. Au contraire, ils peuvent occlure les plus petits capillaires rétiniens (5 µm) produisant des exsudats cotonneux. En effet, dans 4 % des cas de fractures des os longs, des exsudats cotonneux et/ou des hémorragies sont visibles en l'absence de taches de Purtscher (Chuang *et al.*, 1985).

En cas de pancréatite aiguë, l'activation du complément peut induire la formation d'agrégats leucocytaires (Jacob *et al.*, 1980). Ces agrégats mesurent jusqu'à 50 µm de diamètre et sont, par conséquent, suffisamment larges pour occlure les artérioles précapillaires rétiniennes (Michaelson et Campbell, 1940 ; Shapiro et Jacob, 1982). L'activation du complément survient aussi dans des cas de traumatisme sévère, de connectivite, de syndrome d'embolie graisseuse, d'insuffisance rénale et d'embolie amniotique. Des pseudorétinopathies de Purtscher ont été observées dans toutes ces conditions systémiques. D'autres facteurs, tels que l'activation de la cascade de coagulation, un endothélium vasculaire endommagé par des radicaux libres dérivés de l'oxygène, ainsi que l'agrégation et l'activation thrombocytaire, peuvent aussi contribuer à la pathogénèse de la rétinopathie ou pseudorétinopathie de Purtscher (Agrawal et McKibbin, 2006, 2007).

La localisation caractéristique des lésions rétiniennes de la rétinopathie ou pseudorétinopathie de Purtscher au pôle postérieur serait liée à la distribution particulière de la vascularisation péripapillaire et maculaire (Dollery *et al.*, 1966). Dans la plus grande partie de la rétine, il existe deux couches capillaires : une couche profonde, située dans les couches nucléaires interne/plexiforme externe, et une

couche superficielle, localisée dans les couches des fibres nerveuses rétinienne et des cellules ganglionnaires. De plus, une troisième couche capillaire, la plus superficielle, se situe autour de la papille. Cette troisième couche péripapillaire s'étend à deux diamètres papillaires en nasal et à quatre diamètres papillaires en temporal du disque optique (Henkind, 1967).

TRAITEMENT

Jusqu'à présent, il n'existe pas de recommandations définitives quant au traitement de cette maladie, mis à part le traitement étiologique de la condition primaire. En ce qui concerne l'atteinte rétinienne, des cas isolés de traitement efficace par des stéroïdes intraveineux à hautes doses ont été rapportés (Atabay *et al.*, 1993 ; Wang *et al.*, 1998). Les stéroïdes à hautes doses ont la capacité de stabiliser la membrane neuronale et les canaux microvasculaires endommagés, permettant la récupération partielle des fibres nerveuses qui n'ont pas été irréversiblement endommagées. De plus, les stéroïdes à hautes doses peuvent inhiber l'agrégation granulocytaire suite à l'activation du système du complément (Hammerschmidt *et al.*, 1979 ; Jacob *et al.*, 1980). Par ailleurs, l'oxygène hyperbarique a été utilisé dans le traitement d'une occlusion de l'artère centrale de la rétine, de la neuropathie optique non artéritique et de l'œdème maculaire lié aux occlusions veineuses rétinienne (Frayser et Hickam, 1965 ; Kiryu et Ogura, 1996). Ce traitement peut augmenter l'oxygénation tissulaire pendant la phase aiguë d'une ischémie, mais il n'existe pas de cas publiés de son utilisation dans la rétinopathie de Purtscher. Malgré le bénéfice potentiel de certains des traitements mentionnés, il existe peu d'éléments qui soutiennent leur supériorité par rapport à l'observation simple de la rétinopathie de Purtscher. Pourtant, dans des conditions rares comme l'est la rétinopathie de Purtscher, les options thérapeutiques doivent être fondées sur les données de la littérature, l'expérience du clinicien et les désirs du patient. Concernant les embolies graisseuses post-traumatiques, il n'existe pas non plus de recommandations définitives quant au traitement ; en effet, aucune modalité thérapeutique, y compris l'héparine, le dextran et les corticostéroïdes, n'a démontré d'effet bénéfique sur la morbidité ou la mortalité de cette complication. Un traitement de soutien de la fonction pulmonaire avec administration d'oxygène et d'électrolytes est donc pratiqué. Pourtant, une prophylaxie du patient polytraumatique à risque avec des corticostéroïdes ainsi que

l'immobilisation des fractures dans les premières vingt-quatre heures semblent capables de diminuer l'incidence d'une embolie graisseuse (Schonfeld *et al.*, 1983 ; Müller *et al.*, 1994 ; Habashi *et al.*, 2006).

PRONOSTIC

Le pronostic visuel est favorable dans la majorité des cas (Agrawal et McKibbin, 2007 ; Holak et Holak, 2007). Les facteurs de mauvais pronostic incluent un œdème papillaire ou une diffusion papillaire constatée à l'angiographie à la fluorescéine (Gomez-Ulla *et al.*, 1996 ; Wang *et al.*, 1998), une hypoperfusion choroïdienne (Gomez-Ulla *et al.*, 1996 ; Wang *et al.*, 1998), l'atteinte de la rétine externe (Gomez-Ulla *et al.*, 1996 ; Haq *et al.*, 2002), une non-perfusion capillaire maculaire (Fischbein et Safir, 1971 ; Burton, 1980 ; Wilkinson *et al.*, 1989 ; Shaikh *et al.*, 2003) et un épisode précédent de rétinopathie de Purtscher. En outre, le degré de l'occlusion vasculaire rétinienne initiale et la durée des altérations rétinienne aiguës peuvent influencer le pronostic visuel (Teichmann et Gronemeyer, 1981 ; Holak et Holak, 2007). L'apparition d'une rétinopathie de Purtscher peut avoir également des conséquences systémiques. Chez des patients avec une pancréatite nécrosante aiguë, le développement d'une rétinopathie de Purtscher au cours de la maladie est lié à un mauvais pronostic et peut indiquer la présence d'une insuffisance organique multiple (Hollo *et al.*, 1994).

CONCLUSION

La rétinopathie et la pseudorétinopathie de Purtscher sont des conditions rares, observées chez des patients ayant subi un traumatisme ou présentant certaines maladies systémiques. L'anamnèse et les observations cliniques indiquent comme mécanisme probable une occlusion des artérioles précapillaires par des emboles de taille intermédiaire, bien que d'autres facteurs qui endommagent les vaisseaux puissent y contribuer. Le diagnostic repose sur les manifestations cliniques et est confirmé par l'angiographie à la fluorescéine. Sans traitement, la majorité des patients récupèrent une partie de leur fonction visuelle. Un traitement stéroïdien par voie systémique peut améliorer le résultat visuel final chez certains patients ; cependant, il n'existe actuellement que trop peu de données pour pouvoir proposer leur application en routine.

À RETENIR

- ✓ La rétinopathie et la pseudorétinopathie de Purtscher sont des conditions rares, observées chez des patients ayant subi un traumatisme ou présentant certaines maladies systémiques.
- ✓ La rétinopathie se manifeste par les taches de Purtscher caractéristiques, des exsudats cotonneux et des hémorragies en flammèche au pôle postérieur.
- ✓ Une occlusion des artérioles précapillaires rétinienne par des emboles de taille intermédiaire est le mécanisme pathogénique le plus probable.
- ✓ Jusqu'à présent, il n'existe pas de recommandations définitives concernant le traitement de cette maladie et une simple surveillance paraît suffisante.
- ✓ Le pronostic visuel est favorable dans la majorité des cas.

BIBLIOGRAPHIE

- Agrawal A. et McKibbin M.A. (2006). Purtscher's and Purtscher-like retinopathies : a review. *Surv Ophthalmol*, 51 : 129-136.
- Agrawal A. et McKibbin M. (2007). Purtscher's retinopathy : epidemiology, clinical features and outcome. *Br J Ophthalmol*, 91 : 1456-1459.
- Atabay C., Kansu T. et Nurlu G. (1993). Late visual recovery after intravenous methylprednisolone treatment of Purtscher's retinopathy. *Ann Ophthalmol*, 25 : 330-333.
- Ayaki M., Yokoyama N. et Furukawa Y. (1995). Postpartum central retinal artery occlusion simulating Purtscher's retinopathy. *Ophthalmologica*, 209 : 37-39.
- Banach M.J. et Williams G.A. (2000). Purtscher retinopathy and necrotizing vasculitis with gemcitabine therapy. *Arch Ophthalmol*, 118 : 726-727.
- Beckingsale A.B. et Rosenthal A.R. (1983). Early fundus fluorescein angiographic findings and sequelae in traumatic retinopathy : case report. *Br J Ophthalmol*, 67 : 119-123.
- Behrens-Baumann W., Scheurer G. et Schroer H. (1992). Pathogenesis of Purtscher's retinopathy. An experimental study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 230 : 286-291.
- Blodi B.A., Johnson M.W., Gass J.D. et al. (1990). Purtscher's-like retinopathy after childbirth. *Ophthalmology*, 97 : 1654-1659.
- Burton T.C. (1980). Unilateral Purtscher's retinopathy. *Ophthalmology*, 87 : 1096-1105.
- Castillo B.V. Jr, Khan A.M., Gieser R. et al. (2005). Purtscher-like retinopathy and Horner's syndrome following coil embolization of an intracavernous carotid artery aneurysm. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 243 : 60-62.
- Chandra P., Azad R., Pal N. et al. (2005). Valsalva and Purtscher's retinopathy with optic neuropathy in compressive thoracic injury. *Eye*, 19 : 914-915.
- Chuang E.L., Miller F.S. 3rd et Kalina R.E. (1985). Retinal lesions following long bone fractures. *Ophthalmology*, 92 : 370-374.
- Cooper B.A., Shah G.K. et Grand M.G. (2004). Purtscher's-like retinopathy in a patient with systemic lupus erythematosus. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging*, 35 : 438-439.
- Dollery C.T., Henkind P., Paterson J.W. et al. (1966). I. Ophthalmoscopic and circulatory changes in focal retinal ischaemia. *Br J Ophthalmol*, 50 : 285-324.
- Fischbein F. et Safir A. (1971). Monocular Purtscher's retinopathy. A fluorescein angiographic study. *Arch Ophthalmol*, 85 : 480-484.
- Frayser R. et Hickam J.B. (1965). Effect of vasodilator drugs on the retinal blood flow in man. *Arch Ophthalmol*, 73 : 640-642.
- Fumex L., Boizard Y., Burillon C. et al. (2004). Rétinopathie de Purtscher dans le cadre d'une pancréatite alcoolique aiguë. À propos d'un cas. *J Fr Ophthalmol*, 27 : 927-931.
- Habashi N.M., Andrews P.L. et Scalea T.M. (2006). Therapeutic aspects of fat embolism syndrome. *Injury*, 37 Suppl 4 : S68-73.
- Gomez-Ulla F., Fente B., Torreiro M.G. et al. (1996). Choroidal vascular abnormality in Purtscher's retinopathy shown by indocyanine green angiography. *Am J Ophthalmol*, 122 : 261-263.
- Hammerschmidt D.E., White J.G., Craddock P.R. et al. (1979). Corticosteroids inhibit complement-induced granulocyte aggregation. A possible mechanism for their efficacy in shock states. *J Clin Invest*, 63 : 798-803.
- Haq F., Vajaranant T.S., Szlyk J.P. et al. (2002). Sequential multifocal electroretinogram findings in a case of Purtscher-like retinopathy. *Am J Ophthalmol*, 134 : 125-128.
- Henkind P. (1967). Radial peripapillary capillaries of the retina. I. Anatomy : human and comparative. *Br J Ophthalmol*, 51 : 115-123.
- Holak H.M. et Holak S. (2007). Prognostic factors for visual outcome in purtscher retinopathy. *Surv Ophthalmol*, 52 : 117-118 ; author reply 118-119.
- Hollo G. et Popik E. (1992). Is retinopathy in pancreatitis caused by leukocyte emboli ? *Acta Ophthalmol (Copenh)*, 70 : 820-823.
- Hollo G. et Bobek I. (1993). Clinicopathology of a case with retinopathy of pancreatitis. *Acta Ophthalmol (Copenh)*, 71 : 422-425.
- Hollo G., Tarjanyi M., Varga M. et al. (1994). Retinopathy of pancreatitis indicates multiple-organ failure and poor prognosis in severe acute pancreatitis. *Acta Ophthalmol (Copenh)*, 72 : 114-117.
- Jacob H.S., Craddock P.R., Hammerschmidt D.E. et al. (1980). Complement-induced granulocyte aggregation : an unsuspected mechanism of disease. *N Engl J Med*, 302 : 789-794.
- Jacob H.S., Goldstein I.M., Shapiro I. et al. (1981). Sudden blindness in acute pancreatitis. Possible role of complement-induced retinal leukoembolization. *Arch Intern Med*, 141 : 134-136.
- Kelley J.S. (1972). Purtscher's retinopathy related to chest compression by safety belts. Fluorescein angiographic findings. *Am J Ophthalmol*, 74 : 278-283.
- Kincaid M.C., Green W.R., Knox D.L. et al. (1982). A clinicopathological case report of retinopathy of pancreatitis. *Br J Ophthalmol*, 66 : 219-226.
- Kiryu J. et Ogura Y. (1996). Hyperbaric oxygen treatment for macular edema in retinal vein occlusion : relation to severity of retinal leakage. *Ophthalmologica*, 210 : 168-170.
- Kocak N., Kaynak S., Kaynak T. et al. (2003). Unilateral Purtscher-like retinopathy after weight-lifting. *Eur J Ophthalmol*, 13 : 395-397.
- Kozlowski J.M. et Peters A.L. (1992). Purtscher's-like retinopathy associated with a cardiac aneurysm. *Arch Ophthalmol*, 110 : 880-881.
- Lai W.W., Chen A.C., Sharma M.C. et al. (2005). Purtscher-like retinopathy associated with acute renal allograft rejection. *Retina*, 25 : 85-87.
- Lauer A.K., Klein M.L., Kovarik W.D. et al. (1998). Hemolytic uremic syndrome associated with Purtscher-like retinopathy. *Arch Ophthalmol*, 116 : 1119-1120.
- Lemagne J.M., Michiels X., Van Causenbroeck S. et al. (1990). Purtscher-like retinopathy after retrobulbar anesthesia. *Ophthalmology*, 97 : 859-861.
- Müller C., Rahn B.A., Pfister U. et al. (1974). The incidence, pathogenesis, diagnosis and treatment of fat embolism. *Orthop Rev*, 23 : 107-117.
- Myers J.P., Di Bisceglie A.M. et Mann E.S. (2001). Cryoglobulinemia associated with Purtscher-like retinopathy. *Am J Ophthalmol*, 131 : 802-804.
- Okwuosa T.M., Lee E.W., Starosta M. et al. (2007). Purtscher-like retinopathy in a patient with adult-onset Still's disease and concurrent thrombotic thrombocytopenic purpura. *Arthritis Rheum*, 57 : 182-185.
- Parc C. (2007). Purtscher-like retinopathy as an initial presentation of a thrombotic microangiopathy associated with antineoplastic therapy. *Am J Hematol*, 82 : 486-488.
- Power M.H., Regillo M.C. et Custis P.H. (1997). Thrombotic thrombocytopenic purpura associated with Purtscher retinopathy. *Arch Ophthalmol*, 115 : 128-129.
- Pratt M.V. et De Venecia G. (1970). Purtscher's retinopathy : a clinicohistopathological correlation. *Surv Ophthalmol*, 14 : 417-423.
- Purtscher O. (1910). Noch unbekannte Befunde nach Schädeltrauma. *Beitr Dtsch Ophthalmol Ges*, 36 : 294-303.
- Purtscher O. (1912). Angiopathia retinae traumatica. Lymphorrhagien des Augengrundes. *Archiv Ophthalmol*, 82 : 347-371.
- Ravin J.G. et Meyer R.F. (1973). Fluorescein angiographic findings in a case of traumatic asphyxia. *Am J Ophthalmol*, 75 : 643-647.
- Roden D., Fitzpatrick G., O'Donoghue H. et al. (1989). Purtscher's retinopathy and fat embolism. *Br J Ophthalmol*, 73 : 677-679.
- Schonfeld S.A., Ploysongsang Y., Dihisio R. et al. (1983). Fat embolism prophylaxis with high-risk patients. *Ann Intern Med*, 99 : 438-443.
- Sellami D., Ben Zina Z., Jelliti B. et al. (2002). Pseudorétinopathie de Purtscher révélant un lupus érythémateux disséminé. À propos de deux observations. *J Fr Ophthalmol*, 25 : 52-55.
- Shah G.K., Penne R. et Grand M.G. (2001). Purtscher's retinopathy secondary to airbag injury. *Retina*, 21 : 68-69.
- Shaikh S., Ruby A.J. et Piotrowski M. (2003). Preeclampsia-related chorioretinopathy with Purtscher's-like findings and macular ischemia. *Retina*, 23 : 247-250.
- Shapiro I. et Jacob H.S. (1982). Leukoembolization in ocular vascular occlusion. *Ann Ophthalmol*, 14 : 60-62.
- Stewart M.W., Brazis P.W., Guier C.P. et al. (2007). Purtscher-like retinopathy in a patient with HELLP syndrome. *Am J Ophthalmol*, 143 : 886-887.
- Stoumbos V.D., Klein M.L. et Goodman S. (1992). Purtscher's-like retinopathy in chronic renal failure. *Ophthalmology*, 99 : 1833-1839.
- Tabandeh H., Rosenfeld P.J., Alexandrakis G. et al. (1999). Purtscher-like retinopathy associated with pancreatic adenocarcinoma. *Am J Ophthalmol*, 128 : 650-652.
- Teichmann K.D. et Gronemeyer U. (1981). Unilateral morbus Purtscher with poor visual outcome. *Ann Ophthalmol*, 13 : 1295-1299.
- Tomasi L.G. et Rosman N.P. (1975). Purtscher retinopathy in the battered child syndrome. *Am J Dis Child*, 129 : 1335-1337.
- Wang A.G., Yen M.Y. et Liu J.H. (1998). Pathogenesis and neuroprotective treatment in Purtscher's retinopathy. *Jpn J Ophthalmol*, 42 : 318-322.
- Wilkinson W.S., Morgan C.M., Baruh E. et al. (1989). Retinal and choroidal vascular occlusion secondary to corticosteroid embolisation. *Br J Ophthalmol*, 73 : 32-34.

Page blanche

CINQUIÈME PARTIE

**PATHOLOGIE DES SYSTÈMES VEINEUX
ET CAPILLAIRE**

Page blanche

OCCLUSIONS VEINEUSES RÉTINIENNES

I – PHYSIOPATHOLOGIE

OCCLUSIONS VEINEUSES EXPÉRIMENTALES

C. J. Pournaras, M. Paques

Les lésions consécutives à une occlusion veineuse rétinienne (OVR) expriment, selon le modèle animal, une variabilité de distribution des lésions, liée aux particularités de distribution du réseau vasculaire de la rétine. Néanmoins, elles ont permis de comprendre l'enchaînement de certains événements qui mènent à la perte de la fonction visuelle.

ANATOMIE DU RÉSEAU VEINEUX

Une bonne compréhension des conséquences des OVR expérimentales repose sur la connaissance de l'anatomie microcirculatoire rétinienne. Celle-ci comporte trois réseaux superposés et interconnectés. Le réseau superficiel, artériolaire, court parallèlement à la surface de la rétine. Ces artérioles se terminent en angle droit pour se diriger vers la rétine externe. Au niveau de la couche nucléaire interne se situe le réseau intermédiaire, dont les capillaires sont courts et relativement peu anastomosés entre eux. Ces capillaires forment à nouveau un angle droit pour diriger le flux sanguin vers le réseau profond, situé dans la couche plexiforme externe. Ce réseau profond est richement anastomotique. À ce niveau, les capillaires se regroupent progressivement en veinules post-capillaires. Ces veinules font une angulation à angle droit, cette fois-ci vers la surface de la rétine, et s'abouchent directement sous les veines principales (fig. 22-1) (Paques et al., 2003). Cette disposition explique pourquoi le retentissement pressonnier de l'OVR est maximal au niveau du réseau microcirculatoire profond, c'est-à-dire au sein de la couche plexiforme externe.

TECHNIQUES ET MODÈLES D'OCCLUSION VEINEUSE RÉTINIENNE

Le rat, le porc et le singe sont les principales espèces chez lesquelles les occlusions d'une branche veineuse rétinienne (OBVR) ont été étudiées. Le plus souvent, le protocole d'occlusion veineuse utilisé est celui d'une occlusion unique de branche veineuse par photocoagulation au laser argon, avec ou sans utilisation d'un agent photosensibilisant. Chez un animal, l'observation du fond d'œil après une OVR permet de retrouver la plupart des lésions rencontrées chez l'homme : dilatation veineuse, hémorragies, rupture de la

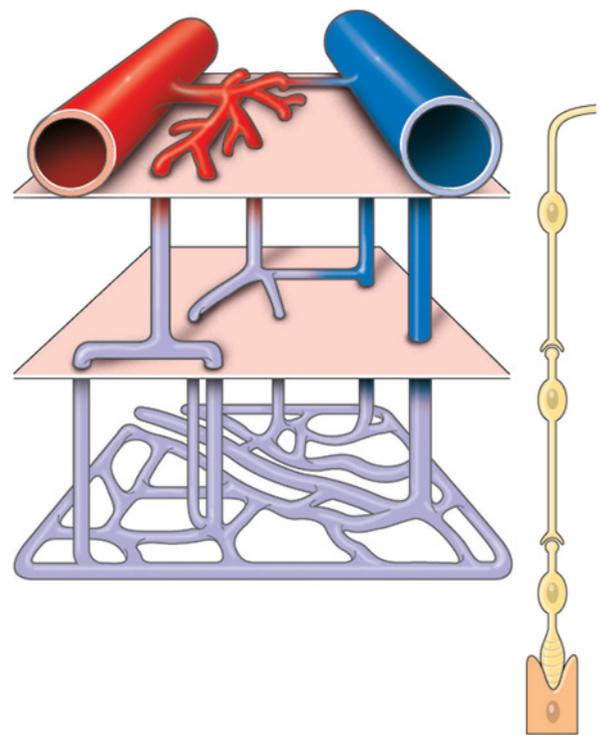


Fig. 22-1 – Structure tridimensionnelle des capillaires rétiens chez le rongeur. (D'après Paques et al., Invest Ophthalmol Vis Sci, 2003. Avec l'autorisation de l'éditeur.)

barrière hémato-rétinienne, non-perfusion, angiogenèse, formation de vaisseaux collatéraux, à des degrés variables selon les espèces.

PHASE AIGÜE DE L'OCCLUSION VEINEUSE

Au niveau de l'arbre vasculaire des zones concernées dans le cadre d'une OBVR aiguë, les modifications hémodynamiques comprennent une réduction du débit sanguin artériolaire ainsi qu'une vasodilatation et une rupture de la barrière hémato-rétinienne veineuse.

Modifications du débit sanguin rétinien

Une constriction précoce d'artérioles, entraînant une réduction du débit sanguin qui irrigue les territoires dépendant du réseau

veineux occlus, a été clairement démontrée dans les suites immédiates et dans les trois semaines qui suivent une OBVR expérimentale chez le porc miniature (fig. 22-2) (Donati et al., 1997). La persistance de la constriction artériolaire, rencontrée dans les phases précoces de l'OBVR, survient malgré l'hypoxie tissulaire, considérée comme un facteur vasodilatateur.

Une réduction du flux sanguin (Rosen et al., 1979 ; Donati et al., 1997) ou un flux sanguin rétrograde au niveau des artérolas (Peyman et al., 1998) et une inversion du flux sanguin au niveau des capillaires dans le territoire veineux oblitéré (Ben-Nun, 2001) ont été observés dans des modèles d'OBVR expérimentales menées chez le singe, le porc et le chat. Un flux veineux pulsatile et une inversion du flux au niveau des artérolas pendant la diastole ont été observés par vidéo-angiographie (Paques et al., 2002) et une réduction du flux sanguin dans le réseau capillaire du territoire veineux affecté a été mise en évidence par fluxmétrie à laser Doppler (FLD) chez l'humain (Avila et al., 1998).

Rôle de l'oxyde nitrique (NO) dans les modifications précoces du débit sanguin rétinien

Dans l'OBVR expérimentale chez le mini-porc, une diminution d'approximativement 25 % du taux de NO pré-rétinien a été observée deux heures après l'occlusion (Donati et al., 1997), avec une diminution du diamètre des artérolas du territoire affecté. Cette constriction artériolaire peut être inversée par l'addition de donneurs de NO (Donati et al., 1998), ce qui montrerait que l'OBVR altère la voie métabolique de production de NO rétinien,

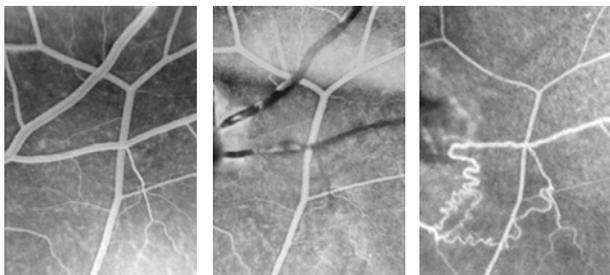


Fig. 22-2 – OBVR expérimentale chez le mini-porc. a. Avant photocoagulation au laser argon. b. Vasoconstriction précoce d'artériole (deux heures). c. Vasoconstriction aggravée trois semaines plus tard.

responsable du maintien du tonus vasculaire des artérolas rétinien (Donati et al., 1995).

Vasoconstriction myogénique de conduction endothéliale

L'augmentation de la pression dans le réseau veineux occlus (Attariwala et al., 1997), entraînant une augmentation des pressions trans-pariétales dans les artérolas qui irriguent les zones rétinien affectées par l'OBVR, pourrait être impliquée dans le contrôle du tonus artériolaire via un mécanisme myogénique dépendant de l'endothélium, le relâchement de l'endothéline 1 (ET-1) et l'activation des récepteurs ET_A. En effet, il a été démontré que les patients présentant une OVR ischémique ont un taux plasmatique augmenté d'ET-1 (Iannaccone et al., 1998 ; Haufschild et al., 2004).

Rupture de la barrière hémato-rétinienne

Les veinules occluses ont tendance à se dilater et à devenir tortueuses, probablement du fait d'une augmentation de la pression hydrostatique, secondaire à l'occlusion.

La constatation d'un arrêt, voire d'un reflux veineux, immédiatement après la réalisation des impacts de laser, permet d'affirmer l'occlusion complète de la veine. Le flux est alors redistribué vers les territoires veineux adjacents via les veines périphériques ou les veinules profondes.

Immédiatement après la création de l'occlusion veineuse survient une rupture de la barrière hémato-rétinienne, se traduisant par une fuite de fluorescéine à travers les capillaires et les veinules affectés (fig. 22-3) (Poumaras et al., 1985, 1990a, 1990c). Dans les quatre à six heures qui suivent l'occlusion, une formation progressive d'hémorragies pré-rétiniennes et intrarétiniennes, ainsi que d'un œdème rétinien intra- et extracellulaire est observée (Kalogeropoulos et al., 1996).

Chez le rat, ce sont les capillaires de la couche profonde qui sont essentiellement atteints par l'hyperpression capillaire. Cette rupture peut se traduire par un décollement séreux rétinien important (fig. 22-4).

Chez le mini-porc, le réseau capillaire est encore dilaté et de nombreux vaisseaux collatéraux, en direction des territoires adjacents normalement drainés, peuvent être observés, de même que de nombreuses régions de non-perfusion capillaire, souvent associés à un décollement postérieur du corps vitré, généralement localisé dans le territoire affecté (fig. 22-5) (Poumaras et al., 1990c). Le décollement postérieur du corps vitré indique une exsudation importante

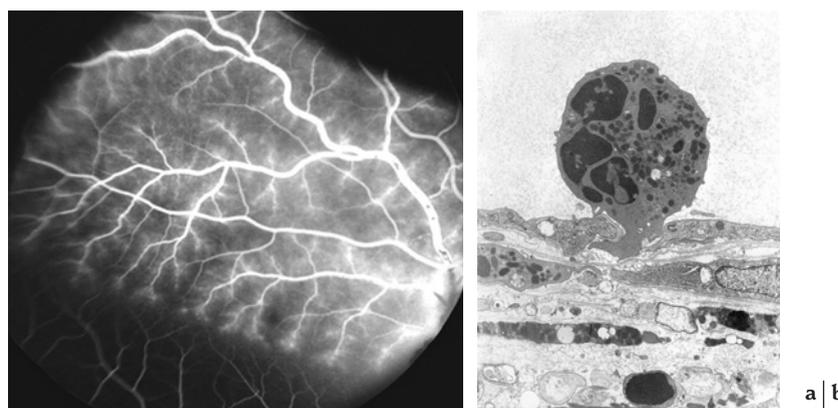


Fig. 22-3 – OBVR expérimentale chez le mini-porc. a. Angiographie à la fluorescéine effectuée immédiatement après l'OBVR. Diffusion du colorant à travers la barrière hémato-rétinienne altérée sur tout le réseau veineux affecté. b. Image en microscopie électronique. Cellule polymorphonucléaire en voie d'extravasation entre deux cellules endothéliales.

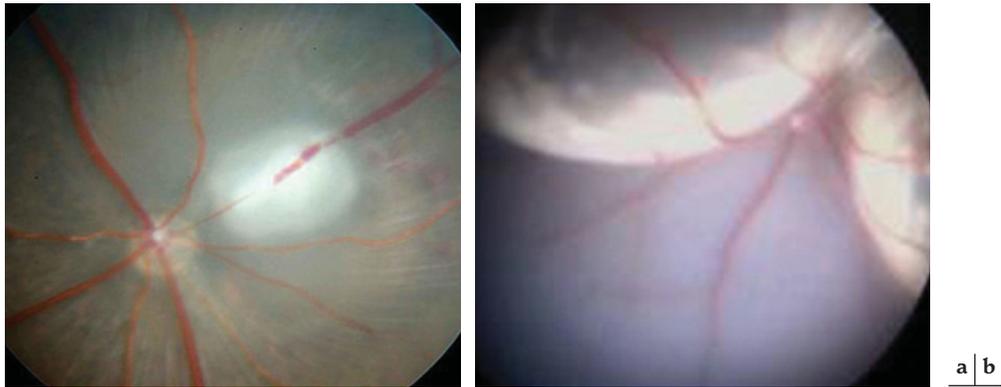


Fig. 22-4 – OBVR chez le rat. a. Aspect immédiatement après l'occlusion. b. Aspect à 24 heures montrant le décollement séreux rétinien.



Fig. 22-5 – Angiographie à la fluorescéine effectuée 48 heures après l'OBVR chez le mini-porc. Le réseau capillaire est dilaté dans la zone affectée ; une perméabilité à la fluorescéine anormale des capillaires et des veines affectées peut être observée, de même qu'une constriction artériolaire apparente. Les pointes de flèche montrent le bord d'une région avec exsudat prérétinien, entraînant un décollement postérieur du vitré. Apparition de régions focalisées d'ischémie capillaire (flèches noires). (D'après C.J. Pournaras, *Retina*, 1995. Avec l'autorisation de l'éditeur).

provenant des couches superficielles capillaire et veineuse plutôt que des couches profondes, comme observé chez le rat.

Chez le singe, l'atteinte du réseau périfovolaire aboutit à la formation d'un véritable œdème maculaire cystoïde (Wallow et al., 1988). Au contraire, chez la souris, les lésions dans la rétine interne apparaissent minimes.

Ces modifications sont identiques à celles observées sur le porc domestique (Kohner et al., 1970 ; Van Heuven et al., 1977), le singe (Danis et Wallow, 1987), ainsi que chez l'humain, dans des stades évolutifs similaires d'OBVR (Coscas et Dhermy, 1978b).

MODIFICATIONS TARDIVES ET MICROANGIOPATHIE VASOPROLIFÉRANTE

Formation des vaisseaux collatéraux

Chez le rat, à partir des capillaires du réseau profond, une circulation collatérale va se développer. Les vaisseaux collatéraux sont dus à la transformation d'un ou de plusieurs capillaires, affectant aussi bien les capillaires situés dans le territoire occlus que ceux des territoires adjacents. Par prolifération des cellules endothéliales, la paroi capillaire augmente en nombre et en densité de cellules. Ainsi, les voies capillaires préexistantes se transforment en voies anastomotiques veineuses. La circulation collatérale va le plus souvent persister après la résolution de l'occlusion veineuse, même si celle-ci a été de courte durée (Genevois et al., 2004). Cette persistance témoigne de la précocité de la mise en route d'un processus actif de remodelage de la paroi veineuse.

Chez le porc miniature, les signes initiaux de rétinopathie ischémique régressent progressivement au cours des dix à quinze jours qui suivent l'occlusion expérimentale. Trois semaines après l'occlusion, l'angiographie à la fluorescéine permet de mettre en évidence une microangiopathie ischémique dans la majorité des yeux ; le développement des régions de non-perfusion capillaire semble être prévenu lorsqu'il existe des vaisseaux collatéraux drainant le territoire de la veine occluse, (fig. 22-6a) (Pournaras et al., 1990c ; Pournaras, 1995), ce qui souligne le rôle important de la circulation collatérale, qui diminue la résistance du flux dans la veine et permet, probablement, un gradient de pression suffisant pour une perfusion capillaire.

Cependant, la recanalisation de la veine occluse n'est pas toujours suffisante pour rétablir une perfusion capillaire. Dans ces cas, des régions de non-perfusion capillaire ont toujours pu être détectées (fig. 22-6b) (Pournaras et al., 1990c).

Ischémie

Un certain degré d'ischémie est présent pendant toute la durée de l'occlusion, avec ou sans non-perfusion, dû au fait qu'il existe un ralentissement circulatoire. Chez le mini-porc et le porc domestique, après une phase initiale de quelques heures au cours de laquelle les capillaires maintiennent leur perfusion, une occlusion capillaire survient, aggravant considérablement l'ischémie qui devient alors très sévère et est, souvent, suivie d'une néovascularisation (Pournaras et al., 1985, 1990c ; Danis et al., 1993 ; Pournaras, 1995).

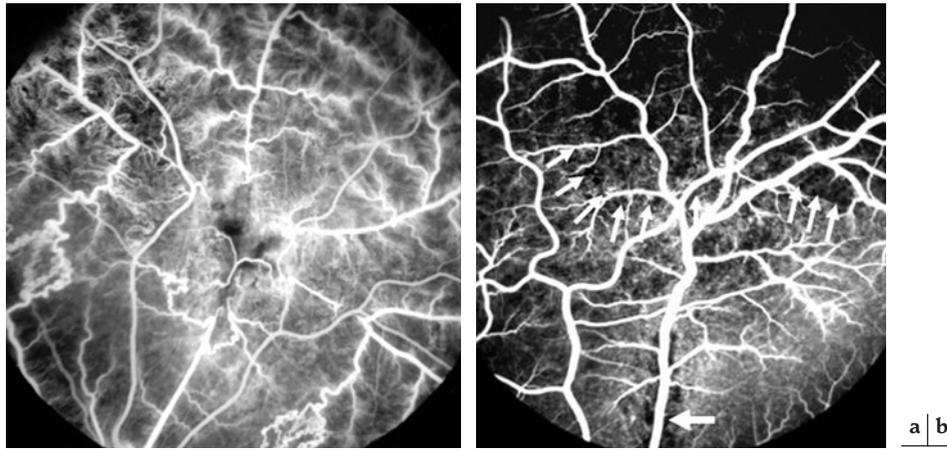


Fig. 22-6 – **Formation de vaisseaux collatéraux.** a. Développement d'une circulation collatérale après OBVR chez le mini-porc, associée à la prévention d'apparition de zones ischémiques. b. Région ischémique rétinienne (têtes de flèche) malgré la recanalisation de la veine (flèche).

Néovaisseaux

Des néovaisseaux se sont développés dans des yeux présentant des régions extensives de non-perfusion capillaire. Ces néovaisseaux s'étendaient soit à la surface rétinienne se dirigeant vers le vitré (fig. 22-7), soit à l'intérieur d'un tissu fibreux, développé sur l'interface du vitré postérieur (Pournaras et al., 1990c), ou encore à partir de la papille (Danis et al., 1993).

Des degrés variables de néovascularisation rétinienne, papillaire et irienne, se développent dans les divers modèles (Pournaras et al., 1990c ; Danis et al., 1993 ; Miller et al., 1994 ; Saito et al., 1997 ; Tamura, 2001). Dans un modèle d'OBVR au moyen de laser de couleur jaune chez le singe, une néovascularisation irienne a été obtenue dans 70 % à 95 % des yeux, rendant ce modèle utile pour l'évaluation d'inhibiteurs de l'angiogenèse (Miller et al., 1993, 1994 ; Adamis et al., 1996). Dans un modèle d'OBVR chez le rat, 70 % des yeux ont développé une néovascularisation rétinienne et un décollement de rétine tractionnel (Saito et al., 1997).

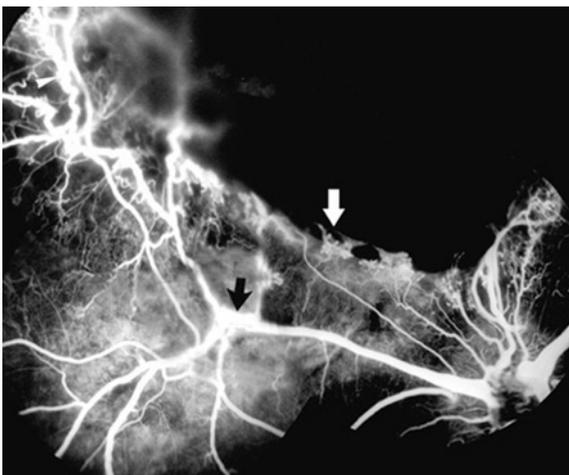


Fig. 22-7 – **Microangiopathie ischémique vasoproliférative expérimentale, observée trois semaines après une OBVR chez le mini-porc.** Diamètre veineux irrégulier, avec augmentation de la tortuosité vasculaire (pointes de flèche). Vastes territoires ischémiques observés à l'intérieur de la région. À droite de l'image, on peut observer des néovaisseaux (flèches) adjacents à la séparation du vitré postérieur. La flèche noire indique la zone de l'occlusion initiale. (D'après C.J. Pournaras, *Retina*, 1995. Avec l'autorisation de l'éditeur).

HISTOPATHOLOGIE DE LA RÉTINE ISCHÉMIQUE

Modifications rétinienne au cours des premières quarante-huit heures

Dans les régions rétinienne affectées, les modifications précoces observées une heure après l'occlusion sont un œdème, localisé au niveau des axones dans la couche plexiforme interne, et une rupture des membranes plasmiques.

Après deux heures, en plus des lésions observées à une heure, un œdème extracellulaire dans la couche plexiforme interne, un œdème intracellulaire dans la couche nucléaire interne et une vacuolisation des cellules gliales peuvent être visualisés.

Les lésions s'étendent, quatre à six heures après l'occlusion, au niveau des cellules ganglionnaires et des fibres optiques.

La rupture des membranes nucléaires et cytoplasmiques indique des lésions par mort cellulaire, alors qu'une marginalisation et une condensation de la chromatine cytoplasmique des cellules dans la couche nucléaire interne évoquent un début de mort cellulaire par apoptose. L'extension des lésions à l'ensemble des couches de la rétine interne et au niveau de la couche plexiforme externe s'en suit après environ huit heures (fig. 22-8) (Kalogeropoulos et al., 1996).

Après quarante-huit heures, l'œdème extracellulaire devient plus marqué. Certains neurones expriment encore des caractéristiques de

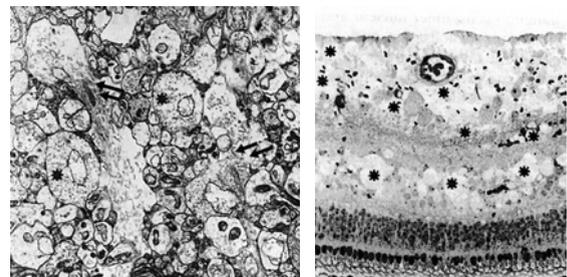


Fig. 22-8 – **Histopathologie de la rétine ischémique.** a. Micrographie électronique des couches internes de la rétine suite à une OBVR aiguë. Axones œdématisés des cellules ganglionnaires (astérisques). b. Coupe semi-fine de la rétine. Œdème extracellulaire au niveau des toutes les couches de la rétine interne (astérisques).

mort cellulaire par nécrose. Cependant, l'expression des altérations cellulaires liées à l'apoptose est massivement observée (Donati *et al.*, 2007).

L'œdème extracellulaire, associé à des hémorragies, est plus marqué dans les couches nucléaire interne et plexiforme externe, ce qui entraîne une désorganisation de la structure des couches rétinienne interne. Les photorécepteurs demeurent indemnes (fig. 22-9) (Pournaras *et al.*, 1990c). Ces observations sont comparables à celles qui ont été effectuées chez l'humain présentant une OVR (Green *et al.*, 1981).

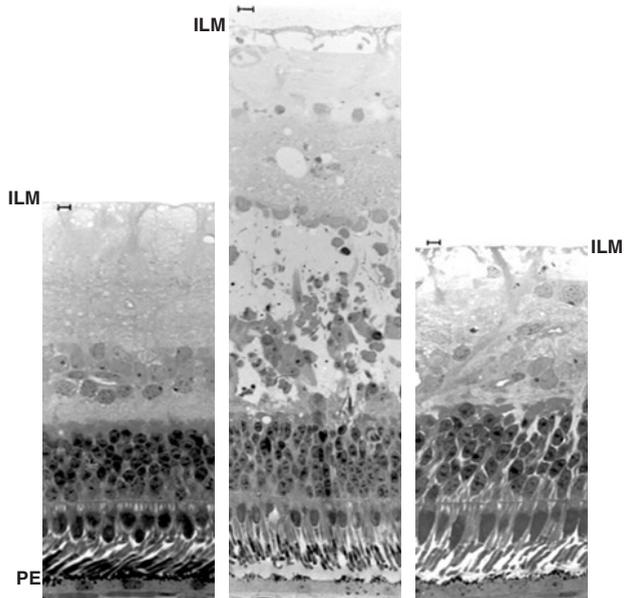


Fig. 22-9 – Histopathologie de la rétine ischémique. a | b | c
 Coupe semi-fine. **a.** Territoire rétinien normal. **b.** Territoire affecté 48 heures après une OBVR. **c.** Territoire affecté trois semaines plus tard. Au niveau des toutes les couches de la rétine interne, l'œdème extracellulaire est très prononcé 48 heures après l'occlusion. Une diminution significative du nombre de cellules neuronales a été observée à l'intérieur de la couche nucléaire interne et de la couche des cellules ganglionnaires. De manière intéressante, un amincissement marqué de la couche plexiforme externe a également été remarqué. (Barre : 10 μ m.) (D'après C.J. Pournaras, *Retina*, 1995. Avec l'autorisation de l'éditeur).

Modifications rétinienne après trois semaines

Dans les territoires ischémiques, une diminution significative du nombre de cellules neuronales a été observée à l'intérieur de la couche nucléaire interne et de la couche des cellules ganglionnaires. De manière intéressante, un amincissement marqué de la couche plexiforme externe a également été remarqué ; cette couche apparaissait interrompue. Les altérations de la rétine interne sont associées à une diminution significative des noyaux des photorécepteurs, ce qui suggère l'existence d'une dégénérescence des afférents des photorécepteurs chez le porc miniature (Pournaras *et al.*, 1990c), le singe (Wallow *et al.*, 1988) et le porc domestique (Danis *et al.*, 1993).

Les néovaisseaux qui se développent à l'interface vitréorétinienne sont constitués de cellules endothéliales de type continu, entourées par une lame basale et par des péricytes (fig. 22-10a). Dans les jonctions intercellulaires des cellules endothéliales, des plaques de fusion n'étaient qu'occasionnellement observées, au niveau des cellules endothéliales (fig. 22-10b), et des fenestrations

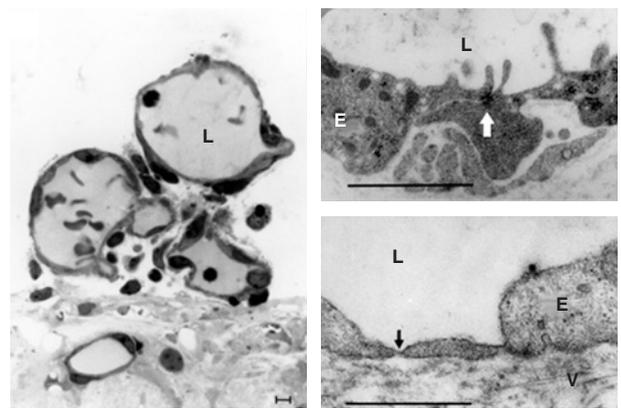


Fig. 22-10 – Histopathologie de la rétine ischémique. a | b | c
a. Interface vitréorétinienne située au-dessus d'un territoire ischémique rétinien avec néovascularisation. Néovaisseaux situés dans l'interface vitréorétinienne altérée. **b.** On observe des plaques de fusion occasionnelles le long des jonctions inter-endothéliales. **c.** Cellules endothéliales fenestrées, observées dans un néovaisseau situé dans le vitré. V, vitré ; L, lumière du vaisseau ; E, cellule endothéliale. (Barre : 1 μ m.)

n'apparaissent qu'exceptionnellement (fig. 22-10c), d'aspect clinique et de structure similaires à une microangiopathie vasoproliférative chez l'humain (Wallow et Geldner, 1980 ; Miller *et al.*, 1984).

Chez le rat, les lésions prédominent dans la rétine externe. Ceci peut être mis en rapport avec la présence d'un décollement séreux rétinien à la phase aiguë. Chez le porc, des lésions prédominent dans la rétine interne, reflétant les modifications circulatoires décrites précédemment.

HYPOXIE ET NÉOVASCULARISATION

Dans le réseau vasculaire rétinien affecté par une OBVR, les modifications hémodynamiques entraînent une diminution du flux sanguin et une hypoxie tissulaire de la rétine interne (Pournaras *et al.*, 1990a, 1990c, 1997 ; Stefansson *et al.*, 1990), associées à une néovascularisation rétinienne et irienne (Pournaras *et al.*, 1990c ; Miller *et al.*, 1994).

Des observations effectuées chez le mini-porc, où la néovascularisation survient dans des zones rétinienne ischémiques/hypoxiques, sont des éléments allant dans le sens de l'hypothèse selon laquelle l'hypoxie tissulaire déclenche la néovascularisation. Chez le rat albinos, une hypoxie transitoire induit une réponse proliférative avec une activité mitotique, aussi bien au niveau des cellules endothéliales des capillaires rétinienne qu'au niveau des péricytes (Stefansson *et al.*, 1988), ce qui soutient cette hypothèse.

On considère que l'hypoxie cellulaire apparaît lorsque la PO_2 n'est plus suffisante pour maintenir les réserves cellulaires d'ATP, conduisant ainsi à leur épuisement, à l'effondrement des gradients ioniques transmembranaires et à une dégradation des fonctions et des structures cellulaires. Sur les tissus *in vivo*, la PO_2 critique se situe approximativement à 10 mmHg (Tsacopoulos *et al.*, 1981). On peut considérer que des pressions partielles inférieures à 25 mmHg enregistrées au niveau prérétinien et supérieures à 10 mmHg sont des pressions partielles de l' O_2 qui correspondent à une hypoxie tissulaire. Des valeurs de la PO_2 inférieures à 25 mmHg et supérieures à 10 mmHg ont été mesurées au niveau prérétinien (Pournaras *et al.*, 1990c, 2004) et dans les couches internes de la rétine du mini-porc (0 % à 50 % de profondeur) (Pournaras *et al.*, 1990a) chez lequel une microangiopathie ischémique a été provoquée

expérimentalement. Ces résultats confirment que la rétine est hypoxique en présence d'une microangiopathie ischémique.

Par conséquent, l'hypoxie pourrait vraisemblablement moduler, de manière indirecte, le comportement des cellules endothéliales, en déclenchant la production de facteurs biochimiques, médiateurs à leur tour de la croissance de néovaisseaux, comme l'avait supposé Michelson depuis longtemps (Michaelson, 1948).

Parmi un grand nombre de facteurs vasoprolifératifs, des modèles précliniques ont fourni d'importantes indications sur le rôle du VEGF dans la physiopathologie des microangiopathies ischémiques, et plusieurs approches ont démontré que le VEGF est à la fois nécessaire et suffisant pour le développement d'une néovascularisation oculaire (cf. chapitres 8 et 9).

L'élévation du VEGF suite à l'OBVR induite par laser chez le singe (Miller *et al.*, 1994) et l'injection directe de VEGF dans les yeux de singe (Tolentino *et al.*, 1996, 2002) entraînent une néovascularisation oculaire pathologique.

Alors que le développement vasculaire normal de la rétine ne semble pas être conduit par l'expression du VEGF induite par hypoxie (Vinores *et al.*, 2006), il existe une preuve irrésistible montrant que, au cours de la néovascularisation rétinienne et choroïdienne et lors de la formation d'œdèmes maculaires diabétiques, l'hypoxie entraîne de façon marquée l'expression du VEGF en stabilisant le facteur de transcription HIF-1 (facteur 1 inductible par hypoxie) (Pages et Pouyssegur, 2005 ; Arjamaa et Nikinmaa, 2006). Par ailleurs, dans la rétine ischémique, une augmentation des niveaux du HIF-1 α est en corrélation, de manière temporelle et spatiale, avec la surexpression du VEGF (Ozaki *et al.*, 1999).

Les résultats obtenus chez le mini-porc et le singe peuvent confirmer l'hypothèse stipulant que l'induction de la néovascularisation dépend du degré d'hypoxie et d'expression du VEGF (Pournaras *et al.*, 1990c, 1997 ; Miller *et al.*, 1994).

VEGF ET DYSFONCTIONNEMENT DE LA BARRIÈRE HÉMATO-RÉTINIENNE

Dans les rétines ischémiques, après une OBVR chez le singe et le porc miniature, une corrélation entre hypoxie tissulaire et expres-

sion élevée du VEGF a été démontrée. Dans le même modèle animal, l'hyperoxie réduit l'expression rétinienne du VEGF (Pournaras *et al.*, 1997).

La photocoagulation des territoires ischémiques rétiens restaure la PO₂ pré-rétinienne aux valeurs normales aussi bien au niveau de régions rétiennes physiologiques (Stefansson *et al.*, 1981, 1986 ; Molnar *et al.*, 1985 ; Alder *et al.*, 1987) que dans les régions ischémiques post-OBVR (Pournaras *et al.*, 1990b). Cette augmentation est due à une quantité accrue d'O₂ diffusant à partir de la choroïde (Yu *et al.*, 2005). Elle est associée à la régression d'expression du VEGF par la rétine ischémique.

Un mécanisme supplémentaire, reliant l'amélioration de l'oxygénation et l'expression du VEGF, réside dans la vasoconstriction artériolaire, occasionnée aussi bien par l'hyperoxie que par la photocoagulation. Une diminution de la pression hydrostatique, liée à la vasoconstriction, entraîne au niveau des capillaires et des veinules une régression de la distension des cellules endothéliales de la paroi vasculaire. Par conséquent, le potentiel de croissance des cellules endothéliales se voit réduit. En effet, la distension des capillaires augmente le captage de thymidine tout comme la production de VEGF dans ces vaisseaux (Suzuma *et al.*, 2001).

Les modèles animaux d'OBVR ont été utiles pour étudier les divers mécanismes des phénomènes hémodynamiques, les conséquences physiopathogéniques de l'angiogenèse, en particulier pour mieux comprendre le rôle du VEGF dans les processus néovasculaires. Il est cependant nécessaire de poursuivre les études pour comprendre l'origine des dysfonctionnements rétiens post-OBVR et les déterminants de variabilité inter-espèces.

Par conséquent, l'occlusion veineuse expérimentale représente un domaine dans lequel beaucoup de travaux restent encore à réaliser, aussi bien au niveau de l'obtention d'un modèle cliniquement significatif que dans l'analyse des lésions. Ce domaine de recherche est d'autant plus intéressant que les modèles d'OBVR peuvent permettre de mieux comprendre le développement de la circulation collatérale — impliquée dans la revascularisation myocardique, par exemple — et de l'ischémie neuronale chronique.

À RETENIR

- ✓ Les occlusions veineuses rétiennes expérimentales permettent, à l'observation du fond d'œil, de retrouver la plupart des lésions rencontrées chez l'homme.
- ✓ Les lésions rétiennes, suite à une occlusion veineuse aiguë, sont liées à des modifications hémodynamiques comprenant une réduction du débit sanguin artériolaire ainsi qu'une vasodilatation et une rupture de la barrière hémato-rétinienne.
- ✓ Les lésions liées à un œdème extracellulaire s'étendent dans toutes les couches de la rétine interne, tandis que l'œdème intracellulaire entraîne la mort des cellules neuronales et gliales par nécrose et apoptose.
- ✓ La microangiopathie ischémique chronique est caractérisée par la dilatation veineuse, les hémorragies, la rupture de la barrière hémato-rétinienne, l'ischémie et la néovascularisation rétinienne et la formation de vaisseaux collatéraux, à des degrés variables selon les espèces.
- ✓ Au moyen de modèles d'OBVR expérimentales, divers mécanismes physiopathogéniques de la microangiopathie ischémique rétinienne et les applications thérapeutiques des divers traitements ont été étudiés.

M. Paques, C. J. Pournaras

DONNÉES ANATOMOPATHOLOGIQUES

L'occlusion de la branche veineuse de la rétine (OBVR) survient, le plus souvent, au niveau d'un croisement artérioveineux. À cet endroit, l'artère et la veine sont entourées d'une gaine adventitielle commune. Les mêmes dispositions de juxtaposition de l'artère et de la veine centrales de la rétine, entourées par une gaine adventitielle commune, sont observées au niveau de la lame criblée et le long de leur trajet commun dans le nerf optique (Hayreh, 2005).

L'épaississement de la paroi de l'artéiole peut perturber le flux dans la veinule, endommager les cellules endothéliales et conduire à la formation d'un thrombus (Green et al., 1981 ; Hayreh, 2005). Cependant, les observations cliniques et angiographiques ne mettent que rarement en évidence une interruption complète du flux (Coscas et Dhermy, 1978b).

Certaines études *post mortem* rapportent la présence d'un thrombus dans la veine centrale au niveau de la lame criblée ou immédiatement en arrière de celle-ci (Green et al., 1981).

En ce qui concerne les OBVR, les données histologiques sont plus rares (Frangieh et al., 1982) et montrent également la présence d'un thrombus recanalisé au niveau d'un croisement artérioveineux.

Ces études anatomopathologiques souffrent cependant d'un biais de recrutement, les sujets atteints ayant pour la plupart des formes anciennes et/ou très atypiques.

Il n'est donc pas exclu que le thrombus décrit soit secondaire à l'occlusion, et non pas à l'origine de la maladie. Les moyens modernes (IRM, échographie) ont encore une résolution insuffisante pour une imagerie des vaisseaux centraux de la rétine.

En fait, il pourrait s'agir d'une fibrose de toute la paroi veineuse par extension de la fibrose adventitielle de l'artère ; mais, pour étayer cette hypothèse, les preuves histologiques manquent chez l'humain. Une fibrose de la paroi veineuse a été constatée trois mois après une OBVR expérimentale chez le chien (Tameesh et al., 2004).

L'échec de la séparation chirurgicale de l'artère et de la veine aux croisements artérioveineux (adventicectomy) à modifier l'aspect de la veine contribue à soutenir cette hypothèse.

Les occlusions hémicentrales rétinienne (OVHR), quant à elles, ont le plus souvent un mécanisme similaire à celui des occlusions de la veine centrale de la rétine (OVCR). En effet, les OVHR surviennent souvent dans des yeux ayant une duplication de la veine centrale de la rétine, l'une de ces deux veines se bouchant en arrière de la lame criblée.

La juxtaposition de l'artère et de la veine centrales de la rétine, entourées par une gaine adventitielle commune, prédispose à la formation d'une occlusion au niveau de la lame criblée mais, également, en arrière de celle-ci, le long du nerf optique (fig. 22-11) (Hayreh, 2005).

Les causes de ce ralentissement circulatoire sont complexes et probablement multifactorielles ; elles peuvent être schématisées par la triade de Virchow, qui distingue :

- les anomalies de la paroi vasculaire ;
- les anomalies hémodynamiques ;
- les anomalies du contenu vasculaire.

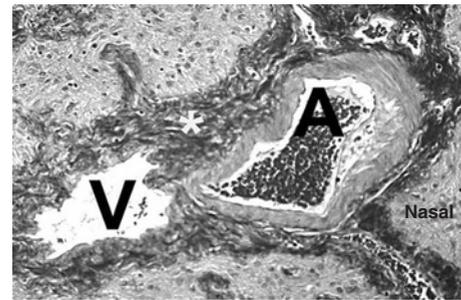


Fig. 22-11 – Section histologique transverse des vaisseaux centraux de la rétine et des tissus qui les entourent, située dans la partie centrale de la région rétrolaminaire du nerf optique chez un singe rhésus atteint d'hypertension artérielle, d'athérosclérose et de glaucome. Coloration trichromique de Masson. Juxtaposition de l'artère et de la veine centrales de la rétine, entourées par une gaine adventitielle commune le long de leur parcours dans le nerf optique. La fibrose de l'adventice (astérisque) prédispose à la formation d'une occlusion. A, artère centrale de la rétine ; V, veine centrale de la rétine. (D'après Hayreh, Prog Retin Eye Res, 2005. Avec l'autorisation de l'éditeur.)

Le rétrécissement de calibre veineux, secondaire à l'épaississement de la paroi artériolaire, est, dans la plupart des cas, le *primum movens* des OVR, sur lequel s'engrènent les autres facteurs de risque.

FACTEURS DE RISQUE LOCAUX ET GÉNÉRAUX

Les enquêtes épidémiologiques portant sur les OVR se divisent en deux catégories selon leur recrutement : les enquêtes épidémiologiques (dépistage des OVR dans la population générale) et les enquêtes cas-témoins (à partir de cas diagnostiqués en consultation d'ophtalmologie).

Les premières sont théoriquement plus objectives pour appréhender la vraie incidence de la maladie et l'existence d'une association à un ou plusieurs facteurs de risque, mais ne portent généralement que sur peu de patients en raison de la relative rareté de la maladie. D'un autre côté, les enquêtes cas-témoins regroupent plus de patients, mais sont dès le départ biaisées vers les formes graves et les sujets jeunes, c'est-à-dire les sujets les plus susceptibles de bénéficier d'une prise en charge spécialisée.

Quel que soit le type d'étude, la qualité des groupes témoins et la prise en compte des facteurs confondants sont essentielles. Par exemple, l'hypertension artérielle (HTA) et le glaucome sont tous deux associés à une élévation de l'homocystéine sanguine. Par conséquent, si l'on veut évaluer l'existence d'une liaison directe entre homocystéine et OVR, il faut procéder à une analyse multivariée.

On doit également retenir que toute enquête épidémiologique ne peut établir avec certitude de relation de cause à effet, mais seulement suggérer des relations pathogéniques qui nécessitent d'autres études ciblées pour être validées. De plus, dans une étude donnée, plus il y a de facteurs étudiés, plus le risque est grand pour une association purement fortuite.

Enfin, il faut savoir interpréter les chiffres obtenus. Le risque relatif est le paramètre qui exprime le mieux la relation clinique pouvant exister entre un facteur de risque et une maladie. Pour être cliniquement significatif, on considère souvent qu'un risque relatif doit idéalement être supérieur à deux. En d'autres termes, « statistiquement significatif » n'implique pas toujours « cliniquement significatif ».

Occlusion veineuse rétinienne et hypertension artérielle

Les différentes études épidémiologiques mettent toutes en évidence une association significative entre OVR, hypertension artérielle et glaucome. L'hypertension artérielle, retrouvée en moyenne chez 50 % à 60 % des patients, est le principal facteur de risque d'OVR, toutes formes confondues (tableau 22-I).

Dans l'OBVR, une prévalence significativement plus élevée d'hypertension artérielle ($p < 0,0001$) et d'atteinte cérébrovasculaire ($p < 0,049$) est présente, en comparaison avec l'OVCR. De plus, une prévalence significativement plus élevée d'hypertension artérielle ($p < 0,025$) et de diabète de type 1 ($p < 0,011$) est observée dans l'OVCR ischémique, en comparaison avec l'OVCR non ischémique (Hayreh *et al.*, 2001).

Occlusion veineuse rétinienne et hypertonie oculaire

Le glaucome et/ou l'hypertonie oculaire se retrouvent dans respectivement environ 10 % et 20 % des OVR, ce qui est significativement plus fréquent que dans la population générale. Une analyse plus approfondie montre qu'en fait cette relation est plus forte avec les OVCR. De plus, il faut distinguer le rôle de la pression intraoculaire de celui de l'excavation papillaire : une pression intraoculaire élevée est associée à l'OVCR, mais pas l'excavation papillaire. En revanche, l'excavation papillaire est associée à une forme rare d'OBVR, dans laquelle le site de l'occlusion est situé au sein même de l'excavation (tableau 22-II). À remarquer que l'occlusion veineuse peut s'accom-

pagner d'une baisse de la tension oculaire qui masque une hypertonie oculaire préalable (Hayreh *et al.*, 2004).

Formes familiales d'occlusion veineuse rétinienne

Dans la littérature, trois familles d'OVR regroupant sept sujets ont été décrites. À ce jour, notre équipe a recensé six familles totalisant dix-neuf patients atteints d'OVR (Girmens *et al.*, 2006). Ces cas familiaux se caractérisent par une bilatéralité fréquente et un âge de survenue plus jeune chez les descendants des sujets atteints (phénomène d'anticipation génétique). La transmission semble dominante dans la plupart des cas (fig. 22-12).

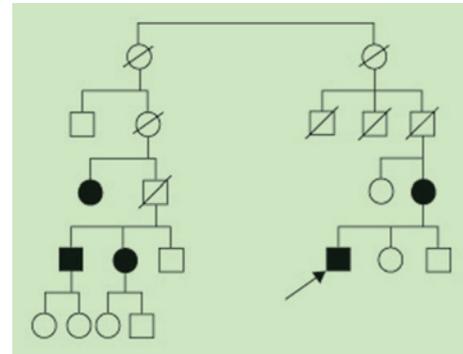


Fig. 22-12 – Exemple d'arbre généalogique d'une famille atteinte d'OVR familiale.

Tableau 22-I
Hypertension artérielle et occlusion veineuse rétinienne. Risques relatifs (IC 95 %)^a.

| | Toutes OVR | OVCR | OBVR | OVHR |
|-------------------------------|----------------|---------------|-------------------|---------------|
| Rath <i>et al.</i> , 1992 | 3,9 (2,1-7,2) | | | |
| Mitchell <i>et al.</i> , 1996 | 2,2 (1,3-3,7) | | | |
| Sperduto <i>et al.</i> , 1998 | | 2,1 (1,5-2,9) | 3,3 (2,4-4,6) | 2,9 (1,6-5,3) |
| Klein <i>et al.</i> , 2000 | | | 5,42 (2,18-13,47) | |
| Wong <i>et al.</i> , 2005 | 2,96 (1,4-6,1) | | | |
| Weger <i>et al.</i> , 2005 | | | 2,32 (1,6-3,0) | |

a. Un risque relatif supérieur à 1 signifie la présence d'une association positive avec la maladie. L'intervalle de confiance à 95 % (IC 95 %) indique la puissance de cette association : si la borne inférieure est supérieure à 1, l'association est statistiquement significative.

Tableau 22-II
Glaucome et occlusion veineuse rétinienne. Risques relatifs (IC 95 %)¹.

| | Toutes OVR | OVCR | OBVR | OVHR |
|-------------------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
| Rath <i>et al.</i> , 1992 | 2,9 (1,4-6) | | | |
| Mitchell <i>et al.</i> , 1996 | 4,3 (2,1-9,1) | | | |
| Sperduto <i>et al.</i> , 1998 | | 5,4 (3,5-8,5) | 2,5 (1,5-4,2) | 4,6 (2,3-9,5) |

Thrombophilie

Plus d'une centaine d'études ont tenté de déterminer l'implication d'un ou de plusieurs facteurs de risque thrombotique dans la physiopathologie des OVR ; cette multiplicité témoigne de l'absence de concordance entre les auteurs sur le sujet. Les anomalies de l'hémostase retrouvées chez ces patients sont variables, souvent absentes et, dans l'ensemble, ne semblent pas jouer un rôle prépondérant. La présence d'une anomalie ne signifie pas qu'elle soit à l'origine de la maladie, et encore moins qu'il soit utile de la traiter, d'où les limites inhérentes à une telle approche. Les occlusions veineuses liées à la formation des thrombus sont exceptionnelles. Ces derniers apparaissent au niveau des segments des branches veineuses à distance des artérioles (fig. 22-13) (Baglivo et al., 1997).

Mutation du gène du facteur V Leiden

Une mutation du gène du facteur V Leiden se retrouve chez environ 5 % des sujets sains. En regroupant les études publiées, on retrouve une prévalence moyenne de la mutation de 8 % chez les patients avec OVR — nettement inférieure à celle observée dans la maladie thromboembolique veineuse qui est d'environ 20 %. De l'avis général, il n'est pas intéressant de rechercher de façon systématique une résistance à la protéine C chez les patients ayant une OVR (Linna et al., 1997 ; Johnson et al., 2001 ; Weger et al., 2005). Il a été suggéré que cette anomalie puisse jouer un rôle plus important dans les OVR du sujet jeune sans autres facteurs de risque. La prévalence du facteur V Leiden chez les patients manifestant une OVR était significativement plus élevée parmi les moins de soixante ans que chez les plus de soixante ans (fig. 22-14) (Arsene et al., 2005).

Déficit en protéine C, en anti-thrombine III, en protéine S, mutation G20210A du gène de la prothrombine (facteur II)

Aucune relation avec les OVR n'a été mise en évidence (Williamson et al., 1996 ; Albinini et al., 1998 ; Ciardella et al., 1998 ; Arsene et al., 2005).

Anomalies de la fibrinolyse : PAI-1, Lp (a)

Les résultats assez homogènes provenant de plusieurs études sont en faveur d'anomalies de la fibrinolyse chez les patients avec OVR : élévation des taux de l'inhibiteur de l'activateur du plasminogène 1 (PAI-1) et de lipoprotéine (a), Lp (a). Du fait de son analogie

structurale avec le plasminogène, la Lp (a) se comporte en effet comme un inhibiteur de la fibrinolyse. Cependant, des études complémentaires sont nécessaires sur ce point.

Syndrome des antiphospholipides

Les relations entre ce syndrome et l'OVR sont confuses. Cela est lié, entre autres, à l'absence de standardisation des méthodes de mesure des anticorps antiphospholipides et à la présence fréquente d'anticoagulants circulants dans la population saine (jusqu'à 10 %). Bien qu'on retrouve ces anticorps chez 23,5 % des patients, contre 5 % dans la population générale (odds ratio 4,4) (cf. chapitre 6), on doit considérer que la prévalence de ces anticorps augmente avec l'âge (De Moerloose et al., 1997). D'une façon générale, la découverte d'un syndrome des antiphospholipides à l'occasion d'une OVR est rare (fig. 22-15) et il n'est pas justifié *a priori* de réaliser systématiquement une telle recherche (Glacet-Bernard et al., 1994a).

Homocystéine

L'hyperhomocystéinémie plasmatique peut être due à une anomalie enzymatique d'ordre génétique (déficit en méthylène tétrahydrofolate réductase, MTHFR) ou bien à un déficit (nutritionnel ou acquis) en l'un des cofacteurs vitaminiques comme les folates ou la vitamine B12. Le rôle d'un taux élevé d'homocystéine au cours des OVR est controversé, certaines études retrouvant une association (Cahill et al., 2003), d'autres réfutant celle-ci (McGimpsey et al., 2005) ou ne retrouvant pas d'association avec l'homocystéine, que ce soit pour les OVCR ou le OBVR. En revanche, la cystéinémie est plus élevée chez les patients avec une OVCR (Pinna et al., 2006). Ces divergences sont dues, en grande partie, à l'absence de prise en compte de la tension artérielle et de l'âge, facteurs qui majorent l'homocystéinémie (tableau 22-III).

Données récentes

Une méta-analyse datant de 2005 étudie le rôle des déficits en antithrombine, en protéine C, en protéine S, des mutations du facteur V Leiden et G20210A de la prothrombine, de la MTHFR, de l'hyperhomocystéinémie ainsi que des anticorps antiphospholipides (anticardiolipines et lupus anticoagulant) dans la survenue d'occlusions rétinienes (Janssen et al., 2005). Parmi les cent trente-huit études non prospectives évaluées, vingt-six ont été retenues comme correspondant aux critères d'études cas-contrôles de qualité satisfaisante. Deux associations significatives ont été trouvées, l'une avec l'hyperhomocystéinémie (odds ratio : 8,9 ; 95 % IC : 5,7-13,7) et l'autre avec les anticorps anticardiolipines

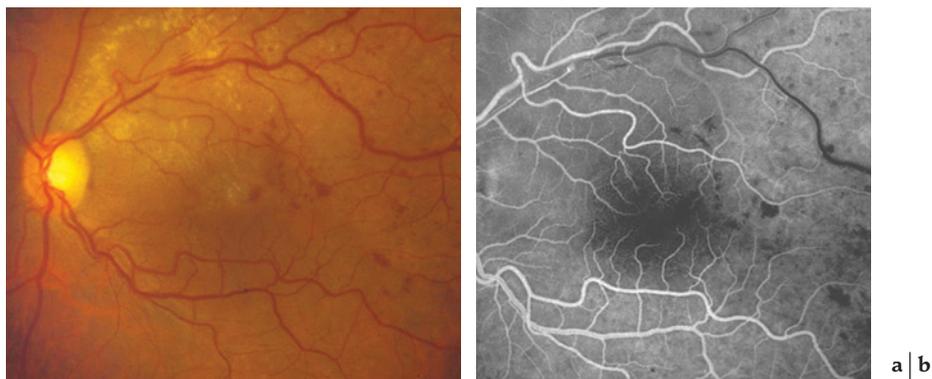


Fig. 22-13 – Occlusion veineuse d'une branche temporelle supérieure d'origine thrombotique Patient âgé de 53 ans atteint d'hyperlipidémie et d'hypertension artérielle. a. Photographie couleur du fond d'œil. b. Angiographie à la fluorescéine. (D'après Baglivo et al., Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 1997. Avec l'autorisation de l'éditeur.)

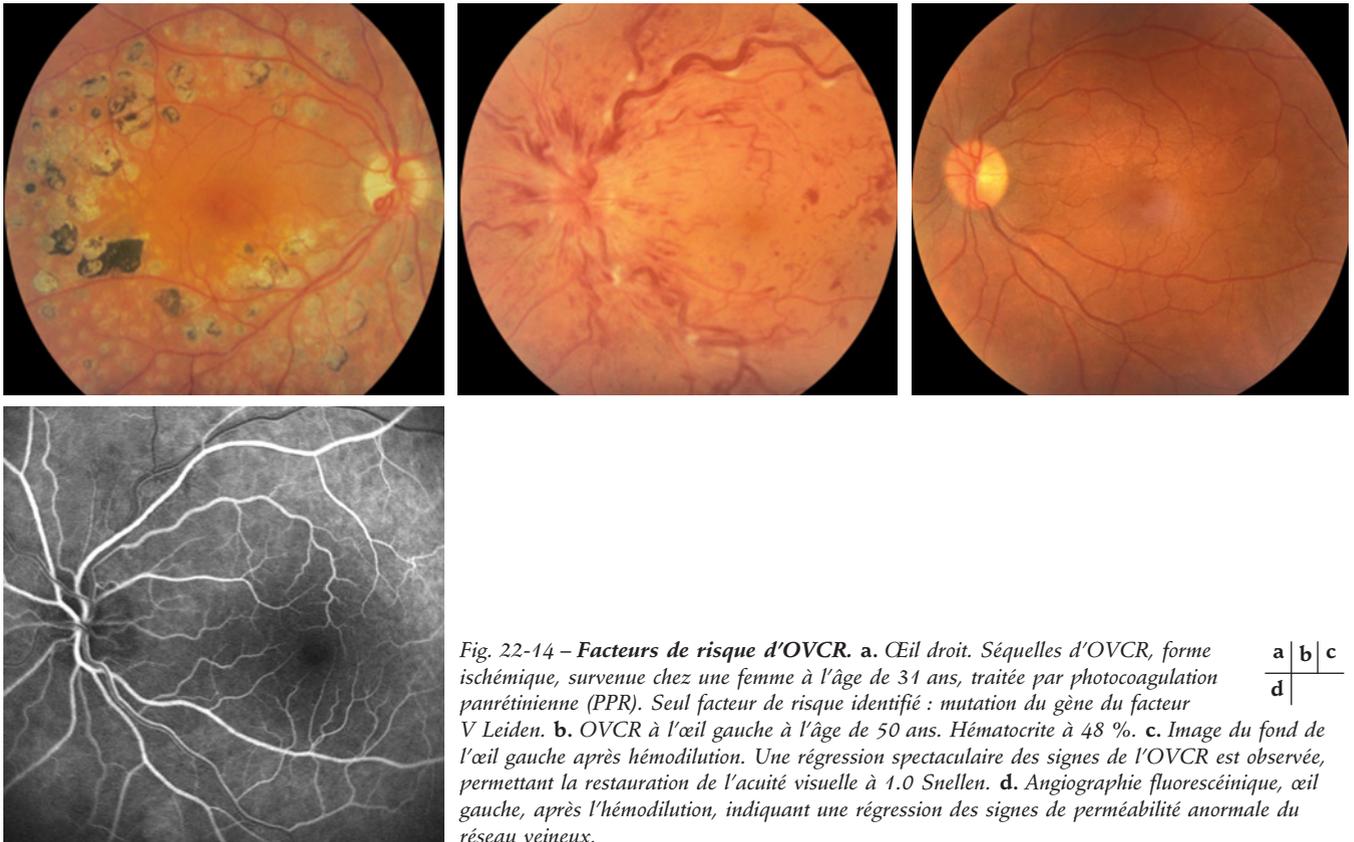


Fig. 22-14 – **Facteurs de risque d’OVCR.** **a.** Œil droit. Séquelles d’OVCR, forme ischémique, survenue chez une femme à l’âge de 31 ans, traitée par photocoagulation parrétinienne (PPR). Seul facteur de risque identifié : mutation du gène du facteur V Leiden. **b.** OVCR à l’œil gauche à l’âge de 50 ans. Hématocrite à 48 %. **c.** Image du fond de l’œil gauche après hémodilution. Une régression spectaculaire des signes de l’OVCR est observée, permettant la restauration de l’acuité visuelle à 1.0 Snellen. **d.** Angiographie fluorescéinique, œil gauche, après l’hémodilution, indiquant une régression des signes de perméabilité anormale du réseau veineux.

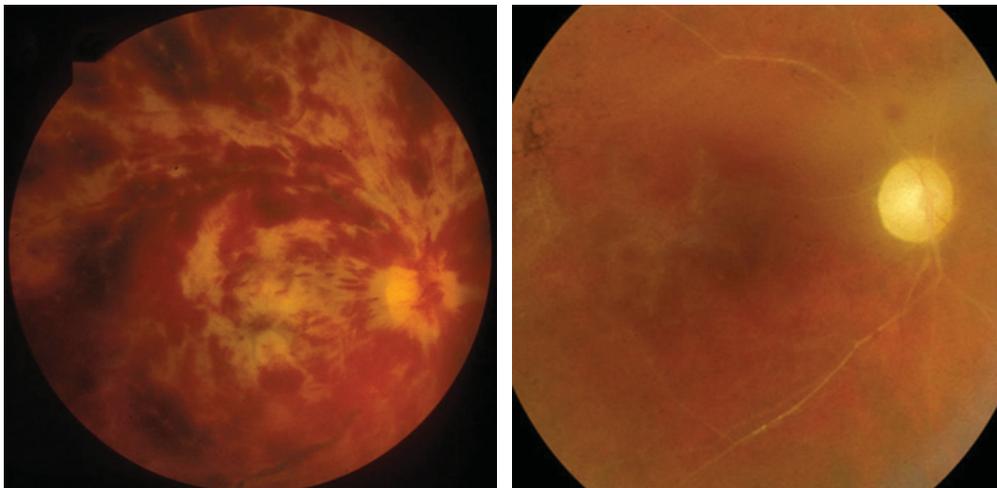


Fig. 22-15 – **Facteurs de risque d’OVCR.** **a.** OVCR et occlusion de l’artère cilio-rétinienne chez une femme de 26 ans ayant des anticorps anticardiolipines élevés. **b.** Évolution vers l’occlusion complète du réseau rétinien après une évolution de dix-huit mois.

(odds ratio : 3,9 ; 95 % IC : 2,3-6,7). Des tendances étaient également notées pour la mutation du facteur V Leiden, la mutation G20210A du gène de la prothrombine et pour le lupus anticoagulant. Il y avait trop peu de déficits en antithrombine, protéine C et protéine S pour conclure (cf. « Pathologie du contenu vasculaire », chapitre 6).

D’autres associations, comme avec des taux bas de protéine Z (un cofacteur pour l’inhibition du facteur Xa) (Koren-Michowitz et al., 2005) ou des taux élevés du récepteur endothélial soluble de la protéine C (Gumus et al., 2006), ont été rapportées comme pouvant être des facteurs de risque d’occlusion rétinienne. Une étude

portant sur cinq polymorphismes plaquettaire a trouvé une association possible avec un polymorphisme du système plaquettaire HPA-2 (Salomon et al., 2006). Toutes ces études méritent d’être confirmées.

Diabète

Il n’est pas clairement établi que le diabète est un facteur de risque d’OVR (tableau 22-IV). Toutefois, les études les plus récentes affirment une corrélation statistiquement significative (Sperduto et al., 1998 ; Klein et al., 2000).

Tableau 22-III

Risque relatif de survenue d'une occlusion veineuse rétinienne selon l'homocystéinémie plasmatique.

| | Toutes OVR | | OVCR | | OBVR |
|--------------------------------|----------------------------|---|----------------------------|---|----------------------------|
| | Ratio patients/ témoins | RR si incrément de 1 $\mu\text{mol} \cdot \text{l}^{-1}$ | Ratio patients/ témoins | RR si incrément de 1 $\mu\text{mol} \cdot \text{l}^{-1}$ | Ratio patients/ témoins |
| Boyd <i>et al.</i> , 2001 | | | 1,07 (ns) | | |
| Larsson <i>et al.</i> , 2000 | | | 0,91 (ns) | | |
| Marcucci <i>et al.</i> , 2001 | | | 1,34 | | |
| McGimpsey <i>et al.</i> , 2005 | 1,13 (ns) | | 1,09 (ns) | | 1,19 (ns) |
| Chua <i>et al.</i> , 2005 | 1,07 (ns) | 1,07 (ns) | | | |
| Weger <i>et al.</i> , 2005 | | | | 1,18 | 1,15 |

RR, risque relatif ; ns, non statistiquement significatif.

Tableau 22-IV

Diabète et occlusion veineuse rétinienne.

Risques relatifs (IC 95 %).

| | Toutes OVR | OVCR | OBVR |
|-------------------------------|-----------------|---------------|--------------------|
| Sperduto <i>et al.</i> , 1998 | | 1,8 (1,1-3,0) | 0,9 (0,6-2,4) |
| Rath <i>et al.</i> , 1992 | 1,8 (0,87-3,69) | | |
| Mitchell <i>et al.</i> , 1996 | 1,5 (0,6-3,8) | | |
| Klein <i>et al.</i> , 2000 | | | 2,43 (1,04-5,7) |

Occlusion veineuse rétinienne et facteurs de risque cardiovasculaire

Une OVR est aussi associée avec d'autres facteurs à risque cardiovasculaire, comme le tabagisme (odds ratio : 4,43, IC 95 % : 1,53-12,84) (Klein *et al.*, 2000 ; Hayreh *et al.*, 2001), la présence de plaques athéromateuses carotidiennes (odds ratio : 5,62 ; IC 95 % : 2,60-12,16), l'index de poids corporel (odds ratio : 3,88 ; IC 95 % : 1,23-12,18) et du fibrinogène plasmatique (odds ratio : 3,29 ; IC 95 % : 1,08-10,02) (Wong *et al.*, 2005). Pas ailleurs, l'OVR est associée à des accidents ischémiques cérébraux et cardiovasculaires (Mitchell *et al.*, 1996) et une mortalité d'origine cardiovasculaire (OVR 23,1 % versus 14,4 %, $p < 0,05$), plus souvent associée à des accidents ischémiques cérébraux (19 % versus 13,5 %) (Tsaloumas *et al.*, 2000). Les hommes sont plus fréquemment affectés (Hayreh *et al.*, 1994).

Le traitement substitutif hormonal n'a été analysé que dans une seule étude (*The Eye Disease Case-Control Study Group*, 1996) et aurait plutôt un effet protecteur.

Occlusion de la veine centrale de la rétine et inflammation, troubles hémorhéologiques

Dans certains cas, l'OVR peut être en rapport avec des maladies inflammatoires systémiques et ou oculaires (cf. chapitres 14 et 15) (fig. 22-16). Sous traitement par interféron α ou au cours de l'infection par le VIH, des OVR ont également été rapportées, sans que la relation de cause à effet soit certaine.

Plusieurs études font part de l'existence d'anomalies hémorhéologiques, principalement une augmentation de la viscosité sanguine et plasmatique, chez les patients avec OVR. Les anomalies de la viscosité sanguine semblent beaucoup plus fréquentes, mais difficiles à mettre en évidence en pratique clinique.

La rétinopathie liée à l'hyperviscosité trouve son origine au niveau du retentissement hémodynamique des altérations des divers éléments sanguins qui conduisent à une augmentation de la viscosité sanguine et à un ralentissement circulatoire. Si la stase veineuse persiste, une occlusion vasculaire peut survenir, avec ou sans œdème papillaire. L'OVCR est la complication rétinienne des syndromes d'hyperviscosité la plus souvent rapportée (Chiang *et al.*, 2000 ; Bernoussi *et al.*, 2002 ; Helal *et al.*, 2005) (cf. chapitre 16).

Toutefois, il convient d'être prudent sur l'interprétation de ces données, car il n'y a pas, à l'heure actuelle, de test standardisé pour mesurer la viscosité sanguine. Les relations entre hématokrite et OVR sont incertaines (Arend *et al.*, 1996 ; Glacet-Bernard *et al.*, 1996). Ces anomalies peuvent être très variées, et leur implication réelle dans la genèse des OVR est souvent discutée ; mais, surtout, leur fréquence reste très faible, rendant cette étiologie marginale dans les causes d'OVR (Williamson et O'Donnell, 2005).

Néanmoins, des travaux plus récents font intervenir le rôle central de la diminution de la viscosité sanguine et de l'accélération



Fig. 22-16 – **Maladie de Behçet.** Occlusion de la veine temporelle inférieure chez une patiente de 39 ans. Elle présente une maladie de Behçet évoluant depuis trois ou quatre ans, et est adressée pour une baisse récente d'acuité visuelle. (Dr E. Baglivo, Clinique ophtalmologique, Genève.)

Tableau 22-V

Pathologies associées à une occlusion veineuse rétinienne.

| | | |
|---------------------------------|--|--|
| Altération de la paroi veineuse | Compression veineuse externe | <ul style="list-style-type: none"> Athérosclérose de l'artère centrale de la rétine Antécédents de traumatisme Tumeur orbitaire Pseudo-tumeur cérébrale Ophthalmopathie dysthyroïdienne Abcès orbitaire Anesthésie rétrobulbaire Croisements multiples de la même artère et veine Boucles congénitales veineuses ou boucles à la surface rétinienne Papille optique « tiltée » Syndrome de traction vitréo-papillaire Drusen papillaires |
| | Maladies inflammatoires ou dégénératives veineuses | <ul style="list-style-type: none"> Hypertension artérielle Diabète sucré Lupus érythémateux systémique Sarcoïdose Syphilis <i>Herpes zoster</i> Rétinopathie du VIH Maladie de Behçet Choroïdite serpiginieuse Maladies systémiques granulomateuses (par exemple, tuberculose) Maladie de Lyme Inflammation du nerf optique Vaccin contre l'hépatite B Malformations artérioveineuses de la rétine |
| Anomalies hémodynamiques | | <ul style="list-style-type: none"> Décompensation cardiaque Hypotension artérielle (chirurgicale, iatrogène) Déshydratation Dialyse péritonéale Insuffisance de la carotide interne Grossesse Glaucome chronique à angle ouvert ou hypertonie Vasospasme Fistule carotido-caverneuse Thrombose du sinus caverneux Diurétiques Embolisation iatrogène d'anévrismes de la carotide interne ou de l'artère ophtalmique |
| Anomalies du contenu vasculaire | Dyscrasies sanguines | <ul style="list-style-type: none"> Polycythémie primaire ou secondaire Lymphome Leucémies Hémoglobinopathies Thrombocythémie essentielle |
| | Dysprotéïnémies | <ul style="list-style-type: none"> Myélome multiple Gammopathie monoclonale Cryoglobulinémie Macroglobulinémie |
| | Hypercoagulabilité héréditaire | <ul style="list-style-type: none"> Déficit en protéine C Déficit en protéine S Déficit en antithrombine III Déficit du facteur XII de coagulation Taux élevés des facteurs VII, IX, XI Mutation du facteur V Leiden Mutation G20210A du gène de la prothrombine Syndrome des anticorps antiphospholipides Hyperhomocystéinémie Dysfibrinogénémie Anomalies de la fibrinolyse Plasminogène anormal |
| | Hypercoagulabilité acquise | <ul style="list-style-type: none"> Carcinome Insuffisance rénale Anticoagulants lupiques Contraceptifs oraux Administration des concentrés de prothrombine, d'acide tranexamique |

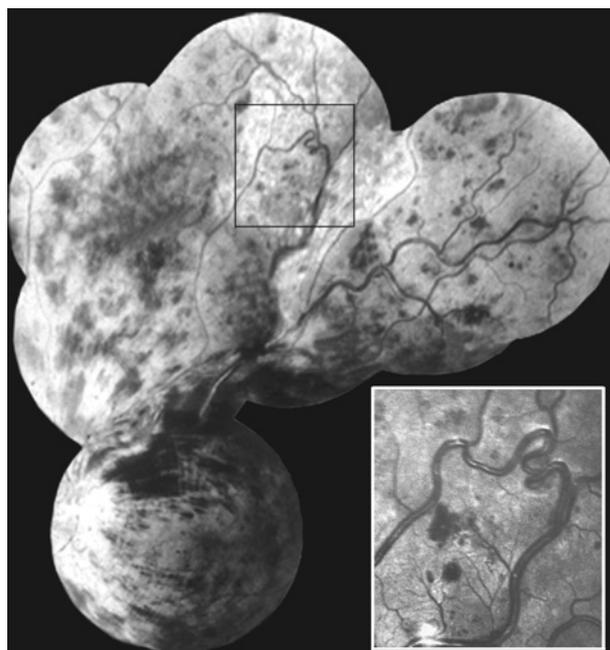
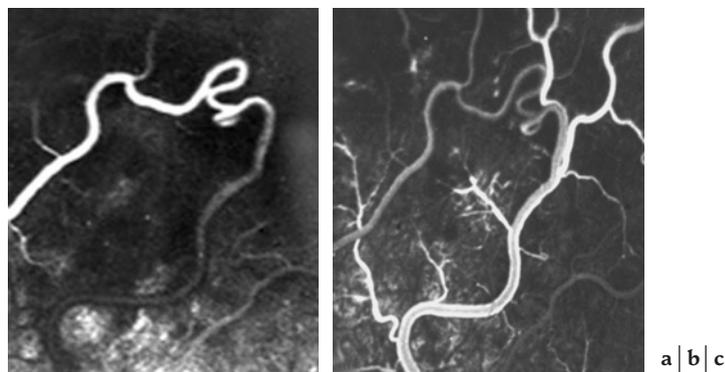


Fig. 22-17 – **Malformation artérioveineuse.** a. OVCR consécutive à des troubles hémodynamiques liés à la présence d'une anastomose artérioveineuse rétinienne. b. Passage du bolus de fluorescéine à travers l'anastomose. c. Après un délai d'environ 26 secondes, retour veineux retardé dû à la pression intravasculaire élevée dans le réseau veineux.



du flux sanguin rétinien obtenu par l'hémodilution, permettant de rompre le cercle vicieux de la stase qui s'installe au début de l'affection. Ces bases ont un prolongement dans la justification des traitements médicaux des OVR, comme par exemple le traitement par antiagrégants érythrocytaires, la fibrinolyse et, surtout, l'hémodilution (cf. *infra*, « III – Traitement »).

Autres causes spécifiques

Certaines OVCR, apparemment sans signes inflammatoires oculaires manifestes, ont été associées à une sarcoïdose. Au cours de thrombophlébites cérébrales (Zaninetti *et al.*, 2005) et de malformations artérioveineuses rétinienne, des cas exceptionnels d'OVCR ont été rapportés (fig. 22-17).

CONCLUSION

Le sexe masculin, l'âge, l'hypertension artérielle, le glaucome/hypertonie oculaire, les antécédents familiaux d'OVR et diverses affections d'origine cardiovasculaire, peuvent être retenus comme facteurs de risque significatifs d'OVCR. Les OBVR sont associées à un profil similaire, à la différence près que le sexe ne semble pas jouer de rôle, et que le glaucome semble être moins fortement associé.

Les altérations pariétales entraînent un rétrécissement de calibre veineux, secondaire à l'épaississement de la paroi artériolaire ; dans la plupart des cas, ce rétrécissement est le *primum movens* des OVR, sur lequel s'engrènent les autres facteurs de risque. Une liste non exhaustive de ces facteurs est représentée dans le tableau 22-V. Les anomalies du contenu sanguin tout comme celles des facteurs intervenant dans la cascade de la coagulation et les anomalies de la viscosité sanguine sont plus complexes à cerner.

À RETENIR

- ✓ Les causes d'occlusion veineuse rétinienne sont complexes et probablement multifactorielles ; elles peuvent être schématisées par la triade de Virchow, qui distingue les anomalies de la paroi vasculaire, celles du contenu vasculaire et les anomalies hémodynamiques.
- ✓ Les altérations pariétales entraînent un rétrécissement de calibre veineux, secondaire à l'épaississement de la paroi artériolaire, et, dans la plupart des cas, *primum movens* des occlusions veineuses rétinienne, sur lequel s'engrènent les autres facteurs de risque.
- ✓ Les enquêtes épidémiologiques ont établi des corrélations pathogéniques entre les occlusions veineuses rétinienne et les pathologies systémiques — hypertension artérielle, diabète —, et les divers facteurs de risque cardiovasculaire — tabagisme, présence de plaques athéromateuses carotidiennes, index de poids corporel.
- ✓ Parmi les diverses anomalies des facteurs intervenant dans la cascade de la coagulation, deux associations significatives ont été trouvées, l'une avec l'hyperhomocystéinémie et l'autre avec les anticorps anticardiolipines. Des tendances sont également notées pour la mutation du facteur V Leiden, la mutation G20210A du gène de la prothrombine et pour le lupus anticoagulant.
- ✓ Les modifications hémodynamiques, les pathologies d'origine inflammatoire et les causes spécifiques sont moins fréquentes et plus complexes à cerner.

SÉMIOLOGIE

M. Paques, C. J. Pournaras

STADE AIGU DES OCCLUSIONS VEINEUSES

L'occlusion de la veine centrale de la rétine (OVCR) affecte l'ensemble du réseau circulatoire et, par conséquent, la totalité du réseau capillaire drainant la zone maculaire. Au contraire, les occlusions de branche veineuse rétinienne (OBVR) ne concernent qu'un seul secteur de la zone maculaire, lorsque l'occlusion touche les veines temporales, ou peuvent ne pas concerner du tout la zone maculaire pour les veines nasales ou les branches périphériques des veines temporales. Par conséquent, les répercussions fonctionnelles, se manifestant par une baisse de l'acuité visuelle, apparaissent beaucoup plus précocement chez les patients présentant une OVCR par rapport à ceux avec une OBVR, qui peut parfois passer inaperçue.

Dilatation veineuse et ralentissement circulatoire

L'obstacle de « retour veineux » entraîne une dilatation veineuse et un ralentissement circulatoire avec désaturation secondaire du sang veineux. Ainsi, les veines apparaissent plus dilatées et plus sombres du côté affecté.

La vidéo-angiographie permet de mettre en évidence le ralentissement du flux sanguin, surtout visible lors de la phase de remplissage veineux par l'augmentation de la pulsatilité du flux sanguin. Cette pulsatilité veineuse est due à la transmission du pouls artériel à travers les capillaires et les veinules post-capillaires (Paques et al., 2001, 2002, 2005a).

Dans le réseau capillaire du territoire veineux affecté, une réduction du flux sanguin a été mise en évidence par fluxmétrie à laser Doppler (FLD) chez l'humain (Avila et al., 1998).

Ces anomalies hémodynamiques s'observent suffisamment tôt au cours de l'évolution des occlusions veineuses rétinienne (OVR), quelle que soit leur gravité apparente.

Nodules cotonneux

L'apparition de nodules cotonneux constitue l'un des signes fondoscopiques précoces de l'occlusion veineuse, attribuée de manière classique aux modifications ischémiques du réseau capillaire rétinien. Les nodules cotonneux, au contact de gros vaisseaux rétiens, ne sont pas toujours liés à une ischémie capillaire pré-artériolaire : ils peuvent être une simple conséquence mécanique de la distension veineuse (fig. 22-18), avec distorsion des fibres nerveuses avoisinantes, entraînant un arrêt du flux axoplasmique.

Opacification de la rétine périveinulaire

Dans le cas où le ralentissement circulatoire initial est sévère, une opacification de la rétine périveinulaire apparaît (Browning, 2002 ; Paques et Gaudric, 2003) (fig. 22-19).

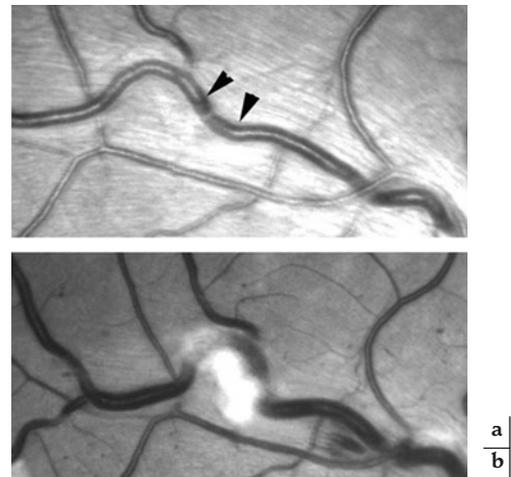


Fig. 22-18 – Illustration de la survenue de nodules cotonneux par distension veineuse. a. État basal. La veine effectue un court trajet sous le plan des fibres optiques (noter la perte du reflet de la veine entre les têtes de flèche). b. À la suite d'une distension veineuse brutale, apparition de nodules cotonneux traduisant l'interruption du flux axonal antérograde suite à la déformation des fibres optiques. (D'après Paques, 2007, EMC. Avec autorisation de l'éditeur.)

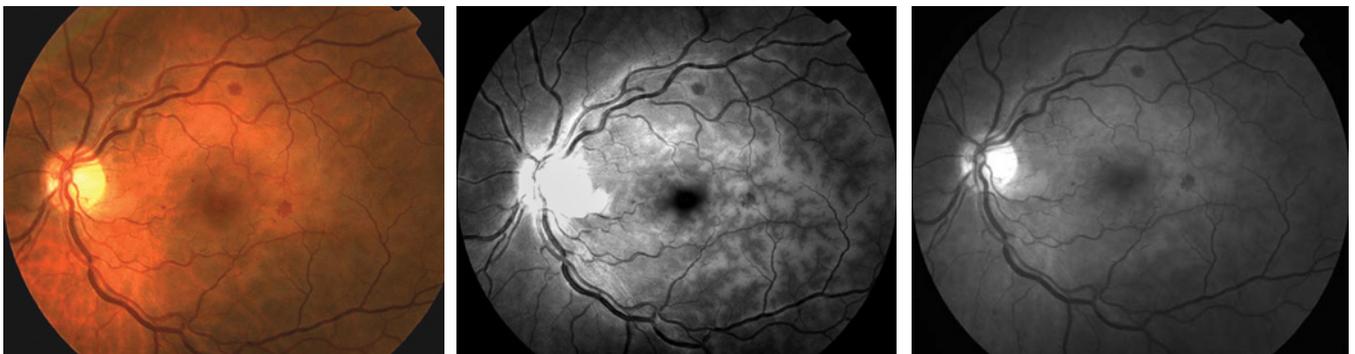


Fig. 22-19 – Exemple d'opacification périveinulaire secondaire à une OVCR. a. Photographie couleur du fond d'œil. b. Cliché en lumière bleue, qui permet de mieux mettre en évidence cet aspect. c. Cliché en lumière anérythre.

Cette opacification concerne principalement les régions périverneulaires, alors que les zones péri-artérielles sont épargnées, grâce à la diffusion péri-artérielle de l'oxygène. Étant plus éloignée de l'artère centrale de la rétine que la région inter-papillo-maculaire, la région temporo-maculaire reçoit une pression de perfusion plus faible et, par conséquent, l'opacification périverneulaire prédomine dans le raphé temporo-maculaire.

Le ralentissement circulatoire peut également entraîner un arrêt du flux sanguin artériel et conduire à une occlusion d'une artère cilio-rétinienne (OACLR) (fig. 22-20a). La pathogénie de cette occlusion cilio-rétinienne est incertaine. Une augmentation de la pression post-capillaire aura des répercussions sur le réseau artériel à pression de perfusion basse. Une OVCR, associée à des troubles hémodynamiques systémiques entraînant une diminution brutale de la pression de perfusion artérielle avec une altération de la régulation du débit choroïdien, serait une autre explication de l'OACLR (Brazitikos et al., 1993). L'apparition d'une OACLR sur le terrain d'une OVCR, suite à une hypotension systémique iatrogène, a été rapportée (Zybelmann et al., 1981).

Un ralentissement circulatoire initial très sévère peut aboutir à un véritable aspect d'OVCR associée à l'occlusion de l'artère centrale de la rétine (OACR) (fig. 22-20b).

Dans certains cas, la baisse du débit sanguin peut se résoudre spontanément, sans qu'il n'y ait d'évolution vers une OVCR « typique », et passe souvent inaperçue. Cette phase « hémodynamique » peut s'arrêter à ce niveau et ne plus évoluer vers les stades ultérieurs. On parle alors de « papillo-phlébite du sujet jeune » — terme inapproprié car il n'y a pas d'inflammation réelle de la paroi vasculaire — ou de « sub-occlusion » — terme également inapproprié puisqu'il y a véritablement occlusion. Malgré cette résolution rapide et spontanée, les répercussions visuelles peuvent être néfastes et irréversibles.

En cas de bas débit initial aigu et prolongé, l'ischémie maculaire relative peut conduire à des altérations pigmentaires et à une



Fig. 22-20 – Exemples d'occlusions artérielles secondaires au bas débit aigu d'OVCR. a. Occlusion cilio-rétinienne. b. Occlusion combinée de l'artère et de la veine centrale de la rétine.

atrophie centro-maculaire, comme elle peut parfois être mise en évidence par mesure de l'épaisseur centrale de la rétine par tomographie en cohérence optique (OCT) (fig. 22-21). Il en résulte alors une baisse de l'acuité visuelle définitive.

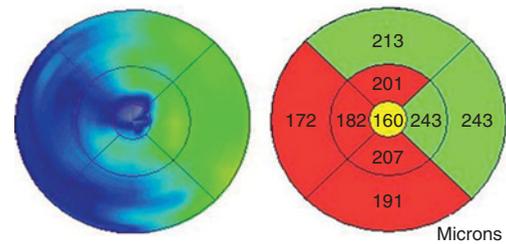


Fig. 22-21 – Cartographie de l'épaisseur maculaire par OCT chez un patient ayant eu un épisode de bas débit aigu à la phase initiale d'une OVCR. Notez l'atrophie maculaire prédominant en temporal.

PHASE D'ÉTAT

Après l'accident occlusif aigu, lorsque celui-ci persiste, un ensemble de phénomènes hémodynamiques peuvent se succéder, rendant compte de la grande variété de la présentation clinique. Aux deux signes cardinaux de la maladie, que sont la dilatation vasculaire veineuse et les hémorragies rétiniennes, vont s'ajouter de nombreux signes cliniques, tels qu'un œdème maculaire, un œdème de la papille, des nodules cotonneux, etc.

Œdème papillaire

Une augmentation de la pression veineuse entraîne une dilatation des capillaires, conduisant à la formation d'un œdème papillaire. En particulier, les capillaires qui anastomosent le réseau épi-papillaire à la choroïde se dilatent, à cause de la moindre résistance au flux vers le réseau choroïdien. Cette dilatation capillaire peut aboutir à l'apparition d'une circulation anastomotique entre la circulation veineuse rétinienne et la circulation de la choroïde, afin de restaurer une pression veineuse normale (fig. 22-22).

Un œdème papillaire plus important peut parfois s'étendre jusqu'au niveau de la zone maculaire.



Fig. 22-22 – Anastomose rétino-optico-ciliaire après OVCR.

Le rôle de l'hypoxie tissulaire et celui du dysfonctionnement des fibres nerveuses ne sont pas définis dans le cadre des OVCR.

Rupture de la barrière hémato-rétinienne et œdème maculaire

L'œdème maculaire représente la cause principale de baisse visuelle après une occlusion veineuse. Il est défini par une augmentation de l'épaisseur rétinienne (fig. 22-23) et est dû soit à la rupture de la barrière hémato-rétinienne interne (œdème extracellulaire), soit à un œdème ischémique intracellulaire. Par rupture de la barrière hémato-rétinienne interne, l'œdème maculaire représente un processus dynamique, caractérisé par un flux constant de plasma depuis les capillaires vers l'épithélium pigmentaire et le vitré. Cela entraîne une accumulation liquidienne à l'intérieur de la rétine du fait que l'épithélium pigmentaire et les cellules de Müller ne parviennent plus à pomper cet excès de fluide extracellulaire.

L'épaississement rétinien est d'abord diffus, pour se collecter par la suite en kystes. Ces kystes se retrouvent, le plus souvent, dans les couches plexiformes et conduisent à l'œdème maculaire cystoïde. Ils peuvent également s'étendre sous la rétine, avec formation d'un décollement séreux rétinien, très fréquent au cours des OVR (Catier *et al.*, 2005) et/ou dans la fovéa (créant une bulle centrale).

L'œdème maculaire peut entraîner une baisse visuelle par divers mécanismes :

- perturbation des échanges métaboliques ;
- diffraction de la lumière ;
- distension neuronale, en particulier dans les couches plexiformes, pouvant altérer la transmission du signal neuronal ;
- altération du fonctionnement des photorécepteurs, liée au décollement séreux rétinien ;
- blocage de la transmission de la lumière lié à la présence d'hémorragies.

Ces mécanismes variés peuvent expliquer la grande variabilité du retentissement fonctionnel de l'œdème maculaire d'un patient à l'autre.

Le niveau de la pression transcapillaire intervient, en grande partie, dans la transsudation à travers l'endothélium capillaire. La pression transcapillaire correspond à la différence entre la pression capillaire, dépendant de la pression artérielle, et la pression interstitielle, dépendant entre autres de la pression intraoculaire. Ainsi, une augmentation de la pression artérielle (Paques *et al.*, 2005c) et/ou

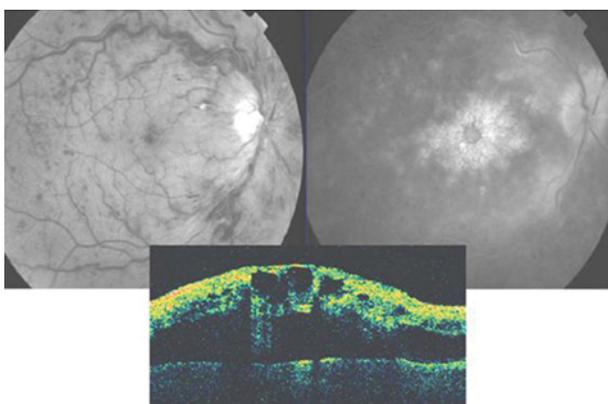


Fig. 22-23 – Exemple d'œdème maculaire cystoïde consécutif à une OVCR. **a.** À l'angiographie à la fluorescéine, on observe l'aspect caractéristique d'une hyperfluorescence en rosette centrée sur la zone fovéale. **b.** et **c.** Aspect à l'OCT d'œdème maculaire cystoïde (**b**) associé à la formation d'un décollement séreux rétinien (**c**).

une diminution de la pression intraoculaire peuvent conduire à une aggravation de l'œdème maculaire. Ceci est dû à la dysrégulation du débit rétinien suite à l'incident occlusif veineux (Donati *et al.*, 1997).

Alors que certains œdèmes maculaires sont rapidement réversibles, d'autres vont persister, témoignant probablement d'une endothéliopathie sévère et/ou d'une incompétence de la pompe de l'épithélium pigmentaire. À terme, les cellules de l'épithélium pigmentaire et/ou les cellules de Müller peuvent dégénérer, provoquant des séquelles visuelles irréversibles.

Non-perfusion

La non-perfusion correspond à l'arrêt de la perfusion capillaire d'une surface plus ou moins étendue de la rétine. Alors qu'une non-perfusion périphérique n'a pas de conséquences néfastes au niveau de l'acuité visuelle, lorsqu'elle s'étend vers le pôle postérieur, l'acuité visuelle baisse de manière drastique et, souvent, irréversible (fig. 22-24).

On peut distinguer les OVCR bien perfusées non ischémiques des OVCR non perfusées ischémiques. Les formes non perfusées apparaissent plus fréquemment chez les personnes plus âgées mais les deux formes peuvent se rencontrer à tout âge. Les deux formes, perfusées et non perfusées, partagent la même étiologie, mais les processus qui déclenchent la non-perfusion demeurent encore indéterminés.

L'hypertonie oculaire et l'hypertension artérielle ne semblent pas jouer de rôle direct (Hayreh *et al.*, 2001). La non-perfusion est associée à une baisse globale du débit sanguin, ce qui explique la corrélation qui existe entre surface de non-perfusion et niveau d'acuité visuelle. Lorsqu'elle est installée, la non-perfusion est



Fig. 22-24 – Exemple de forme d'OVCR associée à une ischémie capillaire maculaire. **a.** Cliché couleur. Signes d'ischémie maculaire rétinienne : nodules cotonneux inter-papillo-maculaires et aspect blanchâtre de la rétine maculaire. **b.** Angiographie à la fluorescéine. Ischémie du réseau capillaire correspondant à la localisation des nodules cotonneux.

souvent irréversible : pour des raisons encore mal comprises, la restauration d'une perméabilité de la veine centrale n'est pas suivie d'une reperfusion complète des capillaires (Genevois *et al.*, 2004).

Les photorécepteurs reçoivent leur apport en oxygène et en nutriments par la circulation choroïdienne ; par conséquent, la non-perfusion capillaire de la rétine ne les affecte pas. Celle-ci va électivement affecter les couches internes de la rétine.

COMPLICATIONS LIÉES À L'ISCHÉMIE, NÉOVASCULARISATION

L'ischémie rétinienne représente le stimulus principal induisant la prolifération néovasculaire. Ceci provient du fait que les cellules ischémiques, à la frontière du territoire nécrosé, peuvent relâcher des facteurs de croissance vasculaire, déclenchant ainsi un processus d'angiogenèse. Plusieurs étapes interviennent dans le processus néovasculaire :

- synthèse des facteurs de croissance par la rétine ischémique ;
- diffusion de ces facteurs à travers le vitré ;
- fixation de ces facteurs aux récepteurs ;
- activation des promoteurs de la transcription de plusieurs gènes ;

À RETENIR

- ✓ La sémiologie des occlusions veineuses rétinienne peut être subdivisée en manifestations de la phase aiguë, manifestations de la phase d'état et complications tardives.
- ✓ Le stade aigu se caractérise par le ralentissement circulatoire et la dilatation veineuse. Les veines apparaissent dilatées, tortueuses et sombres.
- ✓ Lorsque le ralentissement circulatoire est sévère, une occlusion de l'artère ciliorétinienne ou de l'artère centrale de la rétine peut être associée à l'occlusion de la veine centrale de la rétine.
- ✓ Les nodules cotonneux, l'opacification de la rétine périveinulaire constituent des signes fondoscopiques précoces.
- ✓ À la phase d'état, apparaissent les hémorragies rétinienne, l'œdème papillaire, l'œdème maculaire et la non-perfusion capillaire. L'œdème et l'ischémie maculaires sont les causes principales de baisse visuelle.
- ✓ L'ischémie rétinienne peut se compliquer de néovascularisation rétinienne et de glaucome néovasculaire.

ASPECTS CLINIQUES

A. Glacet-Bernard

Les occlusions veineuses rétinienne (OVR) constituent la rétinopathie d'origine vasculaire la plus fréquente après la rétinopathie diabétique. Cependant, la prévalence de cette affection est relativement faible, allant de 0,3 à 1,6 % de la population, selon les résultats provenant d'études épidémiologiques (David *et al.*, 1988 ; Mitchell *et al.*, 1996 ; Klein *et al.*, 2000). Le risque d'être atteint augmente avec l'âge, les patients de plus de soixante-quinze ans ayant un risque multiplié par quatre à six par rapport aux patients de moins de cinquante-cinq ans.

Les occlusions de la veine centrale de la rétine (OVCR), plus rares, se distinguent généralement des occlusions de branche veineuse (OBVR) car il existe des différences dans leurs circonstances de survenue (facteurs de risque), leurs complications et leur pronostic ; ce qui justifie qu'elles soient traitées séparément dans ce chapitre. Néanmoins, en ce qui concerne la pathogénie, la sémiologie, l'évolution et le traitement (Coscas et Dhermy, 1978a), ces deux entités ont de nombreux points communs.

Sur le plan clinique, les OVR sont caractérisées par la grande variabilité présente dans leur symptomatologie et leurs modalités évolutives. L'aggravation progressive du tableau d'occlusion peut survenir dans la moitié des cas environ, ce qui rend globalement le

- processus d'angiogenèse en soi ;
- présence ou non d'inhibiteurs et/ou de modulateurs de l'angiogenèse, etc.

Chacune d'elles représente une étape éventuellement limitante de ce processus complexe, ce qui explique pourquoi il n'existe pas de corrélation stricte entre l'étendue des zones de non-perfusion et l'importance de la néovascularisation. Parmi les facteurs les plus importants qui interviennent dans le processus d'angiogenèse, on peut citer le facteur de croissance vasculaire endothélial (VEGF) (Miller *et al.*, 1994 ; Boyd *et al.*, 2002), l'érythropoïétine et les angiopoïétines 1 et 2 (cf. chapitre 8).

En début de croissance, les néovaisseaux sont surtout sensibles aux stimuli néovasculaires, alors que leur sensibilité diminue progressivement avec leur maturation. Ainsi, lors des phases précoces de la formation néovasculaire, une diminution de la concentration des facteurs de croissance entraîne rapidement leur régression ; par la suite, les néovaisseaux deviennent plus résistants. La photocoagulation panrétinienne (PPR), par des mécanismes qui affectent directement ou indirectement la synthèse des facteurs de croissance, a démontré son efficacité dans les cas de néovascularisation liée à des microangiopathies ischémiques (cf. chapitres 3 et 8, et *infra*, « III – Traitement »). Les fronts néovasculaires fibrosés ne sont en revanche que peu influencés par la PPR.

pronostic médiocre avec, dans la moitié des cas, une acuité finale inférieure ou égale à 1/10 dans les OVCR. Cette menace évolutive souligne l'importance d'une surveillance clinique très régulière au cours des premiers mois.

OCCLUSION DE LA VEINE CENTRALE DE LA RÉTINE

Diagnostic

Signes fonctionnels

Il existe un syndrome d'OVCR schématiquement commun à toutes les formes cliniques, bien que chaque signe puisse se présenter avec des degrés variables. Les OVCR atteignent le plus souvent les sujets âgés de cinquante à soixante-dix ans, sans prédominance de sexe. Si les occlusions veineuses semblent survenir plus volontiers au cours des périodes froides de l'année (Lavin et Dhillon, 1987), aucune variation saisonnière n'est cependant démontrée (Hayreh *et al.*, 1992).

Le mode d'installation des troubles visuels est variable. Le plus souvent, le patient se plaint d'un trouble visuel apparaissant le matin au réveil. La baisse d'acuité visuelle est au départ modérée :

elle se manifeste par un brouillard prédominant le matin et peut s'accroître progressivement au cours des premières semaines. Plus rarement, la baisse de la vision est brutale, réduisant d'emblée la vision à une perception lumineuse, ce qui témoigne souvent d'une OVCR ischémique d'emblée, heureusement rare.

Le relevé du champ visuel va montrer, selon la gravité, un rétrécissement concentrique des isoptères, un élargissement de la tache aveugle ou un scotome central absolu dans les formes ischémiques.

Examen clinique

Examen biomicroscopique

Même s'il est généralement normal, l'examen biomicroscopique du segment antérieur doit toujours être réalisé avec beaucoup d'attention. Lorsqu'une forme ischémique est suspectée, il faut notamment

rechercher les premiers signes de rubéose irienne en particulier au niveau de l'angle et donc pratiquer une gonioscopie. Cet examen est également fondamental pour la recherche d'un glaucome chronique sous-jacent très fréquent, en sachant que la tension oculaire est habituellement diminuée à la phase aiguë dans l'œil atteint d'OVCR (Hayreh et al., 2004).

Examen du fond d'œil

Il permet souvent de diagnostiquer l'OVCR face à l'association de dilatations et tortuosités accentuées de l'ensemble des veines rétiniennes, d'hémorragies rétiniennes disséminées dans les quatre quadrants et d'un œdème papillo-rétinien (fig. 22-25).

Hémorragies. Elles peuvent être de type varié : superficielles en flammèches, disposées le long des fibres optiques, prédominant au pôle postérieur, habituellement associées à des hémorragies ponctuelles disséminées au pôle postérieur jusqu'en périphérie. Dans un

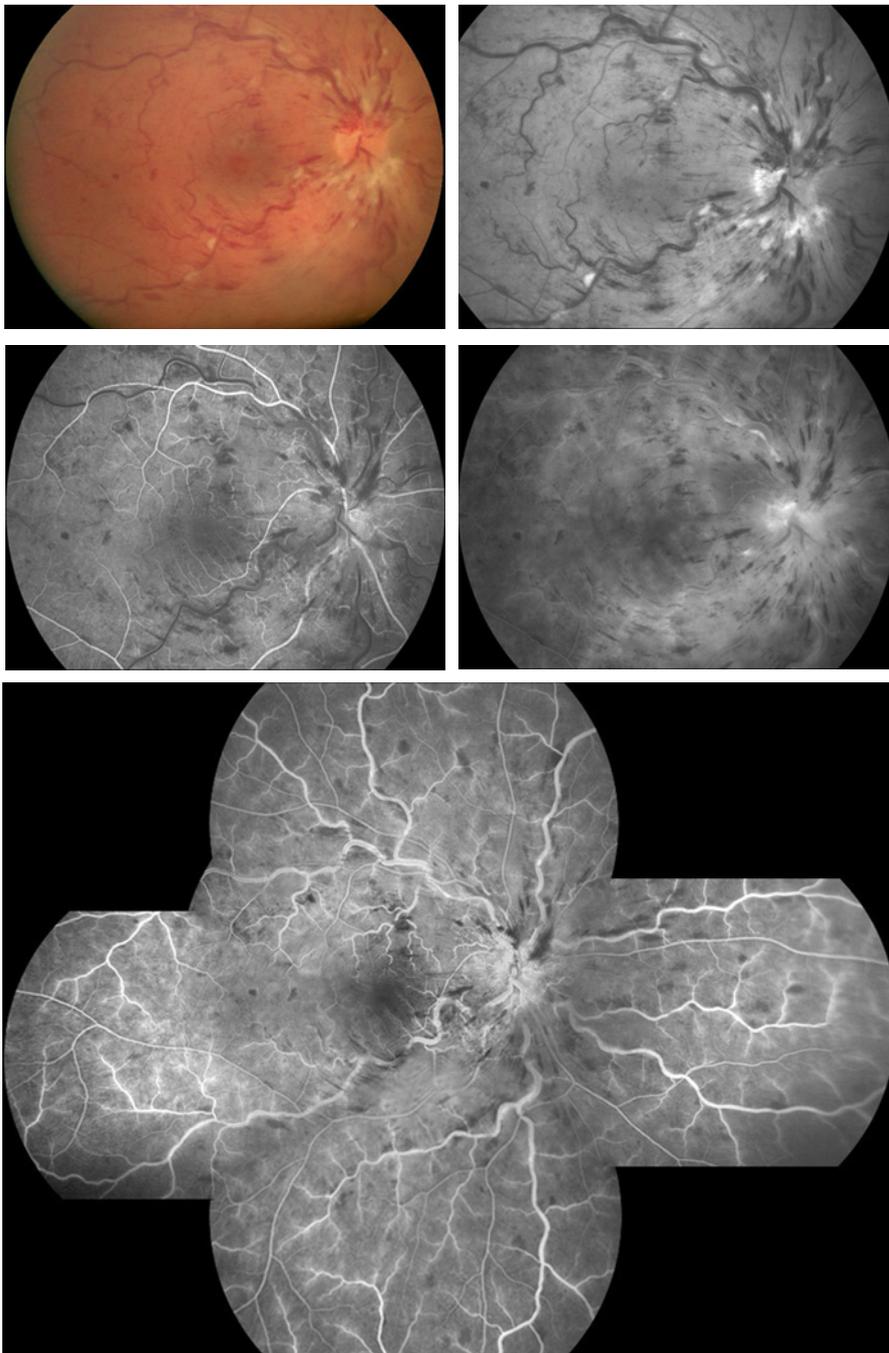
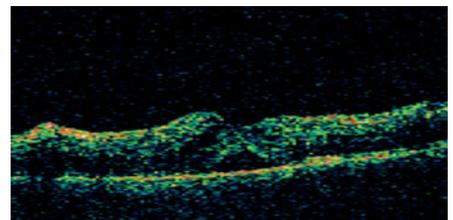


Fig. 22-25 – OVCR récente bien perfusée chez un homme de 43 ans, fumeur. Son acuité visuelle est abaissée à 4/10 P3 depuis deux semaines. **a.** et **b.** L'examen du fond d'œil (**a** : couleur, **b** : cliché anérythre) retrouve le tableau typique d'OVCR avec des hémorragies en flammèches dans les quatre quadrants, une tortuosité et une dilatation de l'ensemble des veines rétiniennes, quelques nodules cotonneux autour de la papille, et un œdème papillo-rétinien. **c.** L'angiographie à la fluorescéine montre un retard du remplissage veineux à 25 secondes (**c**). **(d)** Diffusion étendue de la fluorescéine à travers le réseau capillaire et veineux affecté. **(e)** Il n'existe pas de territoires de non-perfusion sur les clichés périphériques. **f.** Sur l'OCT (coupe horizontale), l'œdème maculaire est encore peu marqué ; noter le soulèvement exsudatif de la rétine neurosensorielle au centre. L'épaisseur mesurée sur le retinal map était de 464 µm. (Dr F. Giorgi-D. Kutin, Clinique d'ophtalmologie, Créteil).

| | | |
|---|---|---|
| a | b | |
| c | d | |
| e | | f |



petit nombre de cas, on peut observer des hémorragies profondes en flaques, délimitées par les trajets vasculaires, témoignant généralement d'une atteinte ischémique de la rétine (fig. 22-26).

Nodules cotonneux. — Ils correspondent au gonflement des fibres optiques par accumulation de matériel axoplasmique. Ils témoignent généralement d'une composante ischémique liée à une occlusion artériolaire.

Cœdème papillo-rétinien. — Il est constant et lié à la rupture de la barrière hémato-rétinienne interne. Il s'agit d'une infiltration

extracellulaire de fluide s'accumulant préférentiellement dans la couche de Henlé, et subissant rapidement une dégénérescence cystoïde dans la région maculaire. Dans les cas où la composante ischémique est très marquée, un œdème intracellulaire, de type ischémique, s'ajoute, lié au gonflement des fibres axonales, se traduisant par un épaississement blanchâtre et plus opaque de la rétine.

Exsudats lipidiques. — La présence d'exsudats lipidiques n'est pas habituelle mais peut être observée après quelques semaines ou

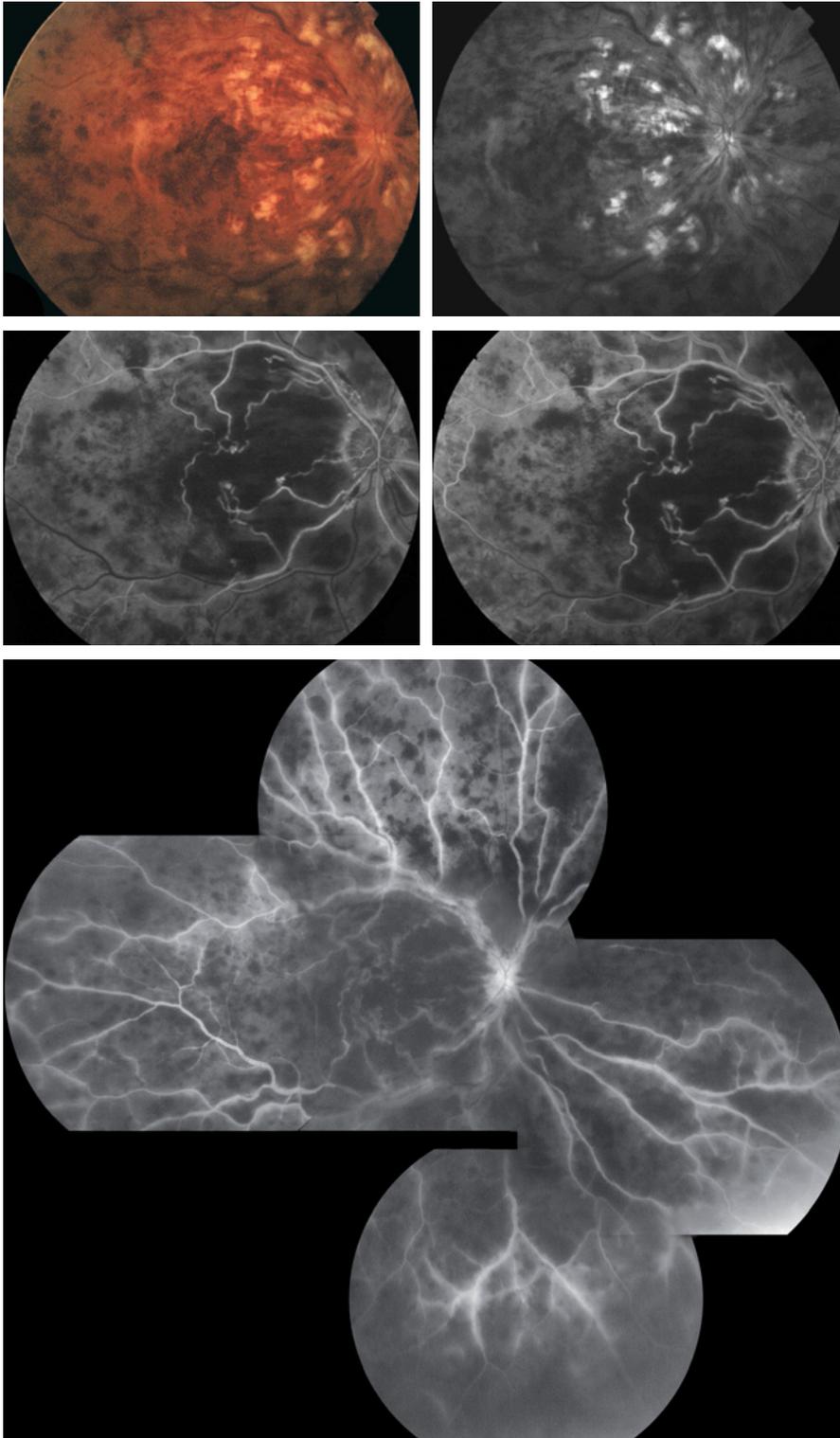
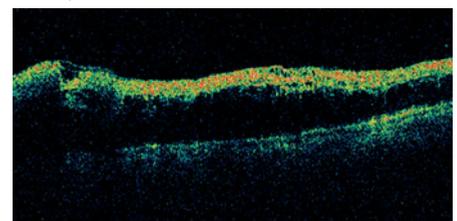


Fig. 22-26 – OVCN ischémique chez un homme de 70 ans, se plaignant d'une baisse de vision depuis quinze jours. L'acuité visuelle était limitée à une perception lumineuse. a. et b. Au fond d'œil, les hémorragies sont très nombreuses, en flaques. c. à e. L'angiographie montre la disparition quasi totale du lit capillaire aussi bien au pôle postérieur qu'en périphérie. f. L'OCT (coupe verticale) montre un important épaississement de la rétine, surtout au niveau des couches postérieures, sans soulèvement séreux.

| | |
|---|---|
| a | b |
| c | d |
| e | f |



quelques mois d'évolution, dans les formes où l'œdème maculaire ou papillaire était particulièrement important. Ces exsudats lipidiques semblent survenir plus volontiers s'il existe une hyperlipidémie sous-jacente (Brown, 1989).

Autres anomalies. — L'examen du fond d'œil peut permettre de déceler : une modification du calibre artériel en rapport avec l'artériosclérose, des signes de croisement, une excavation glaucomateuse de la papille — difficile à apprécier étant donné l'œdème papillaire, elle est à rechercher en particulier dans l'œil adelphe —, des macroanévrismes pouvant résulter d'une OBVR ancienne et, parfois, des séquelles d'occlusion veineuse controlatérale.

Angiographie rétinienne à la fluorescéine

L'examen angiographique est un élément essentiel au cours des occlusions veineuses : il confirme le diagnostic en mettant en évidence le retard circulatoire dans le secteur veineux, permet d'en évaluer la gravité par l'analyse du lit capillaire, fait le point sur les anomalies associées et élimine quelques diagnostics différentiels parfois trompeurs (rétinopathie diabétique asymétrique, neuropathie optique antérieure ischémique aiguë, ischémie oculaire chronique, etc.).

Remplissage veineux. — Le retard du remplissage veineux est observé dès l'apparition des signes fonctionnels et même, très souvent, les précède. Si le retard du remplissage veineux n'a pas de valeur pronostique lors de l'examen initial, il représente néanmoins un indicateur intéressant pour le suivi. Les veines rétinienne sont dilatées et tortueuses. Souvent, on observe aux temps tardifs une imprégnation régulière de la paroi des gros troncs veineux sans phénomène de diffusion, qui ne doit pas évoquer à tort une vascularité.

Lit capillaire. — L'atteinte du lit capillaire associée, à des degrés variables, une dilatation des capillaires avec trouble de la perméabilité et constitution d'un œdème d'une part et, d'autre part, une obstruction du lit capillaire déterminant des territoires de non-perfusion. La dilatation globale du lit capillaire peut être responsable d'une diffusion importante du colorant aux temps tardifs, constituant un œdème diffus du pôle postérieur avec, parfois, imprégnation typique des logettes de l'œdème maculaire cystoïde sous forme de « pétales de fleurs ». Dans les œdèmes les plus importants, les logettes ne sont plus identifiables, noyées dans l'hyperfluorescence et l'augmentation d'épaisseur de la rétine ; à un stade de plus, une hypofluorescence centrale par effet masque peut également être observée.

Lorsque les territoires ischémiques sont étendus, on peut observer un aspect typique en « arbre mort », avec des spicules de part et d'autre des artérioles montrant l'interruption de la circulation sanguine (fig. 22-26). Ces territoires ischémiques peuvent être situés en moyenne périphérie et/ou au pôle postérieur.

La rupture de la maille anastomotique périfovéolaire témoigne d'une maculopathie ischémique responsable du scotome central. L'ischémie maculaire isolée est le plus souvent l'apanage des patients âgés hypertendus. Dans le cas général, l'ischémie rétinienne commence par l'extrême périphérie puis progresse vers le pôle postérieur, d'où la nécessité de clichés périphériques systématiques. Les vaisseaux qui traversent les territoires ischémiques présentent souvent une coloration pariétale avec diffusion modérée aux temps tardifs.

Tomographie par cohérence optique

L'OCT permet d'analyser avec précision l'accumulation de liquide extracellulaire dans la rétine. Elle est particulièrement utile à moyen terme pour l'évaluation d'un œdème maculaire persistant. Un épaissement de la rétine externe et de la rétine interne est bien visible, avec présence de logettes. Un soulèvement de la rétine neurosensorielle est assez souvent mis en évidence — dans 70 % des cas environ (Spaide et al., 2003). L'appréciation quantitative de l'épaisseur rétinienne par le *retinal map* permet d'évaluer l'évolution

spontanée ou après traitement. L'existence d'un décollement incomplet du cortex vitréen postérieur peut aussi être visualisée, ainsi que celle d'une membrane épirétinienne secondaire.

Autres examens complémentaires

L'angiographie au vert d'indocyanine peut permettre d'analyser précisément les structures vasculaires lorsque les hémorragies sont nombreuses. Les gros vaisseaux deviennent ainsi visibles, mais plus difficilement les capillaires. Cet examen peut se révéler utile avant d'envisager une chirurgie sur les vaisseaux rétiens, mais il n'est pas pratiqué en routine. L'électrorétinogramme et le réflexe pupillaire afférent sont perturbés lorsqu'il existe une ischémie étendue. Ces examens peuvent permettre d'identifier une forme ischémique, mais ils sont assez peu répandus en pratique de ce côté de l'Atlantique.

Classification des occlusions de la veine centrale de la rétine

Si l'on considère l'ensemble des OVCR, on retrouve des formes de gravité différente où l'acuité visuelle peut être parfaitement conservée ou effondrée. On peut considérer qu'il existe une continuité de gravité, sans formes cliniques distinctes, qui rend compte de la grande diversité des OVCR (Kohner et al., 1983). Une classification est malgré tout utile pour tenter de définir la gravité de l'occlusion et d'évaluer les possibles complications qui sont liées à certains aspects cliniques. Toutefois, les classifications proposées ne peuvent tenir compte de la donnée évolutive et se contentent de décrire l'occlusion à l'instant de l'examen ; c'est là une de leur limite majeure, qui ne doit pas conduire à rassurer à tort un patient, étant donné la fréquence des aggravations de la symptomatologie en matière d'OVCR.

La présence ou l'absence de territoires ischémiques, évaluée sur l'angiographie rétinienne, est l'élément décisif d'une classification car elle conditionne, en grande partie, le pronostic. Dans cet esprit, Coscas a défini en 1978 quatre formes d'OVCR (Coscas et Dhermy, 1978a) :

- forme avec capillaropathie ischémique : la plus rare (10 % à 15 %) et de loin la plus sévère, elle touche souvent les patients de plus de soixante-dix ans. Elle se manifeste par une baisse d'acuité visuelle profonde avec un scotome central absolu, des placards hémorragiques infarcissant la rétine. Sur l'angiographie, le retard de perfusion veineuse est souvent associé à un retard artériel, avec des territoires étendus de non-perfusion. Ces formes ischémiques comportent un risque important de néovascularisation du segment antérieur et leur pronostic est très souvent défavorable ;

- forme avec capillaropathie œdémateuse : plus fréquente initialement (60 % à 80 %), elle est caractérisée par un œdème rétinien important prédominant au pôle postérieur, souvent cystoïde. Cette forme est la plus exposée au risque d'œdème maculaire persistant et au risque d'apparition de territoires de non-perfusion capillaire, traduisant sa conversion en forme ischémique ;

- forme avec capillaropathie mixte : elle se manifeste en angiographie par une juxtaposition de territoires de non-perfusion capillaire et de territoires de capillaires dilatés, laissant diffuser le colorant. Elle est exposée aux complications des deux formes précédentes ;

- forme sans capillaropathie ou avec capillaropathie minimale : elle est également nommée « forme régressive du sujet jeune », bien qu'une évolution favorable ne soit pas observée dans tous les cas.

Dans un souci de simplification, la majorité des classifications actuelles ne comportent que deux formes :

- ischémique (non perfusée) ;
- non ischémique (bien perfusée).

Ces classifications reposent toujours sur les résultats de l'angiographie. Si la terminologie est pratiquement la même d'une étude à l'autre, il n'existe malheureusement pas de consensus sur la valeur

limite minimale qui définit la forme ischémique — limite qui peut varier de deux à deux cents surfaces papillaires selon les écoles (Wolf et al., 1994 ; Glacet-Bernard et al., 1996 ; The Central Vein Occlusion Study Group, 1997).

La classification d'Hayreh se distingue car c'est la première et la seule qui ne soit pas uniquement fondée sur l'angiographie (Hayreh, 1983 ; Hayreh et al., 1983). La forme ischémique (anciennement « hémorragique ») est définie par la concordance de plusieurs critères : acuité visuelle inférieure à 1/10, présence d'un scotome central absolu au champ visuel de Goldmann, présence de veines engorgées à l'examen du fond d'œil avec des hémorragies rétiniennes nombreuses et en plaques associées à une rétine pâle et des nodules cotonneux fréquents, et présence de territoires étendus de non-perfusion capillaire en angiographie. Ce signe angiographique est facile à reconnaître dans les stades tardifs, mais peut être masqué par l'abondance des hémorragies au stade précoce, ou encore être absent lorsque l'oblitération du lit capillaire n'est pas achevée anatomiquement, alors que le ralentissement circulatoire extrême est pourtant déjà responsable d'une hypoxie rétinienne sévère et de la libération de facteurs angiogéniques. D'autres éléments peuvent aussi être pris en considération : l'électrorétinogramme et le réflexe pupillaire afférent. Dans les formes ischémiques ainsi définies, l'incidence de la néovascularisation du segment antérieur est de 65 à 80 % (Hayreh et al., 1983).

Devant ces nombreuses propositions de classification, la meilleure solution est de s'attacher à décrire les caractéristiques de l'OVCR, comme l'analyse de la capillaropathie. Même si le niveau initial de vision et l'atteinte du lit capillaire ont une valeur pronostique certaine, la classification ne doit pas inclure de notion pronostique, ce qui induirait dans certains cas une fausse sécurité, car l'aggravation de l'ensemble des signes est malheureusement une modalité évolutive courante, pouvant transformer une forme initialement sans capillaropathie en forme ischémique de pronostic des plus sévères.

Évolution spontanée

Il n'est pas simple de schématiser l'histoire naturelle des OVCR tant celle-ci peut être polymorphe.

D'une manière générale, le tableau d'OVCR apparaît et se complète en quelques jours à quelques semaines. Si l'obstacle à l'écoulement veineux disparaît, spontanément ou sous l'effet d'un traitement, les principaux signes de l'occlusion vont se résorber en quelques jours ou semaines. Le développement de circulations de suppléance, parfois visibles devant la papille sous forme de boucles veineuses, peut également conduire à cette évolution favorable. La récupération complète de l'aspect du fond d'œil et de la vision ne concerne que 10 % des cas environ ; cependant, 27 % des patients récupèrent une vision d'au moins 5/10 (Glacet-Bernard et al., 1996) (fig. 22-27).

Cédème maculaire persistant. — Dans la moitié des formes environ qui restent bien perfusées, l'œdème maculaire peut se prolonger et devenir chronique, alors que les autres signes de l'occlusion veineuse régressent (fig. 22-28). Dans certains cas, prin-

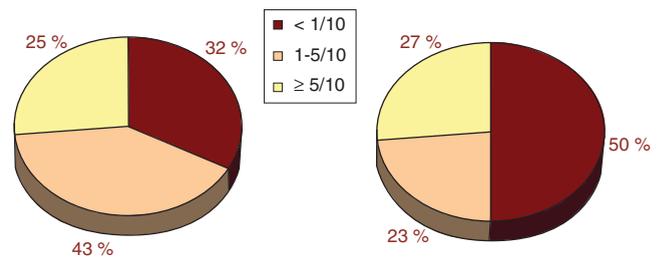


Fig. 22-27 – Évolution de l'acuité visuelle des OVCR entre la phase initiale et la phase finale. a. Acuité visuelle initiale. b. Acuité visuelle finale.

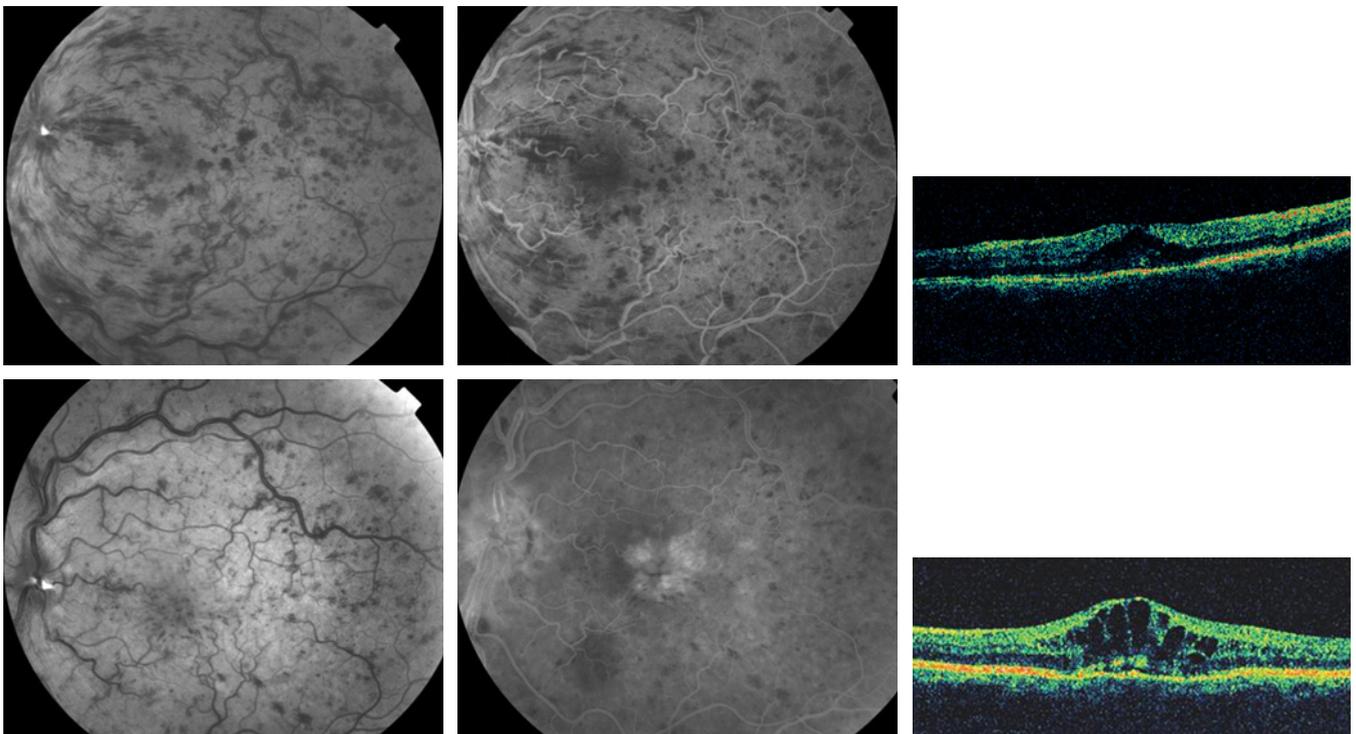


Fig. 22-28 – OVCR compliquée d'œdème maculaire persistant chez une femme de 62 ans, hypertendue. a. à c. Initialement, à douze jours du début, l'acuité visuelle est de 6/10 P3 ; l'œdème a une épaisseur de 365 μm sur le retinal map. d. à f. Six mois après, l'acuité a chuté à 3/10 P4, les hémorragies ont en partie régressé au fond d'œil, mais l'œdème s'est majoré avec une épaisseur de 486 μm.

| | | |
|---|---|---|
| a | b | c |
| d | e | f |

cipalement chez les sujets ayant un lit vasculaire sain, l'œdème maculaire persistant peut encore régresser en plusieurs mois, parfois sans séquelles ; l'étude américaine multicentrique sur les OVCR a montré qu'une amélioration spontanée de l'acuité visuelle survient dans 24 % des cas après trois ans (*The Central Vein Occlusion Study Group N Report, 1995*). Le plus souvent, la chronicité de l'œdème maculaire aboutit à une dégradation lente et irréversible des couches plus profondes, avec apparition d'altérations de l'épithélium pigmentaire responsables de la persistance du scotome central. Parfois, l'œdème maculaire persistant peut conduire à d'autres complications : rupture de la paroi interne d'une logette centrale avec constitution d'un trou maculaire lamellaire, développement d'une membrane épi-maculaire, fibrose sous-rétinienne.

Conversion. — La fréquence d'apparition de territoires ischémiques — encore dénommée « conversion » — est estimée entre 34 % et 54 % des formes initialement bien perfusées (fig. 22-29). Ce risque est plus fréquent au cours des quatre premiers mois de l'OVCR, mais persiste tout au long de l'évolution, d'où la nécessité de suivre ces patients à long terme (Glacet-Bernard et al., 1996).

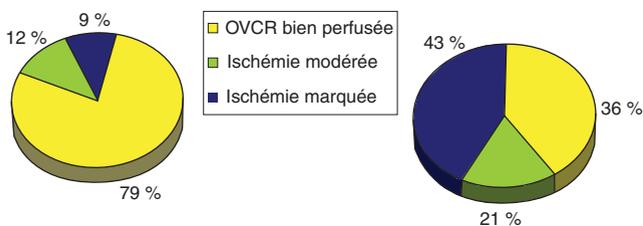


Fig. 22-29 — Évolution de l'ischémie au cours du suivi des OVCR. a. Début du suivi. b. Fin du suivi.

Rubéose irienne. — La néovascularisation de l'iris (rubéose), observée dans 15 à 20 % des cas, constitue la plus redoutable des complications des OVCR. Elle est directement liée à l'étendue de l'ischémie rétinienne (Magargal et al., 1982b). Dans la moitié des cas, l'OVCR était initialement de forme bien perfusée. Les premiers signes de rubéose irienne se manifestent par la présence de fins vaisseaux anormaux sur l'iris, visibles au début dans la région du sphincter. La reperfusion des vaisseaux de la collerette irienne semble être un signe précurseur de la rubéose et avoir la même valeur sémiologique. Cependant, dans 10 % des cas environ, la rubéose débute en périphérie de l'iris au niveau de l'angle irido-cornéen. L'examen gonioscopique et, éventuellement, l'angiographie de l'iris permettent alors de les mettre en évidence.

Glaucome néovasculaire. — En absence de traitement par photocoagulation au laser, l'envahissement en quelques jours de l'angle caméculaire par les néovaisseaux et leur membrane fibrogliale conduit au glaucome néovasculaire dans 12 % des cas environ — classique « glaucome hémorragique des cent jours » — ; son traitement est très décevant. À côté des douleurs, souvent intolérables, l'hypertonie finit par avoir raison en quelques jours de la faible vision qui persistait dans ces formes ischémiques. Dans les formes où l'ischémie est moins intense et rapide, les néovaisseaux peuvent apparaître en bordure des territoires ischémiques (néovaisseaux pré-rétiniens) ou devant la papille, généralement après six à douze mois d'évolution.

Autres complications vitréorétiniennes. — Peuvent survenir : hémorragie intravitréenne, décollement maculaire tractionnel (fig. 22-30), déhiscence rétinienne périphérique dans les territoires ischémiques, trou maculaire complet.



Fig. 22-30 — Syndrome tractionnel maculaire post-OBVR, chez une patiente hypertendue systémique âgée de 52 ans. a. Acuité visuelle diminuée à numération digitale en préopératoire liée à un soulèvement de la rétine maculaire. b. Récupération anatomique après vitrectomie et tamponnement par gaz SF6 20 %. Acuité visuelle à 0.6 Snellen, trois ans après la vitrectomie. (Pr C. J. Pourmaras, Clinique universitaire d'ophtalmologie, Genève).

Éléments du pronostic

Étant donné la multiplicité des possibilités évolutives et, surtout, le risque de conversion qui est maximum au cours des premiers mois, l'ensemble des auteurs s'accordent sur un point : il est impossible d'établir un pronostic visuel définitif avant le quatrième mois (Kohner et al., 1983). Cependant, plusieurs études se sont attachées à déterminer ce qui, dans l'expression de l'OVCR ou dans le terrain, pourrait avoir une incidence sur le pronostic et guider ainsi le protocole de surveillance des patients.

Éléments cliniques du pronostic de l'OVCR

Niveau d'acuité visuelle initial

Dans la *Central Vein Occlusion Study (CVOS)*, l'évolution de sept cent quatorze OVCR a montré que, si le risque de néovascularisation est proportionnel à l'étendue de l'ischémie rétinienne, le niveau d'acuité visuelle initial est néanmoins un bon élément prédictif de l'acuité visuelle finale et du risque de néovascularisation. En effet, si l'acuité visuelle est au départ à 5/10 ou plus, elle restera bonne (supérieure à 5/10) dans 65 % des cas et chutera à moins de 1/10 dans 10 % des cas ; le risque de néovascularisation du segment antérieur est de 5 % environ. À l'inverse, si l'acuité visuelle est abaissée dès le départ à moins de 1/10, elle se maintient à ce niveau dans la grande majorité des cas (79 %) avec risque de

rubéose irienne dans 54 % des cas (*The Central Vein Occlusion Study Group*, 1997).

Circulation de suppléance

Le développement d'une circulation de suppléance semble être un élément favorable pouvant conduire à une meilleure récupération visuelle. Ces circulations de suppléance peuvent toutefois se situer en arrière de la papille et ne pas être visibles à l'examen du fond d'œil. Dans de grandes séries, l'étude de ces boucles veineuses aboutit à des résultats discordants (Minturn et Brown, 1986 ; Kado et al., 1990 ; Quinlan et al., 1990 ; Giuffre et al., 1993 ; Glacet-Bernard et al., 1996).

Examen du vitré

Le vitré semble influencer dans une certaine mesure l'évolution des OVCR et son examen peut apporter des éléments utiles. L'existence d'un décollement postérieur du vitré semble prévenir la néovascularisation pré-rétinienne ou pré-papillaire (Akiba et al., 1991 ; Hikichi et al., 1995) — la néovascularisation de l'iris, non influencée par le décollement du vitré, constitue cependant la complication la plus sévère des OVCR. À l'inverse, la persistance d'adhérences vitréomaculaires semble favoriser l'œdème maculaire persistant (Kado et al., 1990).

Autres éléments du pronostic

Parmi les caractères liés au terrain, plusieurs études (Keenan et al., 1993 ; *The Central Vein Occlusion Study Group*, 1993 ; Hayreh et al., 1994 ; Glacet-Bernard et al., 1996) ont montré que l'âge avancé et le sexe masculin sont corrélés de manière statistiquement significative à un risque accru de mauvaise acuité finale, de forme ischémique, de conversion et, également, de néovascularisation (Keenan et al., 1993).

La présence d'un facteur de risque vasculaire, comme l'hypertension artérielle, les antécédents cardiovasculaires, le tabagisme, l'hyperlipidémie, ne constitue pas de manière isolée un facteur de gravité, mais le nombre de facteurs de risque associés doit être pris en considération (*The Eye Disease Case-Control Study*, 1996).

Le diabète tient une place spéciale car il joue habituellement un rôle particulièrement défavorable dans l'évolution des OVCR. Même en l'absence de rétinopathie diabétique, l'aggravation progressive du tableau d'OVCR est fréquente, avec apparition de territoires de non-perfusion étendus dans trois quarts des cas environ (Mansour et al., 1989 ; Keenan et al., 1993).

Certaines données biologiques peuvent également permettre de redouter l'évolution vers une forme sévère ; c'est le cas d'une élévation du taux d'hématocrite, des paramètres de la viscosité sanguine et plasmatique, du fibrinogène (Ring et al., 1976 ; Trope et al., 1983 ; Piermarocchi et al., 1990 ; Glacet-Bernard et al., 1996 ; Remky et al., 1996).

Pronostic général

Les études épidémiologiques sur ce sujet sont malheureusement discordantes. Si les premières études ne montraient pas de risque accru de mortalité ou de morbidité chez ces patients (Elman et al., 1990 ; Mansour et al., 1992), les méta-analyses récentes sont moins rassurantes, avec triplement du risque de mortalité cardiovasculaire si l'OVR survient avant l'âge de soixante-dix ans (Cugati et al., 2007).

Formes cliniques

Occlusion hémicentrale

L'occlusion hémicentrale peut être observée lorsqu'une dualité du tronc de la veine centrale existe. Cette anomalie congénitale est observée dans environ 20 % des cas. Seule une hémirétine, supérieure ou inférieure, est touchée par les signes de l'occlusion, dont le site semble bien être localisé en arrière de la lame criblée (fig. 22-31). L'évolution des occlusions hémicentrales comporte les mêmes risques que celle des OVCR — circulation collatérale optico-ciliaire apparaissant sur la papille, risque de rubéose irienne et de glaucome néovasculaire.

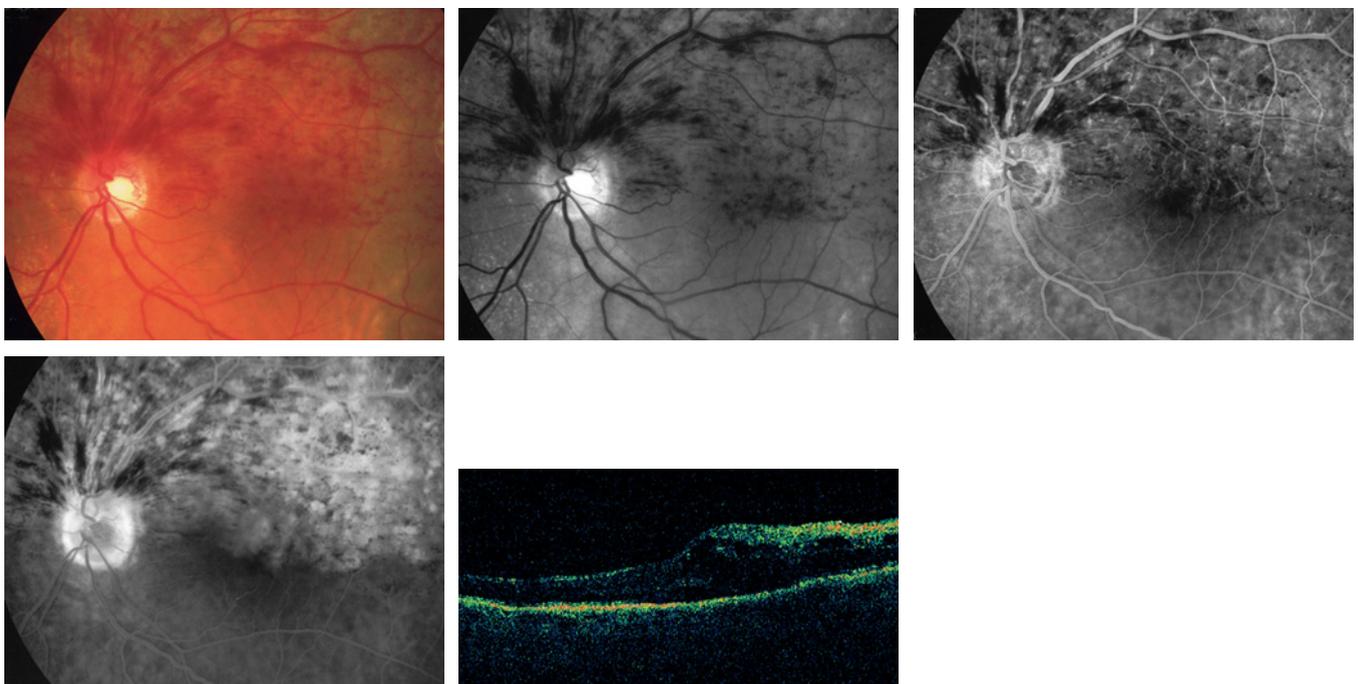


Fig. 22-31 – Occlusion hémicentrale chez un homme de 82 ans (l'œil adelphe présente une OVCR) avec une acuité visuelle de 5/10 P2. a. et b. Les rétino-photographies couleur et anérythre montrent que l'origine de l'occlusion se situe au niveau de la lame criblée et non d'un croisement artérioveineux. c. et d. Sur l'angiographie, il existe à la fois une dilatation des veinules et la disparition de certains segments capillaires. e. On retrouve bien l'asymétrie de l'œdème sur la coupe verticale de l'OCT.

| | | |
|---|---|---|
| a | b | c |
| d | e | |

Occlusion de la veine centrale de la rétine associée à une occlusion d'une artère cilio-rétinienne

Ces cas, peu fréquents mais non exceptionnels, d'OVCR ont fait l'objet de nombreuses publications (Glacet-Bernard *et al.*, 1987 ; Brazitikos *et al.*, 1993 ; Noble, 1994). Si leur mécanisme reste discuté, la majorité des auteurs considèrent que l'occlusion dans le territoire de l'artère cilio-rétinienne est fonctionnelle, secondaire à l'élévation de la pression veineuse dans le secteur rétinien. Une OVCR associée à des troubles hémodynamiques systémiques entraînant une diminution brutale de la pression de perfusion artérielle associée à une altération de la régulation du débit choroïdien serait une autre explication de l'occlusion d'une artère cilio-rétinienne (Brazitikos *et al.*, 1993) Ce tableau peut donc être observé chaque fois qu'une OVCR survient en présence d'une artère cilio-rétinienne (fig. 22-32).

Le tableau clinique est assez stéréotypé. Le patient décrit souvent l'apparition brutale d'un scotome paracentral absolu à contour net. L'examen du fond d'œil retrouve un contraste entre le territoire de l'œdème blanc ischémique, en continuité avec la papille secondaire à l'occlusion artérielle cilio-rétinienne, et le reste de la rétine parsemé d'hémorragies où les veines sont turgescents. L'évolution est souvent favorable, mais le scotome paracentral persiste.



Fig. 22-32 – OVCR et occlusion de l'artère cilio-rétinienne. (Pr C. J. Pournaras, Clinique universitaire d'ophtalmologie, Genève).

Occlusion aiguë de la veine centrale de la rétine et œdème blanc périveinulaire

Cette forme clinique est caractérisée par la survenue d'une baisse brutale de la vision (parfois limitée à compter les doigts) chez des sujets plutôt jeunes (Paques et Gaudric, 2003). L'examen du fond d'œil retrouve une infiltration blanchâtre périveinulaire, tandis que la rétine avoisinant les artéioles est mieux colorée ; les hémorragies rétinienne sont présentes dans les quatre quadrants, relativement peu nombreuses. Le cliché en lumière bleue met bien en évidence ce contraste dans la coloration de la rétine qui donne un aspect marbré. En angiographie, il existe souvent un retard de perfusion artérielle associé au retard du remplissage veineux. L'évolution peut être spontanément favorable. L'insuffisance artérielle responsable de l'œdème ischémique peut être secondaire à une élévation importante de la pression veineuse ou à un retard des mécanismes d'autorégulation.

Soulèvement rétinien exsudatif

Le soulèvement rétinien exsudatif est une complication rare des OVCR et un peu moins fréquente des occlusions hémicentrales (Weinberg *et al.*, 1990b ; Ravalico et Battaglia Parodi, 1992). Il survient dans les formes mixtes où des segments de capillaires dilatés avoisinent des

petits territoires de non-perfusion. Cliniquement, le soulèvement de la rétine neurosensorielle prédomine dans la région maculaire sous forme de bulle fixe, entourée d'une couronne plus ou moins dense d'exsudats lipidiques. À la surface de cette bulle, les anomalies du lit vasculaire sont évidentes, avec des zones de dilatations et de nombreux microanévrismes — pouvant évoquer une maladie de Coats. Le pronostic visuel est en règle médiocre car cette exsudation chronique est très souvent compliquée de fibrose sous-rétinienne et d'altérations centrales de l'épithélium pigmentaire (fig. 22-33).

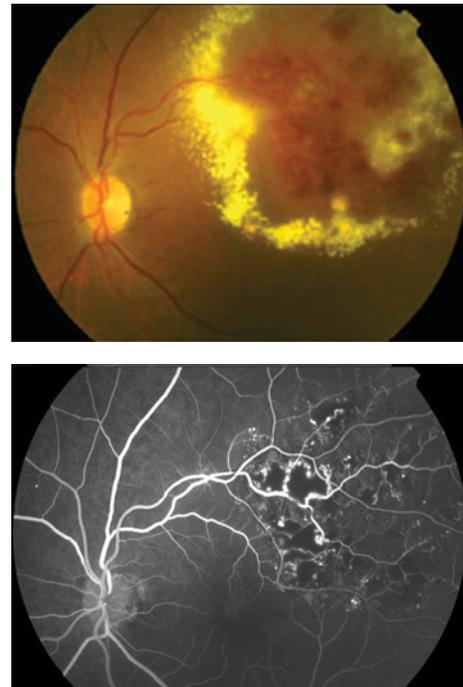


Fig. 22-33 – Occlusion de branche veineuse temporale supérieure évoluant depuis 6 mois chez un homme de 69 ans (AV = 4/10 P4). (a) Sur le cliché couleur, notez une couronne d'exsudats lipidiques dense affleurant la fovéa. Au centre de cette zone, la rétine est soulevée et l'on distingue des dilatations microanévrismales évoquant une maladie de Coats. (b) L'angiographie met en évidence une raréfaction du lit capillaire associée à une dilatation parfois extrême des vaisseaux restants, responsable de l'exsudation. Un traitement par photocoagulation en grille, parfois associé à la photocoagulation directe des microanévrismes, est indiqué pour faire régresser ce soulèvement exsudatif.

OCCLUSIONS DE BRANCHE VEINEUSE

L'occlusion de la branche veineuse de la rétine (OBVR) est la deuxième pathologie vasculaire de la rétine la plus fréquente après la rétinopathie diabétique (The Branch Vein Occlusion Study Group, 1984). Les patients âgés de plus soixante-cinq ans sont le plus souvent concernés, et seulement 5 % des patients sont âgés de moins de quarante-cinq ans (Hayreh *et al.*, 1994).

Signes cliniques et angiographiques

Comme pour les OVCR, on peut décrire un tableau commun aux différentes formes d'occlusion de branche.

Signes fonctionnels

Les signes fonctionnels sont extrêmement variables : la gêne visuelle est le plus souvent progressive, mais elle peut apparaître brutale-

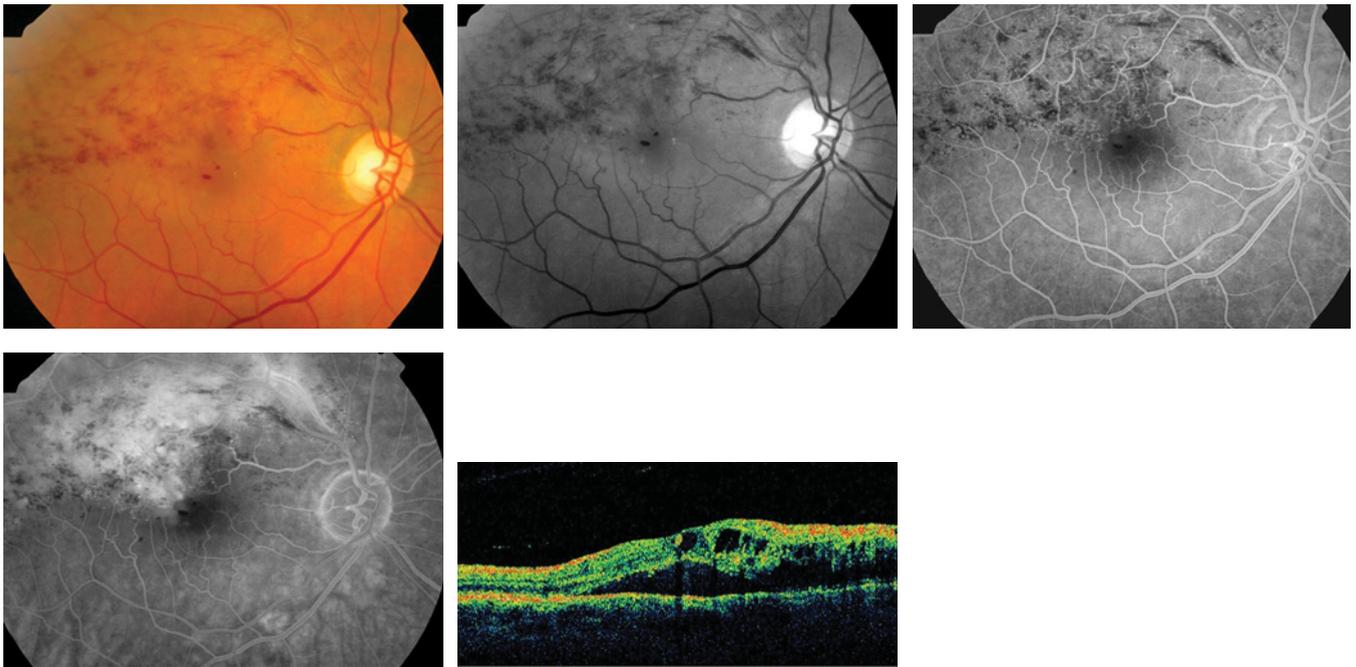


Fig. 22-34 – Occlusion de branche veineuse œdémateuse chez une femme de 60 ans sans facteurs de risque vasculaires et sous traitement hormonal substitutif de la ménopause (4/10 Parinaud 4). a. et b. Sur les photographies rétiniennes, les hémorragies en flammèches sont en amont du croisement artérioveineux ; notez une hémorragie en « nid de pigeon » au centre d'une logette centrale. c. et d. L'angiographie montre une dilatation du lit capillaire avec diffusion progressive du colorant et remplissage de l'œdème maculaire partiel au temps tardif. e. L'OCT met en évidence l'œdème associé à un soulèvement séreux central ; on distingue bien le sang (hyperréfléctif avec un cône d'ombre en arrière) au sein de la logette centrale.

| | | |
|---|---|---|
| a | b | c |
| d | e | |

ment au réveil. Le trouble visuel est décrit comme une sensation de brouillard mais, souvent, l'accident occlusif est totalement asymptomatique et sa découverte fortuite.

Examen du fond d'œil

Il permet généralement de poser d'emblée le diagnostic (fig. 22-34). L'occlusion veineuse se situe toujours au niveau d'un croisement artérioveineux pathologique. Le territoire de drainage de cette branche veineuse présente des signes caractéristiques : hémorragies superficielles ou profondes, nodules cotonneux en nombre variable, œdème rétinien. La veine occluse est dilatée en amont du site de l'occlusion, de couleur sombre, et présente des tortuosités marquées. Cette dilatation se propage à tous les affluents tributaires de la veine.

Angiographie

L'examen angiographique retrouve le retard du remplissage veineux en amont de l'occlusion qui signe l'OBVR. Outre l'analyse de la capillaropathie (œdémateuse et/ou ischémique), il permet de préciser le nombre de veinules maculaires dépendant de la branche veineuse occluse, élément important du pronostic.

La dilatation de la maille capillaire périfovéolaire ainsi que l'étendue d'une rupture des capillaires périfovéaux influencent directement le pronostic visuel.

La circulation de suppléance se met en place plus ou moins rapidement : dilatation des capillaires permettant le drainage du sang veineux vers des veines non occluses, souvent au niveau du raphé horizontal. Au site du croisement, la colonne sanguine est rétrécie, irrégulière, mais généralement non interrompue. Une hyperfluorescence localisée peut témoigner de la souffrance endothéliale. Parfois, des vaisseaux de pontage se mettent en place de part et d'autre du site d'occlusion, par dilatation progressive du lit capillaire de voisinage (fig. 22-35).

Formes cliniques

Selon la perfusion du lit capillaire

Les occlusions de branche veineuse bien perfusées sont les plus fréquentes. L'œdème maculaire persistant est souvent une cause de mauvaise récupération visuelle centrale.

Les occlusions de branche veineuse ischémiques sont caractérisées par l'existence de nombreux territoires de non-perfusion capillaire à l'angiographie. Leur pronostic visuel est paradoxalement assez bon, car l'œdème maculaire est assez rare (Sanborn et Magargal, 1984 ; Finkelstein, 1992). Cependant, ces formes sont exposées à plus long terme au risque de néovascularisation pré-rétinienne ou pré-papillaire et d'hémorragie intravitréenne.

Formes topographiques

Les occlusions des veines nasales sont très différentes des occlusions des veines temporales car elles sont souvent asymptomatiques.

Les occlusions de branches veineuses de deuxième ordre et troisième ordre sont le plus souvent asymptomatiques, sauf pour les veinules maculaires. L'occlusion de ces dernières s'accompagne d'un œdème maculaire partiel responsable d'une baisse d'acuité visuelle sensible. Le diagnostic reste parfois difficile car les hémorragies peuvent masquer la veinule atteinte et le tableau peut prêter à confusion avec les hémorragies maculaires provoquées par d'autres causes (DMLA, télangiectasie, maladie de Coats, macroanévrisme, etc.).

Les occlusions hémisphériques sont des occlusions de branche dont le retentissement concerne la moitié supérieure ou inférieure de la rétine — rarement la moitié nasale ou temporale. Elles apparaissent lorsque la réunion des veines temporales et nasales survient avant l'entrée dans le nerf optique. Le lieu de l'occlusion peut être situé sur le rebord de la papille ou très proche, toujours



Fig. 22-35 – Occlusion de branche veineuse œdémateuse chez une femme de 60 ans, hypertendue. **a.** On observe les vaisseaux de pontage de part et d'autre du site d'occlusion. Formation d'un macroanévrisme, entouré des exsudats lipidiques, sur le trajet des vaisseaux de suppléance en temporal de la région maculaire. **b.** Le flux laminaire veineux est établi au sein des vaisseaux de pontage. (Pr C. J. Pournaras, Clinique universitaire d'ophtalmologie, Genève).

a | b

au niveau d'un croisement artérioveineux. Contrairement aux occlusions hémicentrales, leur pronostic et leur évolution rejoignent ceux des OBVR (Sanborn et Magargal, 1984).

Évolution spontanée et pronostic

Le pronostic visuel global est meilleur dans les OBVR que dans les occlusions du tronc, principalement parce que la surface rétinienne concernée par l'occlusion est moindre. Plus de la moitié des patients récupère une acuité supérieure ou égale à 5/10, moins de 20 % ont 1/10 ou moins (Glacet-Bernard *et al.*, 1996).

Dans les cas les plus favorables, la récupération complète de la vision s'accompagne de la normalisation de l'aspect du fond d'œil.

Dans les formes bien perfusées, la récupération visuelle peut néanmoins être mise en défaut par la maculopathie œdémateuse. En règle partielle, l'œdème maculaire cystoïde devient chronique dans 30 % à 50 % des occlusions de branche (Coscas et Dhermy, 1978a ; Finkelstein, 1992), et peut engendrer des complications de type « trou lamellaire » ou de remaniement de l'épithélium pigmentaire. Comme dans les OVCR, un soulèvement rétinien exsudatif peut émailler l'évolution de certaines formes mixtes.

Dans les formes ischémiques, la néovascularisation peut apparaître en bordure des territoires ischémiques, même peu étendus, et parfois après plusieurs années. La néovascularisation rétinienne apparaît dans 25 % des cas environ (Hayreh *et al.*, 1983).

Ces néovaisseaux peuvent être à l'origine d'hémorragies intravitréennes récidivantes dans 60 % des cas environ (*The Branch Vein Occlusion Study Group*, 1986). La survenue d'une néovascularisation pré-rétinienne semble plus fréquente chez les patients n'ayant pas de décollement postérieur du vitré (Kado et Trempe, 1988), ce qui les expose à un risque accru de déchirure rétinienne.

Au cours des OBVR, la survenue de néovaisseaux sur la papille est assez rare (moins de 10 % des cas) et la néovascularisation irienne est exceptionnelle.

L'artériosclérose se développe plus rapidement dans le secteur occlus, et les veines occluses sont le siège d'un engainement blanc fibreux après plusieurs mois ou années. Des macroanévrismes peuvent aussi être observés secondairement (fig. 22-35a).

CONCLUSION

Les OVR restent une pathologie sévère dont le pronostic visuel est encore souvent médiocre. L'une des difficultés provient de leur grande variabilité évolutive, avec risque d'aggravation majeure de la symptomatologie au cours des premiers mois, d'où la nécessité d'une surveillance très attentive, adaptée au risque de chaque forme clinique.

La recherche de facteurs favorisants et l'évaluation des possibilités thérapeutiques doivent également être initiées dès la première consultation, et font que cette affection requière une prise en charge complète, globale et multidisciplinaire.

À RETENIR

- ✓ Les occlusions veineuses rétinienne sont le résultat d'un ralentissement circulatoire aigu dans les vaisseaux rétiens, donnant à la fois un tableau de stase marqué par des hémorragies et un œdème parfois considérable, et une hypoperfusion, principalement responsable de la baisse visuelle au stade initial.
- ✓ Il existe une grande variabilité dans la sévérité des occlusions veineuses : on peut aussi bien observer une récupération complète qu'une aggravation dramatique avec perte sévère de la vision en quelques semaines.
- ✓ Cette menace évolutive souligne l'importance d'un bilan initial précis de la gravité de l'occlusion et d'une surveillance très régulière au cours des premiers mois.
- ✓ Globalement, la moitié des patients atteints d'occlusion de la veine centrale de la rétine auront une vision inférieure ou égale à 1/10 au terme de l'évolution.

TRAITEMENT MÉDICAL

A. Glacet-Bernard

Le traitement médical des occlusions veineuses rétinienne a plusieurs buts : traiter et équilibrer les facteurs de risque du terrain, améliorer les conditions circulatoires, lutter si possible contre l'obstacle veineux, traiter spécifiquement certains symptômes.

Bien que, en dehors du traitement par hémofiltration (cf. *infra*), le traitement médical ne change pas radicalement les conditions circulatoires ni le pronostic, il est néanmoins indispensable de prendre en charge les patients le plus tôt possible et d'envisager toutes les possibilités thérapeutiques pour donner au patient plus de chances de conserver sa vision à moyen et long terme et d'améliorer son pronostic vital.

TRAITEMENT DES FACTEURS DE RISQUE

Facteurs de risque vasculaire

Dans la mesure où l'OVR peut être considérée dans la majorité des cas comme une conséquence d'une pathologie artérielle, l'équilibre des facteurs de risque vasculaire reste fondamental. En dehors des cas où l'OVR survient lors d'une poussée hypertensive sévère et où l'équilibre tensionnel peut améliorer rapidement les symptômes oculaires, le traitement du terrain semble malheureusement avoir peu d'influence sur l'évolution de l'OVR à partir du moment où elle est constituée. Cependant, il peut être bénéfique dans la prévention des rechutes ou d'une éventuelle bilatéralisation (Kohner *et al.*, 1983). Dans ce but, l'équilibre strict des facteurs de risque trouvés lors du bilan est indispensable et doit être observé à long terme : traitement d'une hypertension artérielle, d'une hyperlipidémie, d'une surcharge pondérale et d'une apnée du sommeil et respect de l'équilibre strict d'un diabète.

Dans ce dernier cas, aucune donnée n'existe sur les dangers d'un équilibre trop rapide de la glycémie chez les patients diabétiques ayant une forme ischémique, ni sur le risque d'accélération de l'apparition de la néovascularisation, comme dans la rétinopathie diabétique proliférative. Chez les diabétiques, avec un risque plus élevé de formes ischémiques, il est malheureusement acquis que les OVR ont un pronostic plus sévère (Glacet-Bernard *et al.*, 1996 ; *The Eye Disease Case-Control Study Group*, 1996).

Glaucome et hypertonie oculaire

Le traitement d'un glaucome ou d'une hypertonie sous-jacente est également fondamental car le tonus oculaire est un paramètre important qui influence le débit circulatoire dans les vaisseaux rétiens (Wolf *et al.*, 1989, 1993 ; Schulte *et al.*, 1993 ; Hayreh *et al.*, 2004). Dans cette situation, le traitement hypotonisant de choix semble exclure les collyres ayant une action sympathicomimétique intrinsèque (pour leur action vasoconstrictrice au niveau de la papille), exclue également l'acétazolamide par voie générale qui peut engendrer une hémococoncentration par son effet diurétique ; le dorzolamide par voie locale semble avoir montré les meilleurs résultats sur le débit vasculaire rétinien chez les patients glaucomateux (Arend *et al.*, 2003). Si la baisse des chiffres de tonus oculaire semble avoir un effet bénéfique au stade initial de l'occlusion veineuse en améliorant les conditions circulatoires locales, il semble au contraire qu'elle ait un effet aggravant pour l'œdème maculaire,

discutable à moyen terme lorsque survient l'éventuel problème de l'œdème maculaire persistant (Paques *et al.*, 2005c).

Traitements hormonaux

L'arrêt d'un éventuel traitement contraceptif œstroprogestatif fait partie intégrante du traitement de l'occlusion (Glacet-Bernard *et al.*, 1999 ; Glueck *et al.*, 1999 ; Tsaloumas *et al.*, 2000). Si les œstrogènes portent généralement la responsabilité des altérations de la paroi artérielle et de la thrombophilie, les progestatifs ne sont pas dénués d'action sur la coagulation (Fryczkowski *et al.*, 1991). Une contraception progestative pure ne semble donc pas conseillée ; cependant, les dernières classes de progestatifs mises sur le marché semblent avoir des effets thrombotiques très diminués (Alhenc-Gelas *et al.*, 2001).

À l'opposé, rien n'est réellement codifié quant au traitement hormonal substitutif de la ménopause dont l'effet sur le système cardiovasculaire reste controversé. En ce qui concerne le risque d'OVR, une grande étude épidémiologique américaine avait conclu à un effet protecteur de ce traitement pris par voie orale, à des doses importantes à l'époque (*The Eye Disease Case-Control Study Group*, 1996). Dans cette étude, le risque était diminué de moitié pour les patientes ayant pris précédemment un traitement hormonal substitutif, et divisé par cinq chez les patientes en cours de traitement hormonal.

Les complications cardiovasculaires attribuées au traitement hormonal substitutif de la ménopause ont considérablement diminué avec l'utilisation d'hormones sexuelles naturelles administrées par voie transcutanée (Demiroglu *et al.*, 2001). Ces traitements ne semblent donc pas contre-indiqués chez les femmes qui ont une occlusion veineuse et leur arrêt n'est pas spécialement recommandé quand survient l'occlusion, comme pour la contraception orale. Cependant, dans ces cas, il semble utile de s'assurer que les patientes reçoivent des doses faibles d'hormones naturelles par voie percutanée, et qu'il n'existe pas d'anomalies de la coagulation associées qui pourraient être majorées par l'administration hormonale (Glacet-Bernard *et al.*, 1999 ; Glueck *et al.*, 1999).

En l'absence d'exemples rapportés dans la littérature, l'expérience montre que les hommes ne sont pas à l'abri des complications des traitements hormonaux. La testostérone, donnée de plus en plus fréquemment pour le traitement de l'andropause, a théoriquement les mêmes effets vasculaires que les œstroprogestatifs. Par ailleurs, les effets vasculaires délétères de l'érythropoïétine ont été incriminés dans les OVR de sujets jeunes pratiquant un sport à un haut niveau avec un taux d'hématocrite anormalement élevé (observations personnelles). Dans ces cas, l'arrêt de la médication fait partie intégrante du traitement de l'OVR.

Trouble de la coagulation

Dans les rares cas de trouble de la coagulation, un avis hématologique s'impose pour son traitement spécifique. Devant la présence d'un facteur V Leiden ou d'anticorps antiphospholipides, le traitement anticoagulant n'est pas systématique ; le plus souvent, des consignes sont données pour prévenir le risque de thrombose en cas d'immobilisation prolongée.

Le traitement d'une hyperhomocystéinémie semble être plus gratifiant, car il pourrait permettre de diminuer la morbidité cardiovasculaire de ces patients. Si le changement des habitudes alimentaires est parfois difficile à obtenir (préférer les salades et légumes verts riches en acide folique), une supplémentation vitaminique peut apporter les mêmes résultats (acide folique 2 mg par

jour et vitamine B6 50 mg par jour ; ou acide folique 1 mg par jour, vitamine B6 6 mg par jour, vitamine B12 400 µg par jour (Schnyder *et al.*, 2002).

Autres

Selon l'étiologie retrouvée, le traitement pourra également inclure la correction d'une déshydratation ou d'un jeûne prolongé, l'arrêt d'un traitement vasoconstricteur, etc.

LUTTER CONTRE L'OBSTACLE VEINEUX : UNE UTOPIE ?

Si l'on admet que le *primum movens* de l'occlusion veineuse est un thrombus, alors les traitements fibrinolytiques prennent tout leur sens. En pratique, ce type de traitement se heurte à deux écueils : tout d'abord, l'hypothèse pathogénique du thrombus veineux primitif a été battue en brèche depuis les débuts de l'angiographie (Coscas et Dhermy, 1978a) et, enfin, l'administration de fibrinolytiques par voie générale dans les OVR a donné lieu à un certain nombre de décès par hémorragie cérébrale chez des patients âgés ou à des hémorragies intraoculaires massives (Kohner *et al.*, 1974 ; Coscas et Soubrane, 1978 ; Elman, 1996).

Dans l'essai randomisé mené par Kohner, vingt patients ont été traités par injection intraveineuse de streptokinase (100 000 U par heure) pendant trois jours, suivie d'un traitement anticoagulant oral pendant six mois, et comparés à un groupe non traité de vingt patients. Seulement cinq patients traités ont eu une détérioration de leur vision à un an, en comparaison avec douze patients non traités ($p < 0,03$). Une hémorragie intravitréenne massive est survenue dans trois yeux traités, qui sont restés non-voyants. Si l'on écarte la possibilité de la présence d'un thrombus dans la lumière veineuse, l'effet bénéfique attribué au traitement fibrinolytique pourrait être en rapport avec leur effet rhéologique. En coupant les grosses molécules plasmatiques de fibrinogène et de fibrine, la viscosité plasmatique est diminuée. Pour les OVR, le traitement fibrinolytique par voie générale n'en est pas pour autant recommandé, en raison des possibilités de complications mettant en jeu le pronostic vital.

Pour éviter les complications systémiques, l'administration locale de fibrinolytiques a été tentée dans de petites séries pilotes par voie intravitréenne (Glacet-Bernard *et al.*, 2000 ; Elman *et al.*, 2001 ; Ghazi *et al.*, 2003), par injection dans l'artère ophtalmique (Paques *et al.*, 2000) ou par injection directe dans une veine rétinienne par voie chirurgicale (Weiss et Bynoe, 2001). Des altérations de l'épithélium pigmentaire ont été observées et attribuées aux fortes doses de fibrinolytique intravitréen — 50 µg à 100 µg de l'activateur du plasminogène tissulaire recombinant (rt-PA). Les résultats, plus ou moins encourageants, restent à démontrer à plus grande échelle (cf. *infra* « Anticoagulation, thrombolysse »).

Si l'obstacle à la circulation veineuse réside dans l'environnement de la veine — comme la déformation de la paroi veineuse liée à l'épaississement de la paroi artérielle ou de la lame criblée —, les nouvelles approches chirurgicales de « décompression » semblent mieux adaptées et donnent de nouveaux espoirs (cf. *infra* « Chirurgie »).

TRAITEMENTS À VISÉE VASCULAIRE

Antiagrégants plaquettaires

Les traitements antiagrégants plaquettaires sont très fréquemment prescrits chez ces patients, notamment pour ceux ayant une artério-

sclérose avancée, dans le cadre du traitement préventif de complications cardiovasculaires. Cependant, au cours des OVCR, l'Aspirine n'a pas prouvé son efficacité, comme dans l'étude rétrospective menée en 1993 sur cent soixante OVCR (Quinlan *et al.*, 1990).

Un essai prospectif randomisé a comparé au placebo l'action de 500 mg de ticlopidine pendant six mois prescrits dans les trois premières semaines après le début de l'occlusion (Houtsmuller *et al.*, 1984). Un effet significatif sur l'acuité visuelle a été observé pour les occlusions de branche veineuse rétinienne (cinquante-quatre yeux), mais le résultat était non significatif pour les occlusions de la veine centrale (trente-cinq yeux). L'amélioration était plus fréquente si le traitement était administré chez des patients ayant au départ une anomalie de l'agrégation plaquettaire, et moins marquée en cas d'hyperlipidémie. La ticlopidine peut donner, heureusement très rarement (0,5 à 3 % des cas), une toxicité hématologique sévère avec neutropénie, thrombocytopenie et aplasie, ce qui nécessite une surveillance régulière ; le clopidrogel, molécule plus récente ayant quasiment les mêmes propriétés sans risque de complication hématologique, est actuellement plus souvent prescrit, mais aucune étude n'existe sur son éventuel effet dans les occlusions veineuses ; par conséquent, ce traitement ne peut être recommandé (McIntosh *et al.*, 2007 ; Mohamed *et al.*, 2007).

Anticoagulants

Le traitement anticoagulant est de moins en moins utilisé car ses complications potentielles sont nombreuses et, surtout, car aucune étude n'a démontré son efficacité ni à titre préventif, ni à titre curatif. Heureusement, les OVR ne sont pas exposées au risque d'embolie pulmonaire comme le sont les thromboses veineuses des membres inférieurs ; dans ces dernières, les anticoagulants ont pour but de prévenir l'embolie pulmonaire et non la lyse du thrombus, dépendante des mécanismes locaux de fibrinolyse. Les anticoagulants peuvent néanmoins constituer le traitement approprié de troubles de la coagulation reconnus, tels que la présence d'anticoagulant circulant, le déficit en antithrombine III, etc. Ce traitement n'est pas dénué d'éventuelles complications hémorragiques locales et générales, et il est conseillé de l'interrompre si possible lorsqu'apparaissent les complications néovasculaires (Fong et Schatz, 1993).

Correcteurs rhéologiques

Seules deux molécules sont autorisées à la dénomination de correcteur rhéologique dans le Vidal : la troxérutine (*Veinamitol*) et la pentoxifylline (*Torental*). Ces molécules ont une action sur la paroi des globules rouges et, en moindre mesure, sur les plaquettes. Par ce mécanisme, elles améliorent la rhéologie du sang en favorisant l'écoulement des cellules et donc la viscosité locale. Ces produits n'ont pas d'action sur la coagulation et n'ont pas d'effets secondaires notables, ce qui rend leur prescription très facile. L'action prépondérante sur l'inhibition de l'agrégation érythrocytaire de la troxérutine en fait un traitement de choix dans les atteintes des vaisseaux où la circulation sanguine est lente (bas taux de cisaillement) comme dans les OVR. La pentoxifylline a une action prédominante sur la déformabilité érythrocytaire et favorise l'écoulement lorsque la vitesse du sang circulant est élevée, comme dans les artères ou les capillaires.

Dans tous les cas d'OVR, ces traitements ont une action symptomatique sur l'hyperviscosité locale induite par le cercle vicieux du ralentissement circulatoire qui s'installe au début de l'affection (cf. « Pathologie du contenu vasculaire », chapitre 6). Pour certains patients, il s'agit en plus du traitement d'un facteur favorisant de

l'occlusion veineuse, car l'agrégation érythrocytaire est anormale dans 30 % à 50 % des cas.

La troxérutine a fait l'objet d'une étude prospective randomisée sur cinquante-trois patients ayant une OVR depuis moins de trois mois (Glacet-Bernard *et al.*, 1994b). Dans le groupe traité (7 g par jour pendant quatre mois), une amélioration significative de l'acuité visuelle ($p < 0,03$) et du seuil maculaire ($p < 0,01$), une diminution de l'agrégation érythrocytaire ($p < 0,01$), moins d'évolution vers l'œdème maculaire persistant ou vers une forme ischémique ($p < 0,05$) ont été observés. En l'absence d'une confirmation, par une étude plus large, de ces résultats encourageants, cette indication n'est pas inscrite dans l'AMM de ce médicament.

Plusieurs études ont étudié l'effet de la pentoxifylline dans les OVR, mais la majorité d'entre elles l'associent à l'hémodilution (cf. *infra*). Seul un essai randomisé a été publié ; malheureusement, il ne concerne qu'un petit nombre de patients. Chez les dix-huit patients traités par 1 600 mg de pentoxifylline par jour pendant quatre semaines, une amélioration des temps circulatoires a été observée ; aucune donnée n'est rapportée sur le résultat visuel.

Autres

Le traitement corticoïde par voie générale a été parfois prescrit pour son action anti-œdémateuse, dans le but de faire régresser l'œdème maculaire et surtout papillaire, qui peut éventuellement aggraver le ralentissement circulatoire rétinien par un effet compressif. Il est également proposé lorsqu'une étiologie inflammatoire est suspectée chez un sujet jeune au lit vasculaire sain. Cependant, il existe un phénomène de rebond à l'arrêt du traitement et la cortisone possède un effet délétère sur le système cardiovasculaire à long terme ; par conséquent, cette thérapeutique n'est pas recommandée

dans les occlusions veineuses (Kohner *et al.*, 1983). En revanche, son administration locale, particulièrement intravitréenne, est actuellement en plein essor (cf. *infra* « Corticoïdes et anti-VEGF »).

Une étude comparant l'extrait de *Ginkgo biloba*, ayant des propriétés anti-ischémiques, et l'héparine a montré la supériorité du *Ginkgo biloba* en perfusion (200 mg par jour) concernant l'acuité visuelle et la régression de l'œdème et des hémorragies, sans résultats statistiques sur cette petite série de vingt patients (Bokobza *et al.*, 1991).

À la limite du traitement médical, l'oxygénation hyperbare a été proposée, notamment pour le traitement de l'œdème maculaire résultant des OVR. L'amélioration de l'acuité visuelle a été observée au cours du traitement, accompagnée d'une diminution de l'œdème maculaire, mais cet effet n'était que transitoire (Kiryu *et al.*, 1996).

Dans une étude expérimentale chez le porc miniature, l'administration de carbogène (95 % d'oxygène et 5 % de dioxyde de carbone) s'accompagnait d'une restauration de l'oxygénation tissulaire dans la région d'une occlusion de branche veineuse, cet effet était potentialisé par l'administration simultanée d'acétazolamide (Pournaras *et al.*, 2004).

CONCLUSION

En dehors du traitement par hémodilution (cf. *infra*), le traitement médical des OVR ne fait pas l'objet d'un consensus et ne figure dans l'AMM d'aucun médicament. Cependant, les études sur ce sujet sont nombreuses et certains médicaments, comme les correcteurs rhéologiques et les antiagrégants plaquettaires, ont montré des effets encourageants.

À RETENIR

- ✓ Il n'existe pas de consensus sur le traitement médical des occlusions veineuses rétinienne.
- ✓ Néanmoins, certains traitements ont montré des effets encourageants, comme les correcteurs rhéologiques et les antiagrégants plaquettaires.
- ✓ Si le traitement des facteurs de risque a peu d'influence sur l'occlusion veineuse constituée, il peut toutefois avoir un rôle préventif pour l'œil adelphe et pour éviter une poussée évolutive : traitement d'une hypertension, équilibre des facteurs de risque artériels, traitement d'un syndrome métabolique, d'une apnée du sommeil, arrêt d'une contraception hormonale, etc.

HÉMODILUTION

A. Glacet-Bernard

Si le traitement médical des occlusions veineuses rétinienne ne fait pas consensus, les nombreuses études publiées sur le traitement par hémodilution sont quasiment toutes concordantes et donnent une place grandissante à ce type de prise en charge (Laatikainen, 1992). Comme dans de nombreux domaines, c'est en Europe que les premières publications sur ce traitement sont apparues au début des années quatre-vingts, en Allemagne, puis rapidement en France et en Italie (Wiederholt *et al.*, 1980 ; Danisevskis *et al.*, 1983 ; Poupard *et al.*, 1986 ; Arnaud *et al.*, 1987 ; Peduzzi *et al.*, 1987). Si ce traitement médical a été longtemps ignoré par nos confrères d'outre-Atlantique, ce n'est plus le cas actuellement. Les seuls reproches qui ressortent de l'étude récente sur les traitements ayant prouvé leur efficacité dans les occlusions veineuses sont la multiplicité des protocoles publiés et la nécessité d'une hospitalisation (McIntosh *et al.*, 2007 ; Mohamed *et al.*, 2007). Les nouvelles

techniques d'hémodilution réalisables en ambulatoire pourront peut-être apporter une réponse à ces dernières critiques.

MODE D'ACTION DU TRAITEMENT PAR HÉMODILUTION

Effets systémiques

Le traitement par hémodilution isovolémique (ou normovolémique) est un moyen radical pour diminuer la viscosité sanguine, en abaissant le taux d'hématocrite entre 35 % et 38 % selon les protocoles, par soustraction d'une certaine quantité de sang, compensée par la perfusion du même volume de plasma autologue ou de substitut plasmatique.

Cette diminution importante du compartiment cellulaire du sang s'accompagne d'une diminution de la viscosité sanguine et d'une augmentation de la célérité du sang (Stolz *et al.*, 1987). Dans la circulation générale, la diminution de la viscosité entraîne une

augmentation du débit cardiaque par augmentation du retour veineux et par diminution des résistances vasculaires périphériques ; le rythme cardiaque n'est pas modifié et la tension artérielle s'abaisse légèrement (Duruble *et al.*, 1979). La diminution de la viscosité sanguine améliore également les conditions de la microcirculation, en permettant une homogénéisation de la perfusion au sein des capillaires (Stolz, 1986). Au total, l'apport d'oxygène aux tissus est augmenté et il atteint une valeur maximale théorique lorsque l'hématocrite se situe entre 30 et 32 % (Sunder-Plassmann *et al.*, 1975 ; Stolz, 1986 ; Neely *et al.*, 1996).

Chez le chat, une étude expérimentale a montré que la rétine et le cerveau sont particulièrement sensibles à l'effet de l'hémodilution, avec une augmentation du débit sanguin rétinien de 71 % et du débit sanguin cérébral de 44 %, alors que la choroïde et la sclère ont un débit sanguin peu modifié par cette thérapeutique (Roth, 1992). Au niveau oculaire, son effet se traduit par une augmentation du débit vasculaire et, de ce fait, par une régression de l'hypoxie tissulaire (Neely *et al.*, 1996 ; Chamot *et al.*, 2002)

Effets rhéologiques sur la microcirculation

Plusieurs études ont étudié les effets de l'hémodilution sur les paramètres rhéologiques (Wiek *et al.*, 1990 ; Glacet-Bernard *et al.*, 2001). La diminution de la viscosité sanguine et l'accélération du flux sanguin rétinien obtenues par l'hémodilution permettent de rompre le cercle vicieux de la stase qui s'installe au début de l'affection (cf. « Pathologie du contenu vasculaire », chapitre 6) et peuvent rétablir, dans le meilleur des cas, une circulation sanguine rétinienne normale. La soustraction de sang total permet aussi une diminution du taux de fibrinogène d'environ 20 %, du taux de cholestérol, etc. Une diminution importante de l'agrégation érythrocytaire résulte de l'ensemble de ces phénomènes et apporte une amélioration supplémentaire de la microcirculation (Peduzzi *et al.*, 1987 ; Wiek *et al.*, 1990 ; Remky *et al.*, 1994 ; Glacet-Bernard *et al.*, 1995, 2001).

L'hémodilution apparaît comme un traitement symptomatique ponctuel, permettant de juguler le ralentissement circulatoire et ses conséquences observés à la phase initiale des OVR. Si les facteurs qui ont concouru à la survenue de l'occlusion veineuse ont disparu ou ont été traités, l'effet positif de l'hémodilution se poursuit à long terme.

RÉSULTATS DANS LES OCCLUSIONS VEINEUSES RÉTINIENNES

Depuis 1980, une trentaine d'études ont rapporté les résultats du traitement des OVR par hémodilution chez environ mille cent trente patients (Wiederholt *et al.*, 1980 ; Danisevskis *et al.*, 1983 ; Hansen *et al.*, 1985 ; Poupard *et al.*, 1986 ; Arnaud *et al.*, 1987 ; Peduzzi *et al.*, 1987 ; Aubry, 1988 ; Wolf *et al.*, 1988, 1991, 1994 ; Hansen *et al.*, 1989 ; Kuhne *et al.*, 1990 ; Bouvier *et al.*, 1993 ; Floras *et al.*, 1993 ; Mach, 1993 ; Schumann *et al.*, 1993 ; Remky *et al.*, 1994 ; Desvaux *et al.*, 1995 ; Glacet-Bernard *et al.*, 1995, 2001 ; Lochet *et al.*, 1995 ; Duquesne *et al.*, 1996 ; Luckie *et al.*, 1996 ; Mach *et al.*, 1997 ; Chen *et al.*, 1998 ; Tranquart *et al.*, 1998 ; Hattenbach *et al.*, 1999 ; Xi *et al.*, 2000 ; Feltgen *et al.*, 2006).

Le tableau 22-VI en résume les principales caractéristiques. La majorité consiste en la description d'un groupe de patients traités et onze publications correspondent à des études prospectives randomisées et contrôlées. Toutes ces publications — sauf une (Luckie *et al.*, 1996) — rapportent un effet bénéfique et concluent en faveur de l'hémodilution. La majorité des articles concernent le traitement des occlusions de la veine centrale de la rétine (OVCr), et quelques

autres rapportent les mêmes résultats favorables dans les occlusions de branche veineuse (Poupard *et al.*, 1986 ; Remky *et al.*, 1994 ; Mach *et al.*, 1997 ; Chen *et al.*, 1998), dont une étude allemande randomisée et contrôlée (Hansen *et al.*, 1989).

Effet sur l'acuité visuelle

Lorsqu'un effet positif est observé à la suite du traitement par hémodilution (sujets répondeurs), l'acuité visuelle remonte généralement très rapidement, dès le lendemain du premier traitement (fig. 22-36).

La majorité des études randomisées et contrôlées publiées retrouvent une différence significative dans les chiffres d'acuité visuelle entre les groupes traités et non traités, dès les premiers contrôles post-traitement et se maintenant à un an (Hansen *et al.*, 1985, 1989 ; Poupard *et al.*, 1986 ; Peduzzi *et al.*, 1987 ; Bouvier *et al.*, 1993 ; Wolf *et al.*, 1994 ; Hehn, 1995 ; Chen *et al.*, 1998).

Wolf rapporte, par exemple, un gain d'1,8 ligne dix jours après l'hémodilution, qui reste ensuite globalement stable pendant un an ; au contraire, le groupe contrôle connaît une diminution progressive de l'acuité visuelle allant de la perte de 0,5 ligne à dix jours à 1,5 ligne à un an (Wolf *et al.*, 1994). Seule l'étude randomisée publiée par Luckie dans l'*Australian Journal of Ophthalmology* ne retrouve pas de différence significative entre le groupe traité et les témoins (Luckie *et al.*, 1996) ; cette discordance ponctuelle peut être expliquée par la présence de nombreuses variables de l'étude anglaise (les patients du groupe hémodilution étaient plus âgés que les contrôles, les occlusions pouvaient être anciennes de trois mois, l'acuité visuelle initiale était inférieure à 1/10 dans 48 % des cas ce qui suggère l'inclusion de nombreuses formes ischémiques sans possibilité de récupération, l'hémodilution n'était pas normovolémique mais hypovolémique, etc.).

Plusieurs études insistent sur la nécessité d'entreprendre le traitement le plus rapidement possible après le début de l'occlusion (Dhalluin *et al.*, 1998 ; Hattenbach *et al.*, 1999 ; Glacet-Bernard *et al.*, 2001). L'acuité visuelle s'améliore dans 48 % des yeux lorsque l'hémodilution est réalisée dans les deux premières semaines suivant l'occlusion, et seulement dans 19 % des cas si elle survient entre la troisième et la cinquième semaine d'évolution. Pour les patients traités dans les cinq premiers jours, l'amélioration concerne 80 % d'entre eux (Dhalluin *et al.*, 1998).

Plusieurs séries soulignent également que le pronostic des sujets jeunes est meilleur après hémodilution que celui des sujets plus âgés (Schumann *et al.*, 1993 ; Dhalluin *et al.*, 1998). Par conséquent, dans le groupe traité, on retrouve les caractéristiques générales des OVR.

Effet sur la vitesse circulatoire dans les vaisseaux rétiens

L'hémodynamique rétinienne a été évaluée, soit à l'aide de l'ophthalmoscope à balayage laser (SLO) de Rodentock couplé à un logiciel de traitement d'images, soit avec la vélocimétrie à laser Doppler (VLD).

L'angiographie au SLO montre une accélération immédiate des temps circulatoires après l'hémodilution, portant aussi bien sur le temps artériel (temps bras-rétine) que sur le délai de remplissage veineux et sur la vitesse moyenne du colorant dans le secteur artériel (Wolf *et al.*, 1991, 1994 ; Remky *et al.*, 1994 ; Glacet-Bernard *et al.*, 1995, 2001). Dans les occlusions de branche veineuse, l'accélération des temps circulatoires n'est observée que dans le secteur occlus (Remky *et al.*, 1994).

L'examen au laser Doppler couleur a permis de montrer les modifications de la vitesse du flux sanguin dans l'artère et la veine

Tableau 22-VI
Principales études publiées sur l'hémodilution.

| Auteurs | Type d'occlusion | Type d'étude | Groupes étudiés | Synthèse des résultats |
|-------------------------------|-------------------|---|--|--|
| Wiederholt, 1981 | 10 OVCR | Pilote | | Gain d'acuité visuelle |
| Hansen <i>et al.</i> , 1985 | 38 OVCR | Randomisée et contrôlée | HD + PPR <i>versus</i> PPR | Amélioration de l'acuité visuelle, en particulier dans les formes ischémiques |
| Peduzzi <i>et al.</i> , 1986 | 20 OVCR | Randomisée et contrôlée | HD <i>versus</i> contrôle | Amélioration de l'acuité visuelle surtout des formes non ischémiques |
| Poupart <i>et al.</i> , 1986 | 16 OVCR et 9 OBV | Randomisée et contrôlée | HD <i>versus</i> AC <i>versus</i> HD + AC | Gain d'acuité visuelle dans les deux groupes hémodilués |
| Hansen <i>et al.</i> , 1989 | 67 OVCR et 40 OBV | Randomisée et contrôlée | HD <i>versus</i> contrôle | Gain d'acuité visuelle |
| Aubry <i>et al.</i> , 1988 | 38 OVCR | Rétrospective | | Gain d'acuité visuelle à 1 an |
| Hansen <i>et al.</i> , 1989 | 83 OVCR | Randomisée et contrôlée | HD <i>versus</i> contrôle | Gain d'acuité visuelle et temps circulatoires, surtout des formes non ischémiques |
| Jorge <i>et al.</i> , 1990 | 25 OVR | Rétrospectif | HD <i>versus</i> laser <i>versus</i> médical | Gain d'acuité visuelle |
| Wolf, 1991 | 40 OVCR | Randomisée et contrôlée | HD + pentoxifylline <i>versus</i> pentoxifylline | Amélioration de l'acuité visuelle, des temps circulatoires, de la rhéologie |
| Kuhne <i>et al.</i> , 1990 | 28 OVCR | Rétrospective comparative | HD <i>versus</i> contrôle | Amélioration de l'acuité visuelle surtout des formes non ischémiques |
| Bouvier <i>et al.</i> , 1993 | 18 OVCR | Randomisée et contrôlée | HD <i>versus</i> héparine et vasodilatateurs | Gain d'acuité visuelle significatif à 6 mois et 1 an |
| Remky <i>et al.</i> , 1994 | 30 OBV | Pilote | | Amélioration des temps circulatoires |
| Schumann <i>et al.</i> , 1993 | 35 OVCR | Rétrospective comparative | Moins de 50 ans <i>versus</i> plus de 50 ans | Meilleure évolution chez les moins de 50 ans |
| Wolf <i>et al.</i> , 1994 | 40 OVCR | Randomisée et contrôlée | HD <i>versus</i> contrôle | Gain sur l'acuité visuelle et les temps circulatoires, même taux de conversion |
| Glacet <i>et al.</i> , 1995 | 11 OVCR | Pilote | | Amélioration des temps circulatoires |
| Desvaux <i>et al.</i> , 1995 | 68 OVCR | Rétrospective comparative | HD <i>versus</i> contrôle | Gain d'acuité visuelle |
| Hehn, 1995 | 31 OVR | Randomisée et contrôlée, multicentrique | HD + naftydrofuril <i>versus</i> naftydrofuril | Gain d'acuité visuelle Ne pas traiter si rupture de l'arcade fovéale |
| Locht <i>et al.</i> , 1995 | 14 OVCR | Pilote | | Gain d'acuité visuelle |
| Duquesne <i>et al.</i> , 1996 | 10 OVCR et 5 OBV | Rétrospective | | Gain d'acuité visuelle |
| Luckie <i>et al.</i> , 1996 | 59 OVCR | Randomisée et contrôlée | HD <i>versus</i> contrôle | Pas de gain significatif sur la vision |
| Mach <i>et al.</i> , 1997 | 10 OVCR et 25 OBV | Pilote | | Amélioration de la vision, pas de glaucome néovasculaire |
| Arsène <i>et al.</i> , 2002 | 102 OVR | Pilote | | Amélioration des paramètres circulatoires à l'écho-Doppler couleur |
| Chen <i>et al.</i> , 1998 | 34 OBV | Randomisée et contrôlée | HD <i>versus</i> contrôle | Gain significatif d'acuité visuelle à 1 an |
| Dhalluin <i>et al.</i> , 1998 | 44 OVCR | Pilote, prospective | | Intérêt d'un traitement précoce avant 15 jours |
| Xi <i>et al.</i> , 2000 | 75 OVR | Prospective randomisée | Hd <i>versus</i> HD + PNS <i>versus</i> PNS | Amélioration des temps circulatoires et résorption des hémorragies dans le groupe HD + PNS |
| Glacet <i>et al.</i> , 2001 | 142 OVCR | Pilote, prospective | | Amélioration de l'acuité visuelle, des temps circulatoires, de la rhéologie |

HD, hémodilution ; PPR, photocoagulation ; PNS, *Panax notoginseng saponins*.

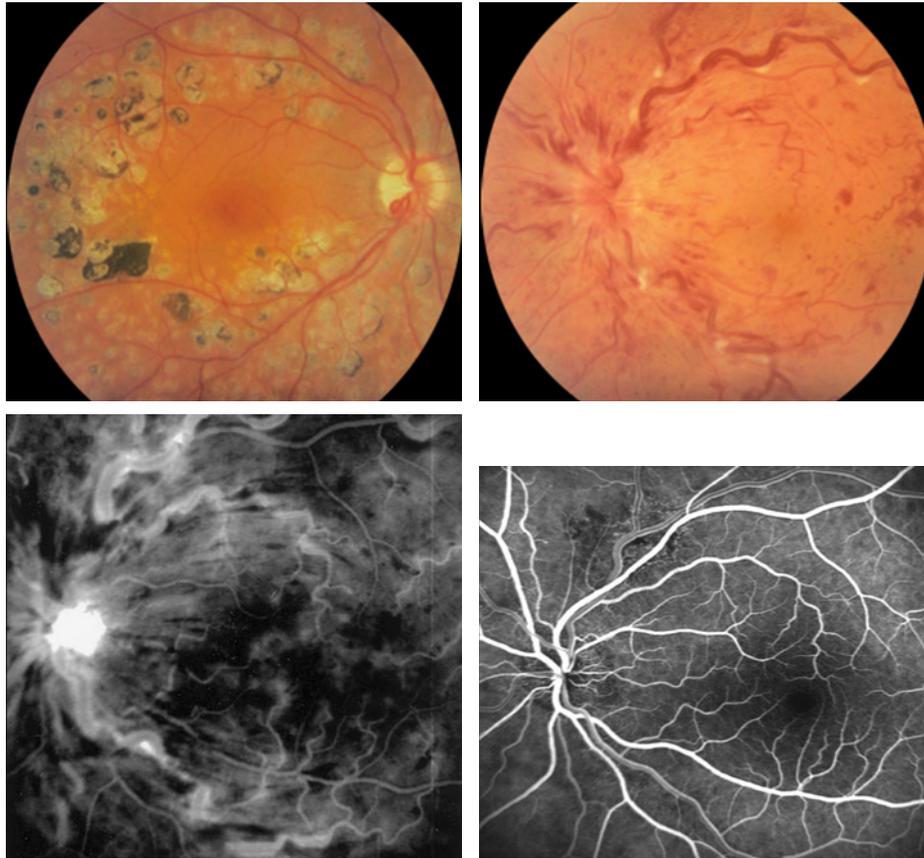


Fig. 22-36 – **Patiente porteuse d'une mutation du gène du facteur V Leiden.** **a.** Œil droit. Séquelles d'occlusion veineuse, forme ischémique, survenue à l'âge de 31 ans, traitée par photocoagulation panrétinienne. **b.** OVCR à l'œil gauche survenue à l'âge de 50 ans, forme œdémateuse, acuité visuelle 0.6 Snellen, facteur V Leiden et hémocrite à 48 %. **c.** Signes caractéristiques d'altérations diffuses de la barrière hémato-rétinienne, à l'angiographie à la fluorescéine. **d.** Régression des signes cliniques et rétablissement fonctionnel à 1.0 Snellen, six mois après traitement par hémodilution. (Pr C. J. Pourmaras, Clinique universitaire d'ophtalmologie, Genève).

centrale de la rétine (Tranquart et al., 1998 ; Arsene et al., 2002). Si aucun retentissement n'est analysable lorsqu'il s'agit d'une occlusion de branche, l'hémodilution pratiquée dans les occlusions de la veine centrale donne une accélération de la vitesse maximale dans la veine centrale de la rétine et une diminution de l'index de résistance dans l'artère centrale.

Autres effets

Parallèlement à l'amélioration de l'acuité visuelle, l'hémodilution s'accompagne d'une diminution de la fréquence de conversion en forme ischémique et d'œdème maculaire persistant. Des effets positifs ont aussi été décrits sur l'électrophysiologie oculaire, principalement de l'onde a, et ce au niveau des deux yeux (Oubraham et al., 1994).

PROTOCOLE DE TRAITEMENT

Hémodilution classique par soustraction de sang total

Dans la grande majorité des études publiées, cette technique est celle qui a été utilisée et évaluée. Elle nécessite généralement une hospitalisation de deux à trois jours. Par une première voie veineuse au pli du coude, une quantité de sang total ne dépassant pas 7 à 10 ml/kg est soustraite, pendant qu'un même volume de substitut

plasmatique est perfusé par une seconde voie veineuse. Les constantes hémodynamiques (fréquence cardiaque, tension artérielle) sont vérifiées tout au long de la procédure. Le taux d'hématocrite est vérifié le lendemain, et une nouvelle séance est répétée si besoin jusqu'à ce qu'il atteigne la valeur optimale recherchée. Les protocoles publiés présentent certaines variantes au regard du substitut plasmatique utilisé, de la valeur recherchée pour le taux d'hématocrite et de la durée du traitement (tableau 22-VII).

Substitut plasmatique

Le Ringer lactate ou le sérum salé utilisés lors des premières hémodilutions ne restaient pas assez longtemps dans la lumière vasculaire et ont rapidement été remplacés par un dextran de bas poids moléculaire, puis par l'hydroxyéthylamidon (Elohes) qui présente moins de risques d'allergie. Si l'albumine semble présenter des avantages rhéologiques par rapport à l'Elohes, elle est rarement utilisée en pratique (Arsene et al., 1998).

Taux d'hématocrite cible

Bien que les études expérimentales estiment qu'un hématocrite de 30 % permet une oxygénation tissulaire optimale, le taux d'hématocrite cible pour l'hémodilution doit être un peu supérieur pour permettre au patient de faire un minimum d'effort physique. C'est pourquoi il varie selon les équipes de 30 % à 35 %. Wolf a montré que, chez les patients « fragiles » du fait de leur âge ou de maladies systémiques associées, abaisser l'hématocrite à 38 % donne également

Tableau 22-VII
Protocoles d'hémodilution dans la littérature.

| Auteurs | Durée maximale d'évolution de l'OVR | Hématocrite optimal | Soluté de remplissage | Durée de l'hémodilution | Modalité |
|-------------------------------|-------------------------------------|---------------------|------------------------------------|-------------------------|--------------------------------|
| Wiederholt, 1981 | 3 mois | 28-30 % | Hydroxyéthylamidon + plasma | 4 à 6 semaines | Hospitalisation 4 à 6 semaines |
| Hansen <i>et al.</i> , 1985 | 4 mois | 30-35 % | Hydroxyéthylamidon + plasma | 10 jours | Hospitalisation 10 jours |
| Poupart <i>et al.</i> , 1986 | 10 semaines | 25-30 % | Dextran | 21 jours | Hospitalisation |
| Hansen <i>et al.</i> , 1989 | 4 semaines | 30-35 % | Dextran 40 | 6 semaines | Hospitalisation 1 semaine |
| Kuhne <i>et al.</i> , 1990 | 1 mois | 30 % | Dextran | Variable | Hospitalisation |
| Wolf <i>et al.</i> , 1994 | 3 semaines | 38 % | Hydroxyéthylamidon | 10 jours | Hospitalisation 10 jours |
| Hehn, 1995 | 1 mois | 30 % | Hydroxyéthylamidon | 2 mois | Hospitalisation |
| Duquesne <i>et al.</i> , 1996 | 1 mois | 30-33 % | Ringer-lactate, hydroxyéthylamidon | 3 semaines | Hospitalisation |
| Luckie <i>et al.</i> , 1996 | 3 mois | 35 % | Sérum salé | 12 semaines | Externe |
| Chen <i>et al.</i> , 1998 | 3 mois | 35 % | Hydroxyéthylamidon | 6 semaines | Externe |
| Glacet <i>et al.</i> , 2001 | 1 mois | 32-38 % | Hydroxyéthylamidon | 6 semaines | Hospitalisation 2 à 3 jours |

une amélioration significative dans les occlusions veineuses (Wolf *et al.*, 1994). Pour les patients ayant au départ un taux d'hématocrite élevé, la valeur cible de 35 % donne une forte diminution en proportion et risque d'être mal supportée ; il est suggéré de ne pas appliquer une soustraction supérieure à 20 % du taux d'hématocrite initial — soit une cible de 40 % si l'hématocrite initial est de 50 %.

Durée de l'hémodilution

Selon les publications, elle s'étend de dix jours à trois mois, avec une moyenne de six semaines, durée adoptée par la majorité des auteurs. Une hospitalisation est couramment proposée, allant de deux jours à une semaine. Seules les équipes britanniques ont rapporté des séances de soustraction sanguine en externe, sans hospitalisation.

Nouvelles techniques d'hémodilution sans hospitalisation

Érythro-aphérèse

L'érythro-aphérèse est une technique d'hémodilution par la soustraction sélective des érythrocytes. En pratique, le sang du patient est prélevé et relié par un dispositif à usage unique à un moniteur (ou machine). Un volume défini d'érythrocytes est prélevé, compensé par le même volume de substitut plasmatique. Le plasma et les éléments cellulaires du sang sont restitués au patient. La volémie du patient est strictement maintenue. La diminution du nombre d'érythrocytes entraîne une importante diminution de la viscosité sanguine.

Il s'agit d'un geste automatisé et parfaitement reproductible. Selon le volume de globules rouges prélevé, l'érythro-aphérèse dure entre trente et soixante minutes. Cette technique peut être réalisée en hôpital de jour. Par rapport à l'hémodilution par soustraction de sang total, cette technique présente deux avantages majeurs :

- le contrôle précis des volumes soutirés et injectés, assurant une normovolémie parfaite ;

- la bonne tolérance, qui permet d'obtenir l'hématocrite cible en une seule séance.

Comme pour l'hémodilution classique, les effets indésirables sont rares et mineurs : douleur au site de ponction veineuse, fourmillements des extrémités, malaise lipothymique et fatigabilité à l'effort pendant quelques jours.

Deux études prospectives et randomisées sont actuellement en cours pour évaluer les effets de l'érythro-aphérèse dans les OVR (tableau 22-VIII).

Rhéophérèse

Cette technique permet également de diminuer la viscosité sanguine, non pas en diminuant le compartiment cellulaire du sang, mais en éliminant les macromolécules du plasma (lipoprotéines de basse densité, immunoglobulines M, α_2 -macroglobuline, fibrinogène...) par une double filtration. Cette technique requiert également un moniteur et des filtres adaptés pour éliminer les macromolécules de poids moléculaire supérieur à 300 kDa. La fraction cellulaire et le plasma épuré après extraction des macromolécules sont restitués au patient en continu. La rhéophérèse est généralement très bien supportée puisqu'elle ne modifie pas le nombre de globules rouges : elle ne donne pas de fatigabilité ni d'essoufflement, et peut être pratiquée chez les sujets diabétiques.

Dans les occlusions veineuses, son rôle est actuellement évalué par une étude pilote randomisée et contrôlée.

PRINCIPALES INDICATIONS ET CONTRE-INDICATIONS

Indications

Les patients inclus dans les différentes études avaient une occlusion veineuse évoluant entre trois semaines et trois mois maximum.

Tableau 22-VIII

Principales caractéristiques des études en cours sur l'hémodilution par érythro-aphérèse.

| | Étude France-Ouest | Étude Centre-Est-Sud |
|----------------------------------|---|--|
| Type d'étude | Étude multicentrique, randomisée, contrôlée | |
| Groupes étudiés | Hémodilution <i>versus</i> témoins <i>versus</i> Troxérutine <i>versus</i> Hémodilution + troxérutine | Hémodilution + troxérutine <i>versus</i> Troxérutine |
| Type d'hémodilution | Érythro-aphérèse | |
| Substitut plasmatique | Hydroxyéthylamidon (<i>Voluven</i> ou <i>Elohes</i>) | |
| Modalité | Hospitalisation 1 journée | Hôpital de jour |
| Indications | OVCR | |
| Âge | 18 à 85 ans | |
| Durée d'évolution de l'occlusion | Maximum 1 mois | Maximum 3 semaines |
| Acuité visuelle initiale | < 6/10 | Entre 1/10 et 6/10 |
| Durée du traitement | 1 séance unique | 6 semaines |
| Durée du suivi | 1 an | |

Cependant, appliqué précocement, le traitement par hémodilution a plus de chances d'avoir un effet positif, et la majorité des auteurs s'accordent sur le fait qu'il soit proposé dans les trois ou quatre premières semaines suivant l'occlusion. Les occlusions de la veine centrale et les occlusions de branche peuvent bénéficier de ce traitement à partir du moment où elles provoquent une diminution de la vision — les occlusions de branches nasales n'ont donc pas d'indication. Bien que la plupart des séries aient inclus tout type d'occlusion, il est admis par tous que ce traitement ne remplace pas la photocoagulation panrétinienne (PPR) dans les formes ischémiques à risque de néovascularisation. En pratique, les formes ischémiques avec acuité visuelle inférieure à 1/10 sont généralement exclues.

Contre-indications

Les contre-indications de l'hémodilution classique sont assez nombreuses : hypertension artérielle mal contrôlée, insuffisance coronaire, antécédent récent d'infarctus du myocarde, troubles de rythme cardiaque, insuffisance respiratoire, diabète avec ou sans rétinopathie, anémie, drépanocytose, syndrome infectieux, allergie aux substituts plasmatiques, âge avancé, etc.

L'érythro-aphérèse, mieux supportée, peut être réalisée chez des personnes plus âgées, mais un bilan cardiovasculaire préthérapeutique reste nécessaire après soixante ans. La rhéophérèse peut être pratiquée chez les sujets âgés et diabétiques, mais elle n'est pas compatible avec un traitement anticoagulant.

ÉTUDE MULTICENTRIQUE RANDOMISÉE : HÉMODILUTION PAR ÉRYTHRO-APHÉRÈSE VERSUS CONTRÔLE

Résultats préliminaires

La rédaction de ce chapitre pour le Rapport annuel de la Société Française d'Ophtalmologie permet de faire le point intermédiaire de l'étude randomisée multicentrique en cours sur l'efficacité de

l'hémodilution par érythro-aphérèse dans les OVCR. Les résultats des trente premiers patients inclus et suivis pendant un an ont été analysés. Comme précisé dans le tableau 22-VIII, les patients tirés au sort dans le groupe traité ont reçu une première érythro-aphérèse au départ (dans les trois premières semaines au plus tard après le début de l'occlusion), qui a été répétée pendant une durée de six semaines si le taux d'hématocrite dépassait 35 %. L'acuité visuelle initiale devait être comprise entre 1/10 et 6/10 ; les traitements anticoagulants et antiagrégants étaient exclus pour ne pas fausser l'analyse des résultats.

Les patients des groupes traités et témoins étaient semblables en ce qui concerne l'âge, le sexe, les facteurs de risque associés, la durée d'évolution de l'occlusion veineuse et sa sévérité (tableau 22-IX). L'évolution de l'acuité visuelle était plus favorable dans le groupe traité (fig. 22-37), avec une différence statistiquement significative pour l'acuité visuelle à trois mois, six mois et un an ($p = 0,014$, $0,026$ et $0,015$ respectivement). À un an, les patients traités avaient en moyenne un gain de 2,2 lignes alors que les contrôles perdaient 2,9 lignes.

De même, le pourcentage de patients ayant une acuité visuelle supérieure ou égale à 5/10 était plus élevé dans le groupe traité (fig. 22-38), mais le résultat n'était significatif qu'à un mois et trois mois ($p = 0,048$ et $0,005$ respectivement).

Une ischémie rétinienne était présente à la fin du suivi chez 25 % des patients traités par hémodilution et chez 60 % des contrôles, ce qui correspond à une différence significative (tableau 22-X). En ce qui concerne l'évolution de l'œdème maculaire mesuré en OCT, l'épaisseur moyenne à douze mois était de 300 μm dans le groupe traité et de 500 μm dans le groupe contrôle (différence non significative).

Ces premiers résultats confirment le bénéfice du traitement par hémodilution dans les OVR, démontré dans la majorité des études précédentes. Ils semblent également indiquer que l'érythro-aphérèse procure les mêmes avantages que l'hémodilution classique tout en étant plus facile à administrer du fait de la prise en charge en hôpital de jour (à condition, cependant, de disposer d'un centre d'érythro-aphérèse). À ce point de l'étude, la principale critique

Tableau 22-IX
Caractéristiques initiales des patients.

| | Groupe traité par hémodilution par érythro-aphérèse (N = 20) | Groupe Témoin (N = 10) | p |
|------------------------------|---|---------------------------|----|
| Âge | 55 | 66 | NS |
| Genre masculin | 17 (85 %) | 7 (70 %) | NS |
| HTA | 3 | 3 | NS |
| Hyperlipidémie | 7 | 2 | NS |
| Tabagisme | 5 | 2 | NS |
| Hématocrite | 43,7 % | 43,8 % | NS |
| Acuité visuelle initiale | 20/80 | 20/80 | NS |
| Durée de l'OVCR | 9 jours | 6 jours | NS |
| Ischémie notée initialement | 2 | 0 | NS |
| Épaisseur maculaire initiale | 490 µm | 481 µm | NS |

NS, non statistiquement significatif.

Tableau 22-X
Résultats du traitement par hémodilution.

| | Groupe traité par hémodilution par érythro-aphérèse (N = 20) | Groupe Témoin (N = 10) | p |
|--------------------------|---|---------------------------|-------|
| Gain ≥2 lignes à 1 mois | 10 (50 %) | 1 (10 %) | 0,022 |
| Gain ≥2 lignes à 6 mois | 10 (50 %) | 3 (30 %) | 0,336 |
| Gain ≥2 lignes à 12 mois | 13 (65 %) | 3 (30 %) | 0,077 |
| Ischémie présente à 1 an | 5 (25 %) | 6 (60 %) | 0,045 |
| PPR réalisée | 3 (15 %) | 5 (50 %) | 0,056 |
| OMC < 300 µm à 1 an | 13 (65 %) | 4 (40 %) | 0,181 |

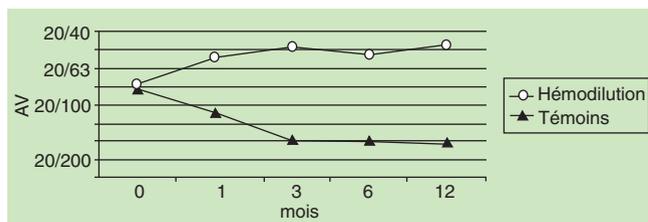


Fig. 22-37 – Évolution de l'acuité visuelle au cours des douze mois de l'étude. (Cf. détails dans le texte.)

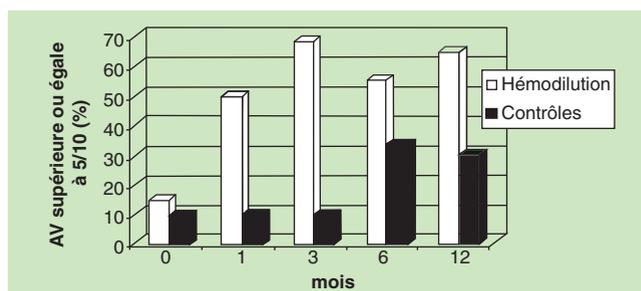


Fig. 22-38 – Pourcentage de patients ayant une acuité de 5/10 ou plus. (Cf. détails dans le texte.)

soulevée serait le faible nombre de patients et le déséquilibre entre l'effectif du groupe traité et celui du groupe contrôle ; ce qui s'estompera probablement lors de l'analyse finale du groupe total qui comprendra soixante patients. Sur le plan statistique, l'étude du groupe total devrait sans doute permettre de mieux mettre en évidence l'apport de l'hémodilution dans cette affection.

À RETENIR

- ✓ En diminuant le compartiment cellulaire du sang, le traitement par hémodilution a pour conséquence une baisse importante de la viscosité sanguine qui permet une accélération immédiate des temps circulatoires dans les vaisseaux rétinien.
- ✓ Des résultats favorables sont observés lorsque le cercle vicieux de la stase est rompu par l'hémodilution et que le traitement concomitant des facteurs favorisants permet d'éviter un nouveau ralentissement circulatoire.
- ✓ De nombreuses études ont montré l'efficacité de ce traitement lorsqu'il est administré tôt dans l'évolution des occlusions veineuses rétinien.
- ✓ De nouvelles études randomisées multicentriques sont en cours pour évaluer les nouvelles techniques d'hémodilution, telles que l'érythro-aphérèse ou la rhéophérèse.

ANTICOAGULATION, THROMBOLYSE

C. J. Pournaras, M. Paques

Le traitement requis pour la plupart des désordres thromboemboliques veineux systémiques majeurs — par exemple, la thrombose veineuse profonde — consiste en l'administration d'anticoagulants ou d'autres agents thérapeutiques thrombolytiques.

L'utilisation d'anticoagulants a été recommandée sur l'observation d'un bon nombre d'anomalies hématologiques lors de l'apparition d'une occlusion de la veine centrale de la rétine (OVCR) ; cependant, une relation de cause à effet entre ces anomalies hématologiques et l'OVCR n'a été établie qu'exceptionnellement par des études contrôlées (cf. chapitre 6).

Dans l'OVCR, l'objectif de cette approche thérapeutique serait de dissoudre les thrombus déjà formés au niveau du site d'une occlusion veineuse rétinienne (OVR) (Green *et al.*, 1981 ; Frangieh *et al.*, 1982 ; Hayreh, 2005), et/ou de prévenir la formation de thrombus dans le secteur veineux rétréci à l'origine des troubles hémodynamiques des OVR.

ANTICOAGULATION SYSTÉMIQUE

Les anticoagulants, utilisés depuis longtemps dans les OVCR (Holmin et Ploman, 1938), n'ont pas démontré leur efficacité. Déjà les premières études font part de complications potentielles, telles que les hémorragies intraoculaires, cérébrales et gastro-intestinales (Duff *et al.*, 1951 ; Vannas et Raitta, 1966, 1968).

Une étude randomisée effectuée chez quarante patients présentant une OVCR d'une durée de sept jours, a évalué l'efficacité de la perfusion de streptokinase (100 000 U par heure dans 100 ml de solution saline) suivie d'une administration intraveineuse d'anticoagulant warfarine pendant les six mois. En une année, la vision s'est dégradée chez cinq patients sur vingt au sein du groupe traité versus douze patients sur vingt du groupe contrôle ($p < 0,03$). Chez trois patients traités, des hémorragies intravitréennes massives ont été responsables de la perte fonctionnelle. Compte tenu de ces complications, les auteurs ont déconseillé l'utilisation de ce traitement pour les cas d'OVCR (Kohner *et al.*, 1974, 1976).

L'adjonction de l'activateur du plasminogène tissulaire recombinant (rt-PA), traitement thrombolytique systémique, à l'héparine

CONCLUSION

L'hémodilution isovolémique est une thérapeutique qui a prouvé son efficacité en phase aiguë des OVR. Ses modalités techniques ont évolué et les protocoles, très variés au départ, semblent converger pour allier simplicité et efficacité.

intraveineuse, a été évaluée afin de limiter les complications de l'anticoagulation systémique. Ce traitement n'était pas dépourvu de complications ; dans une étude prospective non randomisée, effectuée sur quatre-vingt-seize patients présentant une OVCR, un patient a été victime d'une attaque cérébrale fatale et trois patients ont développé des saignements intraoculaires sévères (Elman, 1996). Cependant, dans la mesure où ce traitement peut être appliqué dans la phase initiale de la rétinopathie, la restauration du débit sanguin des capillaires rétinien aboutit à la réduction du nombre de territoires ischémiques et à l'amélioration de l'acuité visuelle d'au moins une ligne pour la majorité des patients (Hattenbach *et al.*, 1998). Dans une étude ultérieure, le même groupe a rapporté une amélioration de l'acuité visuelle dans 44 % des yeux avec une OVCR ischémique (Hattenbach *et al.*, 1999).

Le fait qu'un nombre de patients sous agents antiagrégants plaquettaires et/ou anticoagulant pour le traitement de maladies systémiques, développe une OVCR, met toutefois en doute l'utilité de cette approche thérapeutique (Hayreh *et al.*, 2002b ; Browning et Fraser, 2004 ; Mruthyunjaya *et al.*, 2006).

Cependant, l'efficacité de l'héparine pour la gestion initiale de la rétinopathie liée à une OVCR secondaire à une thrombose veineuse cérébrale a été rapportée (Zaninetti *et al.*, 2005 ; Lee *et al.*, 2006). Dans ces cas, la régression de la rétinopathie hémorragique serait liée à la restauration du drainage de la veine ophtalmique suite à la résolution de la thrombose veineuse cérébrale (fig. 22-39).

THROMBOLYSE SÉLECTIVE

En s'éloignant des structures oculaires proprement dites, il est envisageable d'effectuer un cathétérisme super-sélectif de l'artère ophtalmique (Vallée *et al.*, 2000), permettant l'administration locale d'agents thrombolytiques, dans le but de limiter certaines complications d'ordre systémique.

Une étude rétrospective portant sur vingt-six yeux atteints d'OVCR a évalué cette méthode. La procédure thérapeutique comprenait l'infusion d'urokinase au moyen d'un microcathéter dans l'ostium de l'artère ophtalmique, par une approche standard via l'artère fémorale (fig. 22-40). Aucune complication extraoculaire liée à la méthode n'a été mise en évidence. Les résultats indiquent une amélioration de l'acuité visuelle chez six des vingt-six patients, alors que des hémorragies intravitréennes se sont développées dans deux yeux. Les yeux

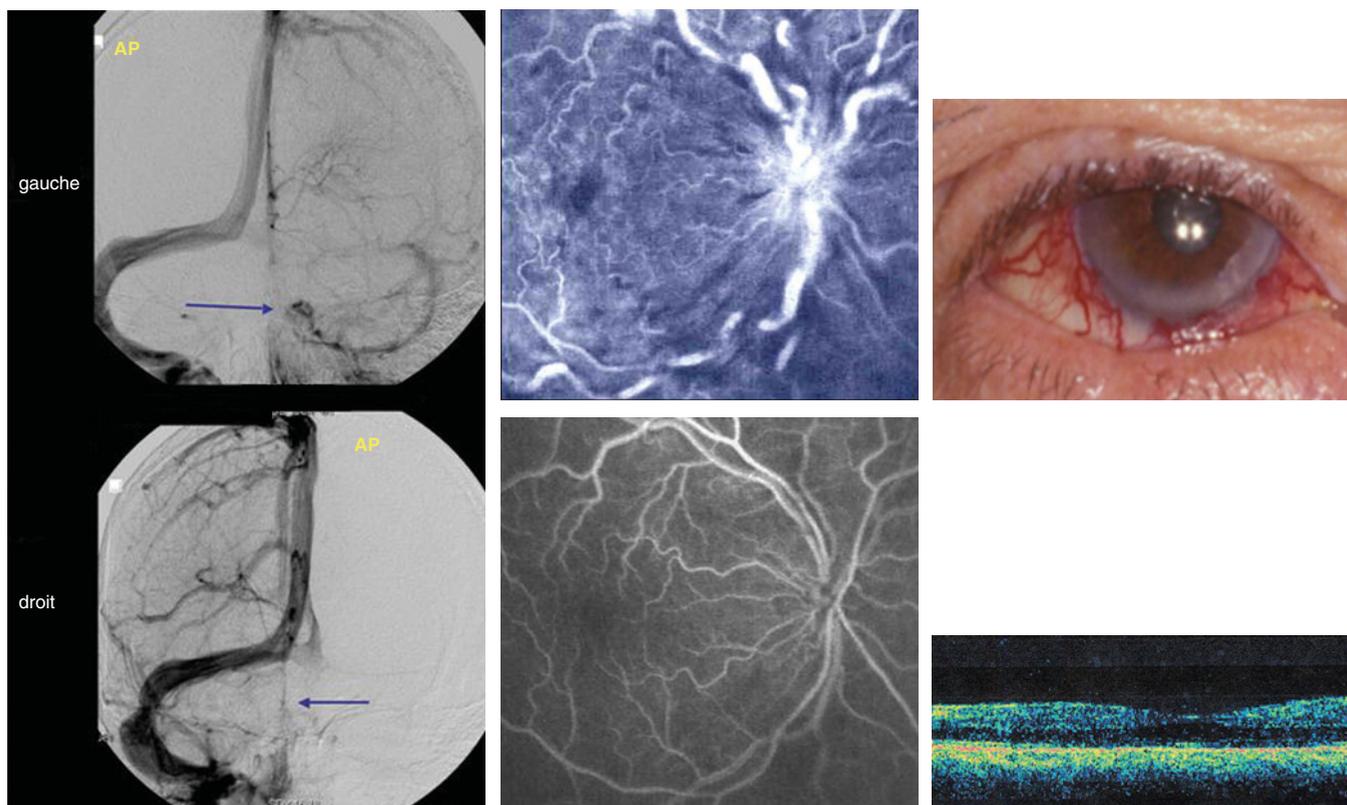


Fig. 22-39 – Anticoagulation en phase initiale d'une OVCR secondaire à une thrombose du sinus caverneux. **a.** Absence de visualisation du sinus caverneux droit. **b.** Aspect caractéristique en angiographie à la fluorescéine d'une OVCR de l'OD. **c.** Congestion du réseau veineux conjonctival. **d.** Après anticoagulation par héparine, on observe la régression des lésions rétinienne et le rétablissement d'un aspect angiographique rétinien normal. **e.** La régression de l'œdème maculaire, à l'OLJ, a suivi une injection de triamcinolone intravitréenne. (D'après Zaninetti et al., Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 2005. Avec l'autorisation de l'éditeur.)

présentant une occlusion combinée de l'artère centrale et de la veine centrale de la rétine (neuf sur vingt-six) associée à une perte récente de la vision semblent avoir le mieux répondu au traitement. Ce dernier a amélioré l'acuité visuelle chez quatre yeux sans toutefois prévenir l'évolution vers l'ischémie dans tous les cas (Paques et al., 2000), ni prévenir la récurrence d'OVCR (Vallée et al., 2000).

Malgré quelques résultats intéressants, un certain nombre de complications, dont des hémorragies intravitréennes (Vallee et al., 2002), ont fait abandonner cette approche thérapeutique.

THROMBOLYSE INTRAVITRÉENNE

Le rt-PA administré en intravitréen est supposé diffuser et entrer dans les vaisseaux rétinien dont la barrière hémato-rétinienne est endommagée suite à l'OVR. Le rt-PA serait ensuite transporté par le flux veineux au site présumé du thrombus — secteur veineux proche de la lame criblée ou d'un croisement artérioveineux rétinien — pour provoquer la lyse de ce dernier.

Des études pilotes ont évalué l'efficacité du traitement fibrinolytique avec le rt-PA délivré par voie intravitréenne. Sur vingt-trois yeux ainsi traités, huit ont eu une amélioration des valeurs visuelles à des niveaux supérieurs ou égaux à 20/40 (Lahey et al., 1999). Une autre étude a rapporté une amélioration de l'acuité visuelle chez quatre yeux parmi les neuf traités par du rt-PA intravitréen (Elman et al., 2001).

D'autre part, l'injection intravitréenne de 75-100 µg de rt-PA associé à l'héparine n'a pas modifié significativement l'évolution de la maladie, ni son résultat visuel final (Glacet-Bernard et al., 2000).

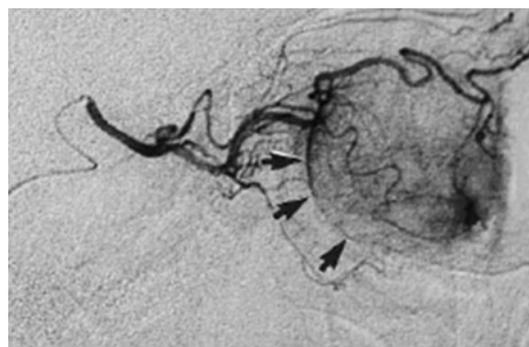


Fig. 22-40 – Artériographie oculaire super-sélective avant la perfusion d'urokinase. On observe le remplissage choroïdien (flèches). (D'après Paques et al., Br J Ophthalmol, 2000. Avec l'autorisation de l'éditeur.)

Cependant, le traitement par rt-PA dans une OVCR d'une durée de moins de trois jours, a permis d'observer une amélioration visuelle chez 55 % des patients (Ghazi et al., 2003). Des résultats favorables ont également été rapportés chez les yeux avec des formes ischémiques d'une occlusion de branche veineuse rétinienne (OBVR) (Murakami et al., 1983). La régression de l'œdème maculaire avec préservation des photorécepteurs constituerait un facteur favorable à la récupération visuelle (Murakami et al., 1983).

La différence d'efficacité observée selon les études pourrait refléter l'état de maturation variable du thrombus au moment de l'intervention : en effet, certaines études expérimentales animales rapportent

que le rt-PA serait plus efficace en cas de thrombus immatures (Loren *et al.*, 1989). Néanmoins, la puissance de la perfusion rétinienne, la forme clinique de l'OVCR et le stade d'évolution dans lequel s'effectue l'intervention, seraient des facteurs importants pouvant avoir un impact sur la récupération de la vision, sans oublier que l'absence de groupe contrôle dans ces études et le nombre restreint de patients limitent la signification de leurs résultats.

Parmi les complications résultant d'une thrombolyse intravitréenne se trouvent des hémorragies dans le vitré et une augmentation de l'œdème maculaire (Lahey *et al.*, 1999 ; Glacet-Bernard *et al.*, 2000). L'absence de repermeabilisation avec maintien d'une pression intraveineuse élevée pourrait expliquer un œdème maculaire accru. L'amélioration la plus significative qui a suivi l'utilisation de rt-PA en intravitréen a été observée dans des cas d'OVCR de type non ischémique (Elman *et al.*, 2001 ; Ghazi *et al.*, 2003).

THROMBOLYSE INTRAVASCULAIRE RÉTINIENNE : CANULATION

La canulation des veines rétiniennes constitue une autre voie intéressante pour l'administration du rt-PA, avec l'avantage essentiel d'une action thrombolytique ciblée au site présumé de thrombose (Weiss, 1998).

La technique actuellement la plus répandue consiste, après vitrectomie à trois voies, à insérer la pointe d'une canule de diamètre inférieur à 100 µm dans une branche veineuse, la canule étant tenue à la main ou maintenue en place à l'aide d'un stabilisateur externe. Les études de l'équipe promotrice de la technique, portant sur plus de cent patients, ne permettent cependant pas malgré des résultats affichés intéressants — 80 % de stabilisation ou d'amélioration visuelle — de se faire une opinion sur l'intérêt de la technique. En effet, la caractérisation clinique des patients est sommaire et aucune analyse quantitative du flux sanguin n'a été effectuée. Enfin, ces études ne sont pas comparatives, et l'effet de la vitrectomie seule pourrait rendre compte d'un

certain nombre d'améliorations (Weiss et Bynoe, 2001). Par la suite, les mêmes auteurs ont rapporté les résultats d'une autre étude qui laisse entendre que la récupération visuelle serait en rapport avec la dextérité des chirurgiens (Bynoe *et al.*, 2005).

Toutefois, selon des résultats récents provenant des yeux présentant une OVCR de type ischémique, d'une durée de moins de cinq mois et avec une acuité visuelle inférieure ou égale à 0,2, les modifications visuelles n'étaient pas corrélées avec une lyse réussie, et l'analyse angiographique pré- et postopératoire n'a pas montré de changements circulatoires significatifs. En outre, bien que ces résultats puissent provenir du mauvais pronostic en général des cas, les nombreuses complications, telles que le glaucome néovasculaire, le décollement de rétine et la cataracte, ont été jugées inacceptables (Feltgen *et al.*, 2007).

Malgré les études rapportant un effet bénéfique de la thérapie thrombolytique pour l'OVCR, il n'existe que très peu de données scientifiques valables en faveur de son efficacité. Le thrombus s'organise en l'espace de quelques jours et les fibroblastes, qui se développent à partir de la paroi des vaisseaux, vont le transformer en tissu conjonctif vasculaire (Cotran *et al.*, 1989). Ce dernier ne peut pas être dissout par des agents thrombolytiques, indépendamment de la voie d'administration utilisée, au moment où, chez la plupart des patients, une OVCR est constatée. De plus, la présence des vaisseaux collatéraux, voies de drainage préférentiel, a pour conséquence que le site d'occlusion ne peut être atteint que par une faible quantité de rt-PA (Hayreh, 2002a).

Cependant, si le rt-PA était injecté rapidement dès l'apparition de l'occlusion veineuse, les vaisseaux collatéraux ne seraient pas encore développés et le rt-PA pourrait donc atteindre le site désiré. Ceci est effectivement le cas en expérimentation animale où la reperfusion des veines thrombosées ou oblitérées par photocoagulation est réalisée. La perfusion de rt-PA effectuée quelques heures après l'occlusion chez le mini-porc (fig. 22-41) et après une semaine chez le chien (Tameesh *et al.*, 2004) s'avère efficace pour la repermeabilisation veineuse.

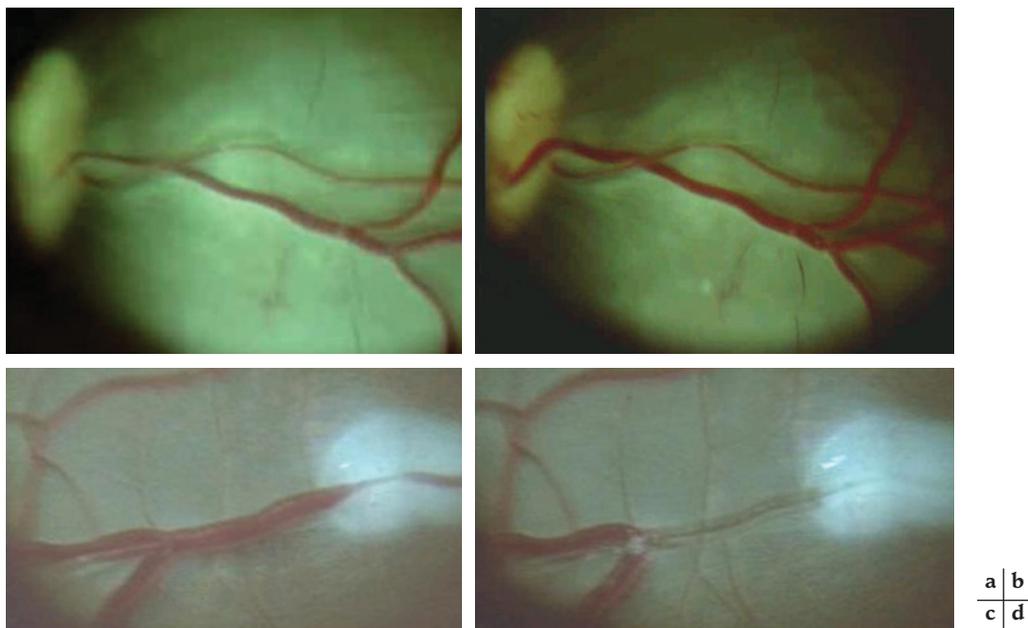


Fig. 22-41 – **Thrombolyse par rt-PA.** **a.** Thrombose veineuse rétinienne expérimentale secondaire à une infection juxta-veineuse de thrombine, chez le mini-porc. **b.** La veine thrombosée est repermeabilisée suite à une thrombolyse intraveineuse rétinienne au rt-PA. **c.** Occlusion veineuse expérimentale par photocoagulation chez le mini-porc. **d.** Aspect caractéristique du secteur veineux perfusé par la solution contenant du rt-PA.

Il n'existe pas d'étude randomisée contrôlée ayant évalué l'efficacité des diverses possibilités d'application des traitements thrombolytiques. Des effets secondaires ont été rapportés. Des études incluant un plus grand nombre de patients avec des groupes contrôle et qui compareront cette procédure avec la vitrectomie et avec les traitements standards sont nécessaires avant que la procédure en question ne soit établie dans la

pratique clinique. En outre, des études ultérieures sont nécessaires afin de définir le meilleur moment pour effectuer ces interventions.

Malgré ces incertitudes, les nouvelles approches thérapeutiques chirurgicales intravitréennes offrent un spectre d'options thérapeutiques potentiellement bénéfiques pour un grand nombre de patients avec une OVCR.

À RETENIR

- ✓ Le fondement de l'utilisation des anticoagulants et des fibrinolytiques dans les occlusions veineuses est de dissoudre les thrombus déjà formés ou de prévenir leur formation.
- ✓ L'anticoagulation et la fibrinolyse systémiques (streptokinase, warfarine, rt-PA) n'ont pas démontré leur efficacité. La thrombolyse sélective de l'artère ophthalmique a été abandonnée en raison de complications qui lui sont associées. La thrombolyse intravitréenne a démontré un effet favorable pour les occlusions de la veine centrale de la rétine non ischémiques mais, globalement, ses résultats sont contradictoires. Il n'y a pas actuellement assez de données permettant d'évaluer l'intérêt éventuel de la thrombolyse intravasculaire rétinienne.
- ✓ L'anticoagulation n'est pas indiquée pour le traitement des occlusions veineuses et il n'existe que très peu de preuves scientifiques en faveur de l'efficacité de la thrombolyse pour qu'elle soit établie en pratique clinique.

CORTICOSTÉROÏDES ET ANTI-VEGF

C. J. Pournaras, J.-A.C. Pournaras

CORTICOSTÉROÏDES

Les corticostéroïdes administrés par voie systémique sont efficaces dans de nombreuses pathologies non inflammatoires, comme l'œdème cérébral d'origine traumatique ou ischémique. La corticothérapie par injection para- ou rétrobulbaire a été utilisée de longue date contre les œdèmes maculaires d'origine inflammatoire, puis pour le traitement des œdèmes maculaires post-occlusion veineuse rétinienne (OVR). La corticothérapie intraoculaire est ensuite devenue un traitement couramment employé au cours des œdèmes maculaires de causes diverses.

Les corticostéroïdes réduisent la perméabilité des capillaires rétiens en augmentant l'activité et/ou la densité des jonctions serrées au niveau de l'endothélium capillaire rétinien (Antonetti et al., 1999) ; ils inhibent l'expression du gène codant le facteur de croissance vasculaire endothélial (VEGF) et diminuent l'induction du VEGF par le facteur de croissance d'origine plaquettaire (PDGF) (Nauck et al., 1998).

Outre leurs effets anti-angiogéniques et anti-œdémateux par inhibition du VEGF (Edelman et al., 2005), ils affectent la composante inflammatoire d'une OVCR (Noma et al., 2005, 2006). Cet effet est dû à l'inhibition du métabolisme de l'acide arachidonique (Kragballe, 1989) par la suppression de la molécule d'adhésion intercellulaire 1 (ICAM-1) permettant l'adhésion des leucocytes aux parois vasculaires (Tamura et al., 2005). De plus, le décours temporel de leurs effets, tels qu'une vasoconstriction directe (Paques et al., 2005b), indique l'existence de mécanismes multiples, dont certains immédiats, non liés à une modification de l'expression de gènes (Miyamoto et al., 2006).

Occlusion de la veine centrale de la rétine

Corticostéroïdes systémiques

Les possibilités d'application de la corticothérapie systémique pour des yeux atteints d'occlusion de la veine centrale de la rétine (OVCR)

non ischémique et présentant un œdème maculaire sont discutées par Hayreh (Hayreh, 2003).

Le traitement par corticothérapie est proposé aux patients qui présentent une OVCR non ischémique, un œdème maculaire et une acuité visuelle inférieure à 20/40.

La corticothérapie n'apporte aucun bénéfice pour l'OVCR de type ischémique malgré la présence d'un œdème maculaire, et la fréquence du développement d'une hypertension oculaire reste faible. Ces observations sont à considérer comme une expérience personnelle en attendant la publication d'une étude adéquate sur le sujet (Hayreh, 2003).

Corticostéroïdes parabolaires

Peu d'études démontrent l'effet des stéroïdes administrés par voie rétrobulbaire pour le traitement de l'OVCR. Néanmoins, une série de cas indique un effet bénéfique, mais transitoire (Bumbacher et Roth, 1985).

Plus récemment, l'efficacité de l'injection rétrobulbaire de 40 mg de triamcinolone acétonide a été évaluée dans une étude prospective incluant dix-huit yeux présentant un œdème maculaire secondaire à une OVCR récente (moins de quatre semaines) (Lin et al., 2007). Après une injection tous les quinze jours à trois reprises et un suivi pendant neuf mois, les résultats ont démontré l'effet significatif de la triamcinolone acétonide sur l'épaisseur rétinienne et l'acuité visuelle. Dans les cas d'une OVCR récente et de forme non ischémique, la régression rapide de l'œdème rétinien, en évitant une souffrance des photorécepteurs, permet une meilleure récupération visuelle.

L'élévation de la pression intraoculaire liée aux stéroïdes demeure une complication redoutée. Par ailleurs, la perforation du globe oculaire, l'hémorragie rétrobulbaire, le ptosis, la cellulite orbitaire, l'occlusion vasculaire rétinienne et choroïdienne et la formation de cataracte ont été également rapportés (Moshfeghi et al., 2002 ; Bakri et Kaiser, 2005). L'avantage de ce type d'injection permettrait d'éviter les risques d'une injection intravitréenne, comme l'endophtalmie ou le décollement de rétine.

Corticostéroïdes intravitréens

L'injection intravitréenne de triamcinolone acétonide (IVTA) a été proposée pour traiter l'œdème maculaire consécutif à diverses microangiopathies rétinienne, dont l'OVCR.

Des petites séries initiales, non randomisées (Park *et al.*, 2003 ; Bashshur *et al.*, 2004 ; Ip *et al.*, 2004 ; Cekic *et al.*, 2005b ; Jonas *et al.*, 2005b ; Krepler *et al.*, 2005b ; Tewari *et al.*, 2005 ; Williamson *et al.* et O'Donnell, 2005 ; Gelston *et al.*, 2006 ; Goff *et al.*, 2006 ; Gregori *et al.*, 2006 ; Ramezani *et al.*, 2006) ont rapporté, suite à une IVTA, une amélioration de l'acuité visuelle et une réduction transitoire de l'œdème maculaire (tableau 22-XI).

L'IVTA permet l'application locale de plus grandes concentrations du médicament, avec de moindres effets systémiques secondaires. Alors que Jonas proposait l'injection de 25 mg de triamcinolone acétonide séparée d'agents conservateurs, la majorité des études publiées ces dernières années utilisent l'injection de

4 mg d'une préparation enregistrée pour une administration autre qu'intraoculaire.

L'effet serait également lié au type d'OVCR présenté par les patients : ischémique versus non ischémique. Une étude rétrospective rapporte des résultats significatifs en termes d'amélioration d'acuité visuelle dans les formes non ischémiques (Ip *et al.*, 2004).

Les effets transitoires de l'IVTA nécessitent souvent des injections additionnelles (Krepler *et al.*, 2005b ; Williamson *et al.* et O'Donnell, 2005).

Une seule étude randomisée a évalué l'effet d'une IVTA chez vingt-sept yeux avec une OVCR récente (durée inférieure à deux mois). Le groupe traité (treize yeux) a reçu une IVTA de 4 mg et le

Tableau 22-XI

Occlusion de la veine centrale de la rétine et injection intravitréenne de triamcinolone.

| Auteurs | Type d'étude | Nombre d'yeux | Dose (mg) | Nombre d'injections | Suivi | Synthèse des résultats |
|---------------------------------|------------------------|--------------------|-----------|---|---|---|
| Park <i>et al.</i> , 2003 | Rétrospectif | 10 | 4 | 1 | 4,8 mois | Gain d'AV, souvent associé à une diminution de l'EM |
| Bashshur <i>et al.</i> , 2004 | Prospectif, contrôlé | 20 non ischémiques | 4 | 1 | 10-12 mois | Gain d'AV et diminution de l'EM |
| Ip <i>et al.</i> , 2004 | Rétrospectif | 13 | 4 | 1 | 6 mois | Gain d'AV et diminution de l'EM transitoires : nécessité d'un retraitement Meilleure réponse probable de la forme non ischémique |
| Cekic <i>et al.</i> , 2005b | Rétrospectif | 21 CRVO 3 OVRH | 4 | 1 (n = 14) 2 (n = 6) 3 (n = 3) 1 (n = 4) | 10 mois | Gain d'AV et diminution de l'EM Moins bon résultat si type ischémique ou diabète associé |
| Jonas <i>et al.</i> , 2005b | Prospectif, contrôlé | 13 | 20 | 1 | 10,1 mois | Gain d'AV transitoire associé à une élévation de la PIO |
| Krepler <i>et al.</i> , 2005b | Prospectif | 13 non ischémiques | 4 | 1 (n = 11) 2 (n = 2) | 9 mois | Gain d'AV et diminution de l'EM transitoires jusqu'à 6 mois |
| Tewari <i>et al.</i> , 2005 | Prospectif | 13 | 4 | 1 | 22 semaines | Gain d'AV et diminution de l'EM à court terme |
| Williamson <i>et al.</i> , 2005 | Prospectif | 18 non ischémiques | 2 | 1,8 | 12 mois | Gain d'AV et diminution de l'EM à 6 mois et non retrouvés à 1 an |
| Gelston <i>et al.</i> , 2006 | Rétrospectif, contrôlé | 9 | 4 | 1 | 6 mois | Gain d'AV non significatif Augmentation significative de la PIO au deuxième mois |
| Goff <i>et al.</i> , 2006 | Rétrospectif | 29 | 4 ou 2 | 1 (n = 24) Multiple (n = 5) | 11,6 mois | Gain d'AV transitoire Injection unique insuffisante Risque de glaucome significatif |
| Gregori <i>et al.</i> , 2006 | Rétrospectif | 40 | 4 | 1 (n = 17) 2 (n = 12) 3 (n = 5) | 1 mois (n = 37) 3 mois (n = 33) 6 mois (n = 28) 12 mois (n = 17) | Gain d'AV transitoire Diminution de l'EM transitoire Stabilité de l'AV à 1 an malgré des injections répétées |
| Ramezani <i>et al.</i> , 2006 | Prospectif, randomisé | 13 n = 27 | 4 | 1 | 4 mois | Diminution de l'EM et gain d'AV plus marqué aux mois 1 et 2 |

AV, acuité visuelle ; EM, épaisseur maculaire mesurée par l'OCT ; n, nombre d'yeux atteints d'une occlusion veineuse ; OVRH, occlusion veineuse rétinienne hémicentrale ; PIO, pression intraoculaire.

groupe contrôle (quatorze yeux) une injection sous-conjonctivale de solution isotonique (Ramezani *et al.*, 2006). Alors que l'œdème maculaire a diminué pendant les deux premiers mois pour les deux groupes, la régression est statistiquement plus importante pour le groupe traité par une IVTA.

Ces avantages transitoires doivent être pondérés par rapport au spectre d'effets secondaires potentiels : endophtalmie stérile et infectieuse, hémorragie au niveau du vitré, décollement de rétine, développement de cataracte et, surtout, une pression intraoculaire augmentée nécessitant quelques fois une intervention chirurgicale (Kaushik *et al.*, 2004 ; Jonas *et al.*, 2005c ; Williamson et O'Donnell, 2005).

Après une IVTA d'environ 25 mg de triamcinolone acétonide, le médicament peut être détecté dans l'humeur aqueuse sur une durée s'étendant jusqu'à six mois (Jonas, 2002). Ce constat pourrait expliquer la grande incidence de l'élévation de la pression intraoculaire ainsi que de la régression de la néovascularisation de l'iris (Jonas *et al.*, 2001).

Un autre point positif de l'IVTA dans les yeux présentant une OVCR ischémique pourrait être un effet anti-angiogénique, direct ou indirect, susceptible de diminuer le risque d'une néovascularisation (Folkman et Ingber, 1987 ; Wilson *et al.*, 1992 ; Danis *et al.*, 1996 ; Penfold *et al.*, 2000, 2001, 2002 ; Ciulla *et al.*, 2001, 2003 ; Penn *et al.*, 2001 ; Carroll *et al.*, 2002 ; Wang *et al.*, 2002 ; Gao *et al.*, 2004). Néanmoins, cet effet escompté sur la régression des néovaisseaux n'a pas été confirmé (Ramezani *et al.*, 2006). Par ailleurs, il semble que l'IVTA n'affecte pas la formation de vaisseaux collatéraux (Williamson et O'Donnell, 2005).

Concernant ces études, le nombre restreint de cas, la durée limitée du suivi et l'absence de groupe contrôle empêchent d'effectuer une analyse statistique significative des facteurs de risque et des avantages de ce traitement. De plus, les doses utilisées et la fréquence des injections, pour limiter le développement d'une cataracte ou d'un glaucome, ne sont pas clairement définies.

Néanmoins, il faut rappeler que ce type de traitement permet de réduire l'œdème maculaire et d'améliorer l'acuité visuelle à condition de maintenir une dose thérapeutique adéquate jusqu'à résolution de la rétinopathie. Il n'en traite pas la cause et l'amélioration de l'œdème maculaire n'est pas forcément associée à une amélioration de l'acuité visuelle dans tous les cas (Hayreh, 2006).

Occlusion de branche veineuse rétinienne

Corticostéroïdes intravitréens

L'IVTA a également été testée dans le cadre d'occlusions de branche veineuse rétinienne (OBVR) (Cekic *et al.*, 2005a ; Jonas *et al.*, 2005a ; Karacorlu *et al.*, 2005 ; Krepler *et al.*, 2005a ; Lee et Shah, 2005 ; Ozkiris *et al.*, 2005 ; Tewari *et al.*, 2005 ; Yepremyan *et al.*, 2005 ; Chen *et al.*, 2006 ; Ozkiris *et al.*, 2006) (tableau 22-XII).

Une étude clinique prospective, comparative, non randomisée, a été menée sur dix patients atteints d'une OBVR (deux yeux avec une atteinte de type ischémique ; huit yeux avec le type non ischémique), à qui une injection de 20-25 mg de triamcinolone acétonide a été administrée. Ces dix patients ont été comparés à un groupe contrôle de dix-huit patients n'ayant pas reçu d'IVTA. Les patients du groupe traité ont montré une amélioration significative de l'acuité visuelle, surtout le premier et le deuxième mois après l'injection (Jonas *et al.*, 2005a).

L'effet transitoire constaté au cours du premier mois après l'injection a été confirmé par une autre étude prospective (Krepler *et al.*, 2005c). D'une manière générale, les études actuelles s'accordent sur un effet rapide mais transitoire de ce traitement. Au cours du suivi, une injection supplémentaire en raison d'un œdème

maculaire récurrent a un effet bénéfique sur l'acuité visuelle (Yepremyan *et al.*, 2005).

L'IVTA pouvait être bénéfique sur l'œdème maculaire chronique dans les cas d'OBVR n'ayant pas répondu à un traitement par photocoagulation laser (Ozkiris *et al.*, 2006). Au cours du suivi d'une durée moyenne de 6,2 mois, la meilleure valeur logMAR corrigée d'acuité visuelle s'améliorait de manière significative, de $1,01 \pm 0,16$ initialement à $0,55 \pm 0,22$ un mois après l'injection, atteignant $0,56 \pm 0,22$ trois mois après l'injection et $0,62 \pm 0,22$ à la fin du suivi ($p < 0,001$).

La régression rapide de l'œdème maculaire suite à l'IVTA facilite l'application supplémentaire de la photocoagulation dans la région périfovéolaire et pourrait influencer le résultat final (fig. 22-42).

Compte tenu de leur caractère non randomisé, toutes les études effectuées à ce jour n'apportent que des indications relatives sur ce type de traitement.

Corticostéroïdes intravitréens versus rétrobulbaires

Une étude randomisée sur soixante patients présentant un œdème maculaire secondaire à une OBVR a évalué l'efficacité de 4 mg d'IVTA en comparaison avec des injections rétrobulbaires de 40 mg de triamcinolone acétonide, répétées trois fois (Hayashi et Hayashi, 2005). La première injection a été réalisée environ une semaine après le traitement focal par photocoagulation laser. Les deux alternatives thérapeutiques entraînent une diminution de l'œdème maculaire, la régression de l'œdème maculaire et l'amélioration de l'acuité visuelle étant plus significatives après l'injection intravitréenne. L'incidence de l'augmentation de la pression intraoculaire était plus importante après injection intravitréenne. Cependant, à trois mois de suivi, 46,2 % des patients ont reçu une seconde injection. Le traitement supplémentaire était plus fréquent pour les yeux traités par voie rétrobulbaire.

Perspectives

Des controverses persistent au sujet de l'efficacité à long terme, du dosage optimal, des effets secondaires éventuels, du moment opportun pour démarrer le traitement et des conditions nécessaires pour ce traitement. L'étude SCORE (*Standard Care versus Corticosteroid for Retinal Vein Occlusion*)¹, une étude de phase III, multicentrique randomisée incluant mille deux cent soixante participants présentant un œdème maculaire associé à une OVCR et une OBVR, évalue les effets de l'IVTA 4 mg versus 1 mg versus traitement standard. Cette étude nous fournira des éléments pertinents pour répondre à la plupart de ces questions (Scott et Ip, 2005).

Comme possibilité alternative, des implants biodégradables intravitréens pourraient permettre l'administration de stéroïdes de façon plus prolongée et avec une action thérapeutique durable. Une étude multicentrique de phase II a évalué l'efficacité et la sûreté de l'implantation sur trois cent quinze yeux de la dexaméthasone DDS (implant Posurdex 350 µg versus 700 µg versus observation ; Allergan Inc., Irvine, CA) pour le traitement de l'œdème maculaire persistant secondaire à la rétinopathie diabétique, à une OVCR, à la chirurgie de la cataracte, et de l'œdème maculaire cystoïde d'origine uvéitique (Kuppermann *et al.*, 2007). Les résultats ont démontré que l'implant de 700 µg menait à une augmentation significative du pourcentage de patients présentant une amélioration de l'acuité visuelle d'au moins dix lettres à trois mois. À six mois, l'implant était bien toléré sans risque supplémentaire d'élévation de la pression intraoculaire ou de cataracte dans le groupe

1. <http://www.ClinicalTrials.gov/ct/gui/show/NCT00105027>.

Tableau 22-XII

Occlusion de branche veineuse rétinienne et injection intravitréenne de triamcinolone.

| Auteurs | Type d'étude | Nombre d'yeux | Dose (mg) | Nombre d'injections | Suivi | Synthèse des résultats |
|--------------------------------|--------------------------|--|-----------|--|---|---|
| Cekik <i>et al.</i> , 2005a | Rétrospectif | 13 | 4 | 1 (n = 6) 2 (n = 1) 3 (n = 4) 4 (n = 2) | 13 mois | Diminution de l'EM avec gain d'AV dans plusieurs cas Augmentation de la PIO, contrôlée grâce à un traitement hypotenseur |
| Jonas <i>et al.</i> , 2005a | Prospectif Contrôlé | 10 | 20-25 | 1 | 8,7 mois | Gain temporaire d'AV dans le groupe traité |
| Karacorlu <i>et al.</i> , 2005 | Prospectif | 8 | 4 | 1 (n = 5) 2 (n = 3) | 7,5 mois | Résolution rapide du décollement séreux rétinien avec gain d'AV |
| Krepler <i>et al.</i> , 2005a | Prospectif | 9 | 4 | 1 | 6 mois | Gain d'AV transitoire (jusqu'à 1 mois) Absence de diminution de l'EM |
| Lee <i>et al.</i> , 2005 | Rétrospectif | 6 | 4 | 1 (n = 3) 2 (n = 3) | 149,5 jours | Gain d'AV et diminution de l'EM |
| Ozkiris <i>et al.</i> , 2005 | Rétrospectif Contrôlé | 15 | 4 | 1 | 6,3 mois | Gain d'AV par rapport au traitement laser associé à une diminution de l'EM Augmentation de la PIO contrôlée grâce à un traitement hypotenseur |
| Tewari <i>et al.</i> , 2005 | Prospectif | 10 | 4 | 1 | 22 semaines | Gain d'AV et diminution de l'EM à court terme |
| Yepremyan <i>et al.</i> , 2005 | Rétrospectif | 12 | 40 | 1 (n = 7) 2 (n = 4) 3 (n = 1) | 15,3 mois | Gain d'AV et diminution de l'EM Taux de récurrence élevé en cas de monothérapie |
| Chen <i>et al.</i> , 2006 | Prospectif | 18 ischémiques | 4 | 1 | 9 mois (n = 18) 12 mois (n = 12) | Diminution de l'EM, souvent associée à un gain d'AV temporaire Augmentation de la PIO Développement d'une cataracte sous-capsulaire postérieure |
| Ozkiris <i>et al.</i> , 2006 | Prospectif | 19, réfractaires au traitement laser | 8 | 1 | 6,2 mois | Gain d'AV et diminution de l'EM |

AV, acuité visuelle ; EM, épaisseur maculaire mesurée par l'OCT ; n, nombre d'yeux ; PIO, pression intraoculaire.

traité. Une étude de phase III chez les patients avec un œdème maculaire consécutif à une OVCR est actuellement en cours.

Des études expérimentales ont confirmé que 700 µg de *Posurdex* réduisaient l'inflammation du segment antérieur induite par le VEGF, la vasculopathie rétinienne et la neuropathie chez les singes (Spada *et al.*, 2005).

TRAITEMENTS ANTI-ANGIOGÉNIQUES

Bien que les résultats à court terme de l'IVTA dans le traitement de l'œdème maculaire associé à une OVCR se montrent prometteurs, l'œdème maculaire représente une complication pour laquelle les traitements demeurent à l'heure actuelle peu satisfaisants.

Dans le contexte d'une OVCR, l'œdème maculaire est lié à la rupture de la barrière hémato-rétinienne et l'apparition d'un œdème extracellulaire. De nombreuses études ont démontré l'implication du VEGF dans les mécanismes de modulation de la perméabilité vasculaire (Aiello *et al.*, 1994 ; Boyd *et al.*, 2002).

Le VEGF possède plusieurs fonctions (cf. chapitres 8 et 9). Il s'agit d'un puissant mitogène des cellules endothéliales (Leung *et al.*, 1989), d'un agent chimiotactique des précurseurs cellulaires de l'endothélium dérivé de la moelle (Csaky *et al.*, 2004), d'un inhibiteur de l'apoptose des cellules endothéliales vasculaires (Alon *et al.*, 1995), d'un facteur promoteur de l'extravasation par sécrétion des métalloprotéinases de la matrice extracellulaire et diminution des inhibiteurs (Lamoreaux *et al.*, 1998), et d'un facteur pro-inflammatoire favorisant la migration des leucocytes par augmentation de l'expression d'ICAM-1 (Miyamoto *et al.*, 2000 ; Ishida *et al.*, 2003). Il agit également comme un facteur augmentant la perméabilité microvasculaire, les fenestrations endothéliales et altère la conformation des jonctions serrées des cellules endothéliales vasculaires rétinienne (Roberts et Palade, 1995, 1997 ; Antonetti *et al.*, 1999).

Le VEGF est élevé dans la cavité vitréenne et l'humeur aqueuse des patients qui présentent des microangiopathies ischémiques rétinienne, comme l'OVCR (Aiello *et al.*, 1994 ; Pe'er *et al.*, 1998 ; Boyd *et al.*, 2002).

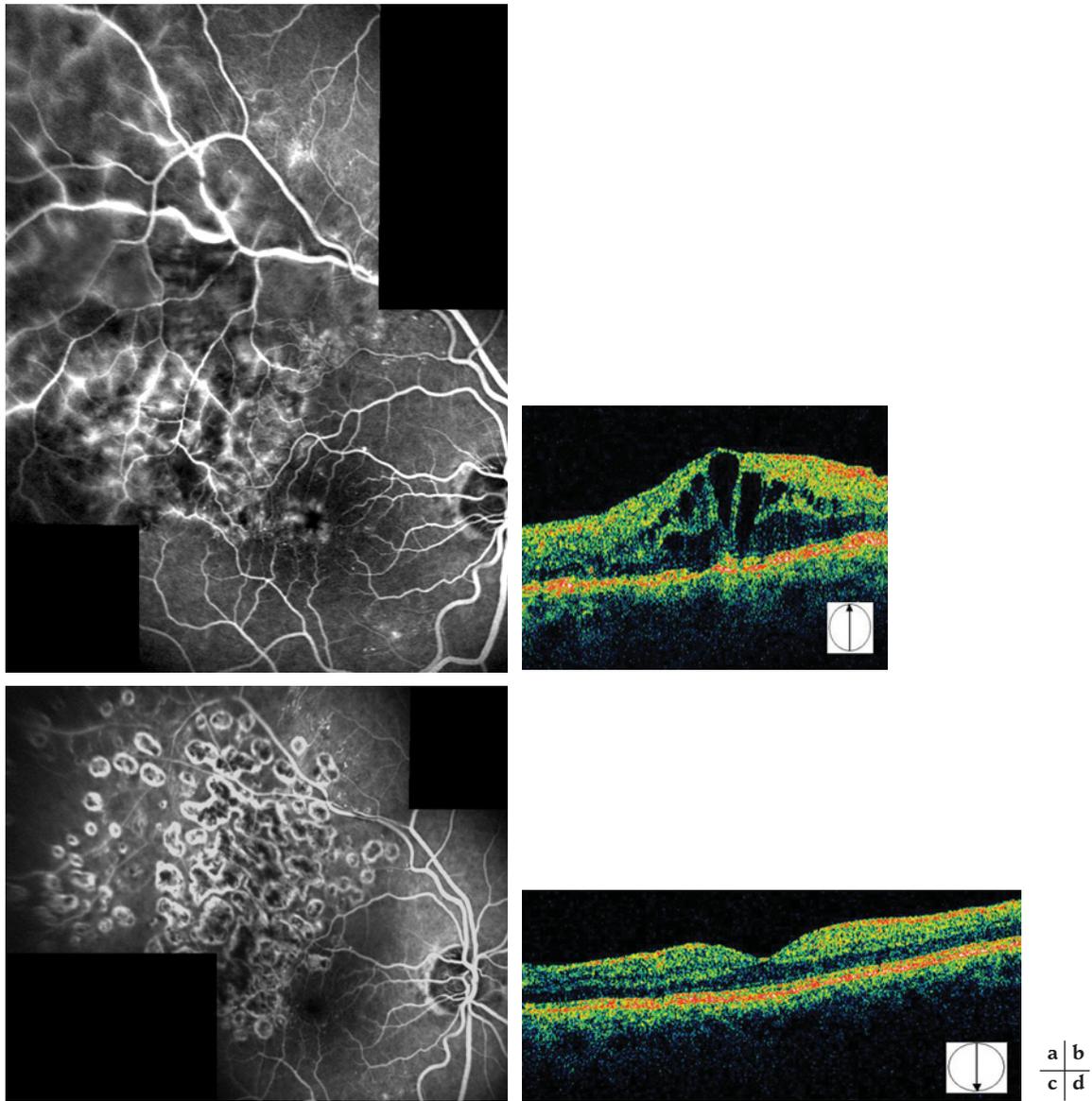


Fig. 22-42 – **Injection intravitréenne de triamcinolone.** Patient hypertendu de 49 ans présentant une OBVR de type œdémateux. Anamnèse d'ischémie coronarienne depuis l'âge de 41 ans. Acuité visuelle à 0.3 Snellen. **a.** Rupture de la barrière hémato-rétinienne diffuse dans le territoire de l'OBVR temporale supérieure, visible à l'angiographie à la fluorescéine. **b.** Œdème maculaire cystoïde. **c.** et **d.** Cinq mois après une injection intravitréenne de triamcinolone suivie d'un complément de laser maculaire. Régression de l'œdème maculaire à l'angiographie (c) et à l'OCT (d). Rétablissement de l'acuité visuelle à 1.0 Snellen.

De ce fait, l'importance des substances capables de neutraliser les facteurs angiogéniques semble évidente dans le traitement des microangiopathies ischémiques.

Le pegaptanib est un oligonucléotide qui bloque uniquement l'isoforme 165 du VEGF (Ng et al., 2006). Ce médicament administré par injection intravitréenne réalisée toutes les six semaines a démontré son efficacité dans deux études prospectives randomisées pour le traitement de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) de type exsudatif (Gragoudas et al., 2004) et de l'œdème maculaire dans la rétinopathie diabétique (Cunningham et al., 2005).

Le ranibizumab est un fragment d'anticorps monoclonal recombinant humanisé (Fab) dirigé contre toutes les isoformes du VEGF. Injecté toutes les quatre semaines par voie intravitréenne, son efficacité a été démontrée dans le traitement de la DMLA de type exsudatif dans le cadre d'une étude clinique de phase III (Rosenfeld et al., 2006).

Le bevacizumab est un anticorps monoclonal humanisé recombinant (IgG1/kappa) qui se lie sélectivement à toutes les isoformes du VEGF et inhibe leur activité biologique. Ce traitement effectué par voie intraveineuse a été initialement développé pour le traitement des cancers colorectaux. Depuis 2001, cet agent thérapeutique est associé à la chimiothérapie comme traitement de première ligne pour le cancer colorectal métastatique (Ferrara et al., 2004). L'emploi du bevacizumab est actuellement à l'étude dans de nombreuses affections ophtalmologiques dans le cadre de protocoles d'études d'utilisation « off-label ».

Bevacizumab

À ce jour, aucun traitement anti-angiogénique n'a démontré son efficacité dans le cadre d'études randomisées et contrôlées pour le traitement des complications de l'OVCR, sauf pour le pegaptanib sodium. Les premiers travaux se limitent à des cas rapportés voire

des études pilotes rétrospectives ou prospectives avec des résultats encourageants, en termes d'amélioration de l'acuité visuelle et diminution de l'épaisseur rétinienne, qui demandent à être confirmés (fig. 22-43). Ces premières études publiées concernent l'évaluation du bevacizumab (Rosenfeld *et al.*, 2005 ; Iturralde *et al.*, 2006 ; Jaisle *et al.*, 2006 ; Spandau *et al.*, 2006, 2007 ; Byeon *et al.*, 2007 ; Costa *et al.*, 2007 ; Ferrara *et al.*, 2007 ; Matsumoto *et al.*, 2007 ; Pai *et al.*, 2007 ; Rabena *et al.*, 2007 ; Schaal *et al.*, 2007 ; Shetty *et al.*, 2007 ; Stahl *et al.*, 2007 ; Pournaras *et al.*, 2008) (tableau 22-XIII).

Initialement, un cas rapporté a révélé l'effet encourageant d'une injection de bevacizumab (1,0 mg) sur l'œdème maculaire secondaire à une OVCR (Rosenfeld *et al.*, 2005). Ce traitement a démontré une amélioration de l'acuité visuelle (de 20/200 à 20/50) parallèlement à une résolution de l'œdème maculaire mesurée par tomographie en cohérence optique (OCT) dès la première semaine. Ces effets étaient maintenus pendant une période d'au moins quatre semaines.

Une étude incluant trente-six patients (trente-neuf yeux) a évalué rétrospectivement l'effet de l'injection intravitréenne de bevacizumab (1,25 mg) sur l'œdème maculaire secondaire à une OVR (quatorze patients) et au diabète (vingt-cinq patients) (Byeon *et al.*, 2007). L'injection de bevacizumab permettait d'améliorer l'acuité visuelle et l'épaisseur rétinienne de tous les patients atteints d'une OVR à chaque visite mensuelle sur les six mois de suivi, par opposition aux patients diabétiques dont l'amélioration n'était pas significative à la fin du suivi. Les altérations microvasculaires liées aux OVR présentent donc des caractéristiques favorables à une meilleure réponse au traitement que le diabète.

De plus, une occlusion veineuse d'évolution récente ou chronique semble répondre au traitement de bevacizumab (Pournaras *et*

al., 2008), même si cette tendance doit être confirmée par les résultats de cette étude prospective.

L'injection unique de bevacizumab ne semble pas suffisante afin de garantir un effet à long terme ; un schéma de traitement doit encore être déterminé. L'effet d'une injection intravitréenne sur l'épaisseur rétinienne démontre une diminution significative de 64 % à un mois et de seulement 28 % au troisième mois (Jaisle *et al.*, 2006).

Cet effet transitoire a été confirmé dans une série de cas interventionnelle prospective, où la diminution de l'acuité visuelle, entre trois et six semaines après l'injection, était précédée par une augmentation de l'épaisseur rétinienne centrale. Ainsi, une évaluation régulière par OCT pendant cette même période semble utile afin d'évaluer le moment opportun pour un second traitement (Stahl *et al.*, 2007).

Des observations similaires, au moyen des données OCT couplées aux résultats de l'angiographie à la fluorescéine, montrent la récurrence de l'œdème maculaire (Costa *et al.*, 2007).

Ces constatations indiquent une limitation importante de l'effet du bevacizumab dans le cadre de maladies à évolution chronique comme l'occlusion veineuse. Ce type de réponse favoriserait donc la répétition des injections afin de prévenir un éventuel effet de rebond (Matsumoto *et al.*, 2007).

D'une manière générale, les auteurs s'accordent sur la sûreté de l'injection intravitréenne de bevacizumab (Byeon *et al.*, 2007 ; Pai *et al.*, 2007 ; Rabena *et al.*, 2007 ; Schaal *et al.*, 2007). Ce traitement ne favorise pas à court terme une élévation de l'incidence d'effets secondaires systémiques (Fung *et al.*, 2006).

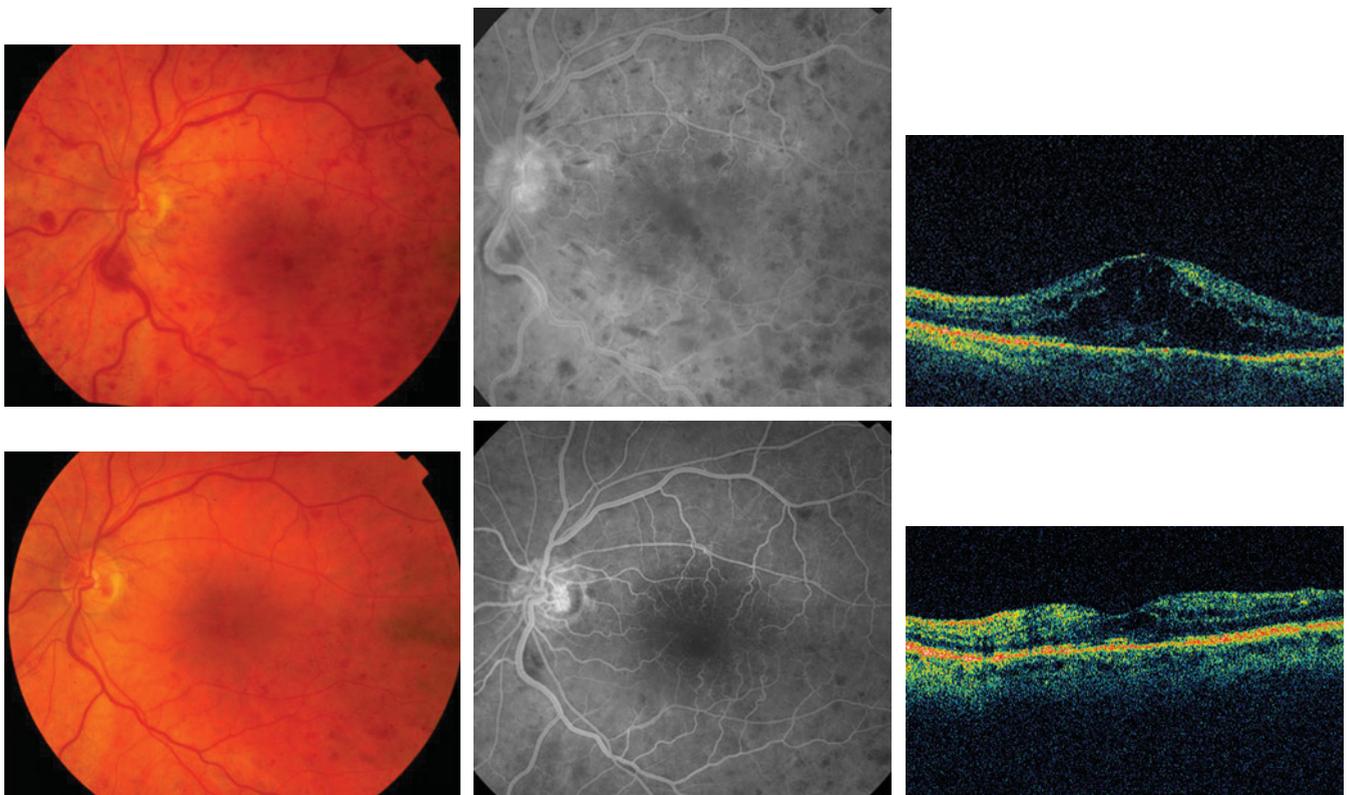


Fig. 22-43 – Injection intravitréenne de bevacizumab. a. à c. Femme âgée de 60 ans. Acuité visuelle à 0.3 Snellen. a. OVCR de l'œil gauche. b. Œdème maculaire visible à l'angiographie à la fluorescéine. c. Épaisseur fovéolaire de 802 µm mesurée par l'OCT. d. à f. Un mois après l'injection intravitréenne de 1,25 mg de bevacizumab, on observe (d) une diminution significative de la stase veineuse, une acuité visuelle augmentée à 0.8 Snellen, (e) une régression de l'œdème maculaire à l'angiographie et (f) une diminution de l'épaisseur fovéolaire à 190 µm. Deux mois plus tard l'acuité visuelle est rétablie à 1.0 Snellen.

Tableau 22-XIII
Principales études publiées sur le bevacizumab.

| Auteurs | Type d'étude | Nombre d'yeux | Type d'occlusion | Dose (mg) | Nombre d'injections | Suivi | Synthèse des résultats |
|--|--------------|---------------|--------------------|-----------|---------------------|-------------|--|
| Rosenfeld <i>et al.</i> , 2005 | Pilote | 1 | 1 OVCR | 1,0 | 1 | 1 mois | Gain d'AV et diminution de l'EM |
| Iturralde <i>et al.</i> , 2006 | Rétrospectif | 16 | OVCR | 1,25 | 2,8 | 3 mois | Gain d'AV et diminution de l'EM |
| Jaissle <i>et al.</i> , 2006 | Rétrospectif | 15 | 12 OVCR 3 OBVR | 1,0 | 1 | 3 mois | Gain d'AV et diminution de l'EM Traitement unique insuffisant |
| Spandau <i>et al.</i> , 2006 | Pilote | 1 | OVCR | 1,5 | 1 | 8 semaines | Gain d'AV et diminution de l'EM |
| Byeon <i>et al.</i> , 2007 | Rétrospectif | 14 | OVR | 1,25 | 1,4 | 5,4 mois | Gain d'AV et diminution de l'EM |
| Costa <i>et al.</i> , 2007 | Prospectif | 7 | 5 OVCR 2 OVRH | 2,0 | 3 | 25 semaines | Gain d'AV et diminution de l'EM Récurrence de l'œdème maculaire entre la sixième et la douzième semaine après l'injection constatée par l'OCT et l'angiographie |
| Ferrara <i>et al.</i> , 2007 | Rétrospectif | 6 | OVCR | 1,25 | 5,8 | 12 mois | Gain d'AV et diminution de l'EM Amélioration des signes cliniques et absence formation de collatérales Traitement précoce préconisé |
| Matsumoto <i>et al.</i> , 2007 | Rétrospectif | 3 | 2 OVCR 1 OBVR | 1,25 | 9 et 2 1 2 | 4,5 mois | Gain d'AV et diminution de l'EM Effet rebond après l'injection |
| Pai <i>et al.</i> , 2007 | Prospectif | 21 | 9 OVCR 12 OBVR | 1,25 | 1 | 12 semaines | Gain d'AV et diminution de l'EM Pas de détérioration des ondes enregistrées par l'ERG |
| Rabena <i>et al.</i> , 2007 | Rétrospectif | 27 | OBVR | 1,25 | 2 | 5,3 mois | Gain d'AV et diminution de l'EM |
| Schaal <i>et al.</i> , 2007 | Prospectif | 40 | 18 OVCR 22 OBVR | 2,5 | 2,6 | 23 semaines | Gain d'AV et diminution de l'EM |
| Shetty <i>et al.</i> , 2007 | Prospectif | 11 | 5 OVCR 6 OBVR | 1,25 | 1 | 2 mois | Gain d'AV et diminution de l'EM Amélioration discrète à modérée des amplitudes enregistrées par l'ERG multifocal |
| Spandau <i>et al.</i> , 2007 | Pilote | 1 | OBVR | 1,5 | 1 | 1 mois | Gain d'AV et diminution de l'EM |
| Stahl <i>et al.</i> , 2007 | Prospectif | 21 | 14 OVCR 7 OBVR | 1,25 | 1 | 9 semaines | Diminution de l'EM suivie par un gain d'AV entre la 3 ^e et 6 ^e semaine Augmentation de l'EM entre la 3 ^e et la 6 ^e semaine suivie par une baisse d'AV entre la 6 ^e et la 9 ^e semaine Traitement unique insuffisant |
| Pourmaras <i>et al.</i> , 2008 (sous presse) | Prospectif | 8 | OVCR | 1,25 | 1,75 | 3,25 mois | Gain d'AV et diminution de l'EM Améliorations constatées dans les cas d'OVCR aiguë et chronique |

AV, acuité visuelle ; EM, épaisseur maculaire mesurée par l'OCT ; OMD, œdème maculaire diabétique ; OVRH, occlusion veineuse rétinienne hémicentrale ; PIO, pression intraoculaire.

Le bevacizumab et la triamcinolone sont utilisés en « *off-label* » dans le traitement de l'œdème maculaire secondaire à une OVCR. Dans des cas réfractaires à chacun de ces traitements, certains auteurs ont rapporté l'intérêt d'une thérapie combinée (Ekdawi et Bakri, 2007). Grâce à cette combinaison thérapeutique (triamcinolone acétate 4 mg, bevacizumab 1,25 mg), effectuées à une semaine d'inter-

valle, l'acuité visuelle d'une patiente s'est améliorée et l'œdème maculaire s'est résolu transitoirement. L'effet combiné du bevacizumab seul *versus* en combinaison avec l'IVTA est en cours d'évaluation dans le cadre d'une étude randomisée de phase II¹.

1. <http://www.ClinicalTrials.gov/NCT00370630>.

Autres effets du bevacizumab

De par leurs actions multiples, plus particulièrement leur pouvoir anti-angiogénique, plusieurs auteurs rapportent l'utilisation d'anti-VEGF dans le cadre de complications chroniques liées aux occlusions veineuses.

L'administration d'une dose unique de 1,25 mg de bevacizumab a permis la régression rapide d'une néovascularisation vitréorétinienne étendue survenue dans le cadre d'une OBVR (Ahmadiéh et al., 2005).

L'injection de bevacizumab (1,0 mg) intracatéculaire a également été utilisée chez des patients atteints de glaucome néovasculaire secondaire à une rétinopathie diabétique proliférative (n = 2) ou à une OVCR de type ischémique (n = 1) (Grisanti et al., 2006). L'étude angiographique du segment antérieur a révélé une diminution de la fuite de colorant présente dès le lendemain de l'injection et persistant à quatre semaines.

Dans deux cas de glaucome néovasculaire secondaire à une OVCR de type ischémique ayant reçu une injection de bevacizumab, l'évolution est marquée par une réponse très satisfaisante en termes de réduction de la pression intraoculaire et de régression de la néovascularisation (Yazdani et al., 2007).

Dans une étude de cas rétrospective de six patients atteints de glaucome néovasculaire secondaire à une OVCR, l'élévation réfractaire de la pression intraoculaire a motivé l'injection intravitréenne de bevacizumab (1,25 mg, 0,05 ml). Ce traitement a permis une régression marquée de la néovascularisation du segment antérieur et une disparition des symptômes en quarante-huit heures. Le traitement anti-angiogénique a permis la réalisation de la panphocoagulation rétinienne (PPR), de cinq à douze semaines après l'injection. Le bevacizumab semble représenter un traitement adjuvant dans la prise en charge du glaucome néovasculaire, mais ne semble en aucun cas remplacer le traitement laser compte tenu de son effet transitoire (Iliev et al., 2006).

L'étude RAVE¹ (Rubeosis Anti-VEGF) évalue actuellement le rôle d'un blocus total du VEGF par le ranibizumab intravitréen dans la prévention du glaucome néovasculaire secondaire à une OVCR de type ischémique.

1. <http://www.houstonretina.com/research.html>.

Autres anti-VEGF

Les résultats préliminaires d'une étude randomisée ont mis en évidence l'efficacité du ranibizumab (0,3 mg ou 0,5 mg) dans le traitement de l'œdème maculaire lié à l'OVCR (douze OBVR, quatorze OVCR) (Campochiaro et al., 2007). Trois injections sont effectuées à raison d'une par mois. Sans dévoiler le dosage exact reçu par les patients compte tenu de la randomisation, les résultats démontrent une bonne tolérance au ranibizumab, une amélioration de l'acuité visuelle et une diminution de l'épaisseur fovéolaire chez tous les patients. L'étude de phase I-II randomisée incluant quarante patients (vingt OVCR, vingt OBVR) et comparant 0,3 mg et 0,5 mg nous livrera bientôt les résultats définitifs sur un suivi total de six mois².

Fondées sur ces résultats, deux études cliniques de phase III multicentriques, randomisées contrôlées sont actuellement en cours pour évaluer la sécurité et l'efficacité du ranibizumab, comparé à un groupe contrôle, dans le traitement de l'œdème maculaire secondaire à une OVCR (CRUISE³) et à une OBVR (BRAVO⁴).

De plus, le ranibizumab est également évalué dans le cadre d'une étude de phase I multicentrique et randomisée pour le traitement de l'œdème maculaire avec une OVCR⁵.

Concernant le pegaptanib, une étude de phase II, randomisée, contrôlée et multicentrique, évalue la sécurité, l'efficacité et la pharmacocinétique d'injections intravitréennes chez des patients présentant une perte visuelle récente due à un œdème maculaire consécutif à une OVCR⁶. Les premiers résultats ont été communiqués oralement (ASRS EVRS, Cannes 2006), montrant une amélioration de l'acuité visuelle à un an dans deux groupes traités par pegaptanib aux doses de 0,3 et 1 mg par rapport au groupe contrôle. Ce dernier présentait en moyenne une baisse de la vision à un an. L'écart d'acuité visuelle entre les groupes traités par 1 mg et le groupe contrôle était de 13,1 lettres. Une étude de phase IV randomisée, non contrôlée, réalise le suivi de la sécurité et de l'efficacité du pegaptanib dans le traitement de l'œdème maculaire secondaire à une OBVR⁷.

2. <http://www.ClinicalTrials.gov/show/NCT00407355>.

3. <http://www.ClinicalTrials.gov/show/NCT00485836>.

4. <http://www.ClinicalTrials.gov/show/NCT00486018>.

5. <http://www.ClinicalTrials.gov/show/NCT00406796>.

6. <http://www.ClinicalTrials.gov/show/NCT00088283>.

7. <http://www.ClinicalTrials.gov/show/NCT00406107>.

À RETENIR

- ✓ L'œdème maculaire est l'une des causes majeures de baisse de la vision chez les patients atteints d'une occlusion veineuse rétinienne.
- ✓ Dans les cas d'occlusion de branche veineuse rétinienne, le laser représente le seul traitement de l'œdème maculaire validé par des études randomisées.
- ✓ La triamcinolone acétonide, principalement administrée par voie intravitréenne, favorise de façon transitoire une diminution de l'œdème maculaire et une amélioration de l'acuité visuelle.
- ✓ L'élévation de la pression intraoculaire, l'endophtalmie et la cataracte constituent les effets secondaires principaux de la triamcinolone acétonide, ce qui limite, dans certains cas, son utilisation.
- ✓ Les agents anti-angiogéniques représentent une alternative au traitement par la triamcinolone acétonide, avec une efficacité démontrée par des séries de cas limitées.
- ✓ Les effets à long terme des agents anti-angiogéniques restent méconnus. Néanmoins, à court et à moyen terme, ils ne présentent pas les effets secondaires des stéroïdes.

PHOTOCOAGULATION

E. Mendrinou, C. J. Pournaras

OCCLUSION DE BRANCHE VEINEUSE DE LA RÉTINE – ÉTUDE BVOS

Plusieurs études sur l'utilisation du traitement par photocoagulation au laser pour les complications de l'occlusion de la branche veineuse de la rétine (OBVR) ont été réalisées à la fin des années soixante et au début des années soixante-dix (Orth et Patz, 1978). Le fait que de nombreux patients qui n'ont pas été traités par photocoagulation au laser n'ont pas eu de perte visuelle malgré la présence d'œdème maculaire ou de néovascularisation, rendait difficile l'évaluation de l'effet thérapeutique de la photocoagulation. Une étude clinique prospective, randomisée avec un groupe contrôle, dénommée « *Branch Vein Occlusion Study* » (BVOS), a été réalisée pour évaluer l'efficacité de cette modalité thérapeutique.

Description et résultats

L'étude BVOS a été conçue et a commencé en 1976 (*The Branch Vein Occlusion Study Group*, 1984, 1986), afin de répondre aux questions suivantes.

Est-ce que la photocoagulation au laser argon maculaire peut améliorer l'acuité visuelle chez les yeux avec un œdème maculaire responsable d'une acuité visuelle inférieure ou égale à 20/40 ?

Est-ce que la photocoagulation segmentaire au laser argon peut prévenir le développement de la néovascularisation ?

Est-ce que la photocoagulation segmentaire au laser argon peut prévenir l'hémorragie du vitré ?

Résultats fonctionnels

Pour répondre à cette première question, cent trente-neuf yeux ont été inclus avec les critères suivants : OBVR entre trois et dix-huit mois avant l'inclusion, acuité visuelle inférieure ou égale à 20/40, évidence à l'angiographie à la fluorescéine d'un œdème maculaire impliquant la fovéa, résorption suffisante des hémorragies permettant une évaluation correcte de l'angiographie à la fluorescéine et une photocoagulation au laser en sécurité, et l'absence d'hémorra-

gie et/ou d'ischémie sur la fovéa ou d'autres pathologies oculaires menaçantes pour la vue. Les patients ont été randomisés en un groupe traité et un groupe contrôle avec un suivi moyen de 3,1 ans.

Le traitement laser argon maculaire en grille a été appliqué sur la zone de diffusion capillaire de la région maculaire identifiée à l'angiographie à la fluorescéine et s'étendait vers la fovéa jusqu'à l'arcade capillaire périfovéolaire, et vers la périphérie pas au-delà des arcades vasculaires temporales majeures. Le spot utilisé avait une puissance telle qu'il produisait une brûlure moyennement blanchâtre au niveau de l'épithélium pigmentaire, avec un espacement d'un diamètre de brûlure entre les spots adjacents (Miller, 1985).

Les patients ont été suivis tous les quatre mois avec une angiographie à la fluorescéine à la visite initiale, à la première visite après le traitement et, par la suite, annuellement. Dans les cas de persistance d'œdème impliquant la fovéa avec perte fonctionnelle liée aux zones de diffusion, une photocoagulation supplémentaire était effectuée.

L'analyse des résultats visuels sur la base de soixante-dix-huit yeux qui avaient un suivi de trois ans a indiqué une acuité visuelle moyenne de 20/70 dans le groupe contrôle et de 20/40-20/50 dans le groupe traité. En moyenne, les yeux traités ont gagné 1,33 lignes d'acuité visuelle versus 0,23 pour les yeux contrôles. Les résultats visuels sont détaillés dans le tableau 22-XIV (*The Branch Vein Occlusion Study Group*, 1984).

La probabilité d'amélioration de l'acuité visuelle (gain de deux lignes ou plus lors de deux visites consécutives) était plus élevée et statistiquement significative pour les yeux du groupe traité, pour les patients sans hypertension artérielle ; cette probabilité diminuait avec la durée de l'occlusion veineuse (*The Branch Vein Occlusion Study Group*, 1984). Les patients du groupe contrôle avec hypertension artérielle avaient un moins bon pronostic visuel par rapport à ceux sans hypertension (15 % versus 50 % respectivement ont gagné deux lignes ou plus, $p < 0,05$, tableau 22-XV). Cependant, le traitement laser est plus bénéfique parmi les patients hypertendus : 61 % des patients du groupe traité versus 15 % des patients du groupe contrôle ont gagné deux lignes ou plus d'acuité visuelle. Pour les patients non hypertendus, 68 % du groupe traité versus 50 % du groupe contrôle ont gagné deux lignes ou plus d'acuité visuelle ($p > 0,05$, tableau 22-XV) (*The Branch Vein Occlusion Study Group*, 1984).

Tableau 22-XIV

Résumé des changements de l'acuité visuelle par rapport aux valeurs de départ pour les yeux avec un suivi de trois ans.

| Résultats | Yeux contrôles | Yeux traités | p (significatif si $< 0,05$) |
|--|----------------|--------------|---------------------------------|
| Pourcentage des yeux avec un gain ≥ 2 lignes lors de deux visites consécutives séparées de 4 mois | 37 % | 65 % | Significatif |
| Pourcentage des yeux avec une perte ≥ 2 lignes lors de deux visites consécutives séparées de 4 mois | 17 % | 12 % | Non significatif |
| Pourcentage des yeux avec une AV $\geq 20/40$ à 3 ans | 34 % | 60 % | Significatif |
| Pourcentage des yeux avec une AV $\leq 20/200$ à 3 ans | 23 % | 12 % | Non significatif |
| AV moyenne à 3 ans | 20/70 | 20/40-20/50 | Significatif |
| Nombre moyen des lignes gagnées à 3 ans | 0,23 | 1,33 | Significatif |

Tableau 22-XV

Pourcentage des yeux avec un gain d'acuité visuelle supérieur ou égal à deux lignes à trois ans avec ou sans hypertension artérielle.

| | Yeux contrôles | Yeux traités |
|--------------------------|----------------|--------------|
| Avec traitement anti-HTA | 15 % | 61 % |
| Sans traitement anti-HTA | 50 % | 68 % |

Tableau 22-XVI

Pourcentage des yeux avec un gain d'acuité visuelle supérieur ou égal à deux lignes à trois ans en fonction du temps entre la date de l'occlusion de branche veineuse et la date de l'inclusion à l'étude.

| Temps | Yeux contrôles | Yeux traités | Total |
|--------------------|----------------|--------------|-------|
| Jusqu'à 12 mois | 60 % | 78 % | 70 % |
| Au-delà de 12 mois | 8 % | 53 % | 32 % |

Parmi les yeux qui ont été inclus dans l'étude durant la première année après l'occlusion veineuse, 70 % ont gagné deux lignes ou plus versus 32 % de ceux qui ont été inclus au-delà de la première année ($p < 0,05$, tableau 22-XVI). Cet effet était similaire pour les deux groupes ($p > 0,05$, tableau 22-XVI). Cependant, l'efficacité du traitement n'était pas différente parmi les yeux traités en fonction de la durée de l'occlusion veineuse ($p > 0,05$, tableau 22-XVI). Ainsi, on ne peut pas conclure que le traitement laser réalisé au-delà de douze mois n'est pas efficace, quoique cette étude n'eût pas comme objectif d'étudier l'efficacité du traitement précoce versus tardif.

Avant que la photocoagulation soit réalisée, il est important de se procurer une angiographie à la fluorescéine de haute qualité pour évaluer si l'œdème maculaire implique le centre de la fovéa et qu'il n'y a pas de zones de non-perfusion capillaire adjacentes à la zone fovéale avasculaire qui pourraient expliquer la baisse visuelle. En plus, il est essentiel de suivre les patients pendant la phase aiguë pour pouvoir s'assurer que l'œdème maculaire ne se résout pas spontanément. Pendant le suivi, il faut également s'assurer que les éventuelles hémorragies rétinienne sur la fovéa, pouvant être responsables de la baisse visuelle, se sont résorbées.

Lors de l'application du traitement laser, il est important de bien repérer les limites de la zone fovéale avasculaire afin d'identifier le centre de la fovéa et éviter son traitement accidentel. Du fait de l'œdème maculaire, il est difficile de localiser avec certitude la zone fovéale avasculaire et ses limites ; dans ce cas, il est préférable de traiter le territoire en dehors de cette zone et, lors du prochain contrôle, de répéter l'angiographie à la fluorescéine pour juger de la nécessité du retraitement si l'œdème maculaire implique toujours la fovéa et/ou que la baisse de l'acuité visuelle persiste. Il est alors plus facile d'identifier le territoire supplémentaire à traiter, parce que les cicatrices pigmentées du traitement précédent sont visibles, l'œdème rétinien régresse partiellement, et ainsi le laser peut être appliqué plus près du bord de la zone fovéale avasculaire. Le traitement laser réalisé par étapes successives, peut être plus prudent et aussi efficace que le traitement réalisé en une seule séance (fig. 22-44).

Photocoagulation et prévention du développement de la néovascularisation

Trois cent dix-neuf yeux avec une occlusion de branche veineuse récente (entre trois et dix-huit mois depuis la date de l'occlusion) dont le territoire rétinien était d'une taille supérieure ou égale à cinq diamètres papillaires et sans néovascularisation ont été randomisés à recevoir le traitement laser ou pas (*The Branch Vein Occlusion Study Group*, 1986).

Un groupe à haut risque de néovascularisation était défini par la présence d'un territoire de non-perfusion capillaire supérieur ou égal à cinq diamètres papillaires. La photocoagulation segmentaire au laser argon était appliquée afin de produire des brûlures à point blanchâtres, avec un diamètre du spot de 200 μm à 500 μm , et espacées entre elles d'une distance égale à un diamètre de la brûlure induite, sur tout le territoire concerné par l'occlusion et s'étendant au moins jusqu'à l'équateur en périphérie et pas plus près de deux diamètres papillaires à partir du centre de la fovéa.

Les patients étaient suivis tous les quatre mois pendant un temps moyen de 3,7 ans. Vingt-deux pour cent (22 %) des yeux contrôles contre 12 % des yeux traités ont développé une néovascularisation sans qu'il y ait une différence statistiquement significative en termes de changement de l'acuité visuelle lors de la visite à quatre mois et, par conséquent, il n'y avait pas d'évidence d'un effet bénéfique ou délétère du traitement sur l'acuité visuelle à court terme.

La probabilité de développer des néovaisseaux était, de façon significative, plus importante dans le groupe contrôle et en présence de territoires de non-perfusion d'une taille supérieure ou égale à cinq diamètres papillaires. Une néovascularisation s'est développée chez 41 % des yeux où le territoire de non-perfusion était supérieur à cinq diamètres papillaires.

Photocoagulation et prévention de l'hémorragie du vitré

Quatre-vingt-deux yeux avec une néovascularisation papillaire et/ou rétinienne périphérique ont été randomisés au traitement laser ou non, selon le protocole décrit ci-dessus, avec un suivi moyen de 2,8 ans (*The Branch Vein Occlusion Study Group*, 1986). La probabilité que cette complication apparaisse était significativement plus importante chez les yeux contrôles et chez les yeux avec une durée de l'occlusion veineuse plus courte avant l'inclusion à l'étude ; 61 % des yeux contrôles versus 29 % des yeux traités ont développé une hémorragie vitréenne.

Il est recommandé de ne pas appliquer le laser sur des zones hémorragiques afin d'éviter les complications d'une fibrose pré-rétinienne.

Recommandations et limitations de l'étude BVOS

L'étude BVOS a démontré que la photocoagulation au laser argon améliore l'acuité visuelle de façon significative chez les yeux avec une occlusion récente de la branche veineuse de la rétine (entre trois et dix-huit mois depuis la date de l'occlusion) et une acuité visuelle inférieure ou égale à 20/40 liée à la présence d'un œdème maculaire non ischémique concernant la fovéa.

Ces critères de traitement — acuité visuelle inférieure ou égale à 20/40 et durée de l'œdème maculaire d'au moins trois mois — ne sont pas des conclusions de l'étude elle-même mais ont été considérés de façon arbitraire comme critères de sélection des patients lors de la conception de l'étude. L'étude n'a pas inclus de patients avec un œdème maculaire et une acuité visuelle supérieure

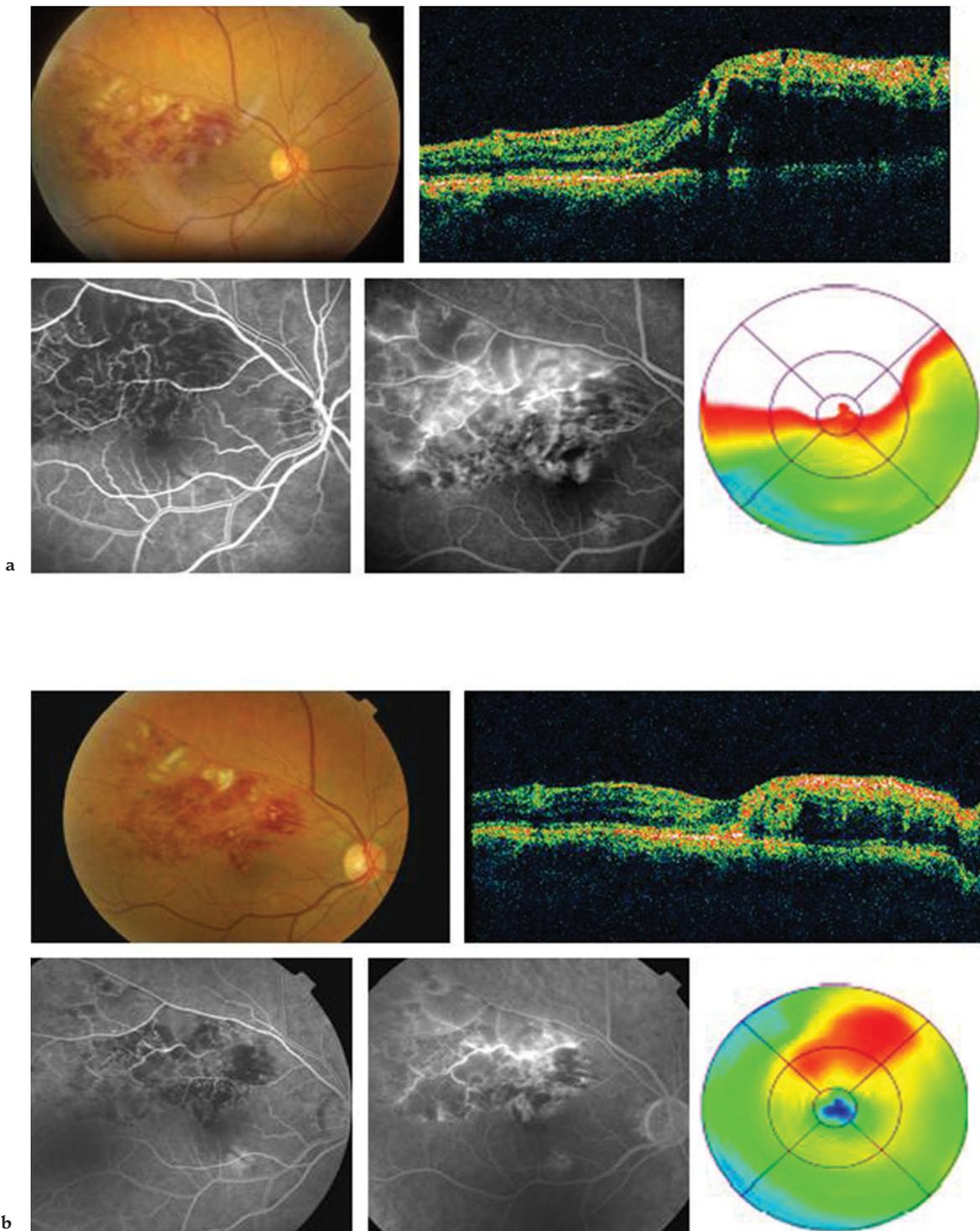


Fig. 22-44 – **Photocoagulation au laser argon.** **a.** Patiente de 56 ans avec une occlusion de la branche veineuse supéro-temporale de la rétine et œdème maculaire impliquant la fovéa, visible à l'angiographie à la fluorescéine et à l'OCT. L'acuité visuelle à la présentation était à 1/10. **b.** Une hémodilution a été réalisée et, deux mois plus tard, on observe une régression partielle de l'œdème maculaire. L'acuité visuelle s'est améliorée à 3/10.

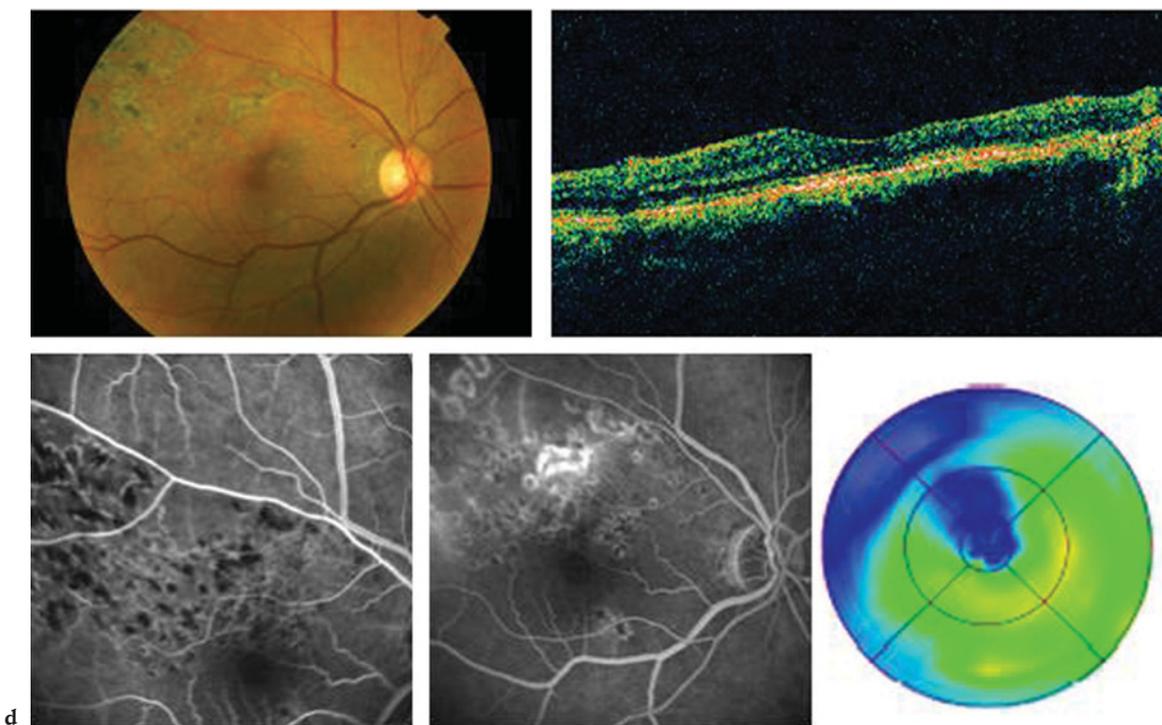
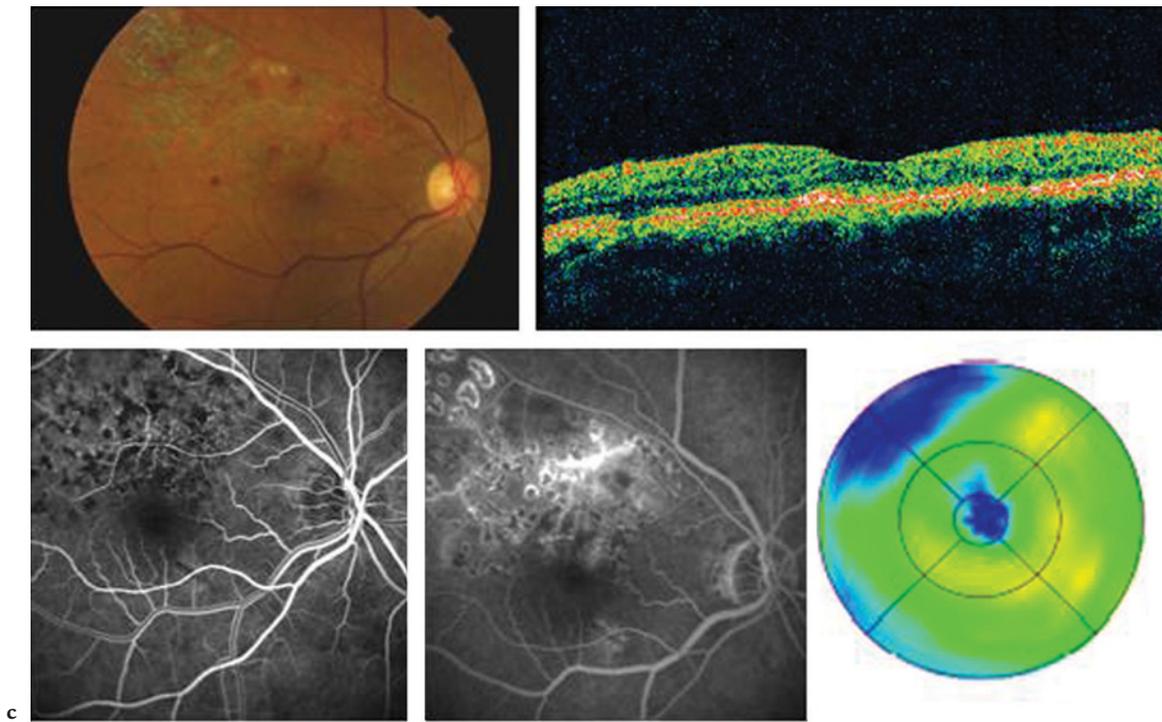


Fig. 22-44 (suite) – **Photocoagulation au laser argon.** **c.** Une photocoagulation au laser argon a été appliquée sur le territoire rétinien œdémateux entre l'arcade vasculaire temporale supérieure et le réseau capillaire périfovéolaire. Cinq mois après la photocoagulation, on peut observer une régression supplémentaire de l'œdème maculaire avec une discrète diffusion de la fluorescéine sur les bords de la zone fovéale avasculaire. Le profil fovéal est restauré à l'OCT et l'acuité visuelle est remontée à 6/10. **d.** Une année après la photocoagulation, l'acuité visuelle est à 8/10. Notez l'absence de diffusion de la fluorescéine et le développement d'atrophie des couches internes de la rétine photocoagulée, visible à l'OCT.

à 20/40 et ne permet pas de tirer des conclusions ou des recommandations pour ces cas.

Il n'y avait pas d'indication lors de cette étude que le bénéfice du traitement varie avec la durée de l'occlusion et, par conséquent, il n'y a pas de preuve soutenant un traitement précoce (avant trois mois), quoique ce ne fût pas non plus l'objectif de l'étude de déterminer combien de temps après le début de l'occlusion veineuse la photocoagulation doit être réalisée.

L'histoire naturelle de l'œdème maculaire non ischémique n'a pas été bien documentée par l'étude BVOS ; il y avait un nombre limité des yeux contrôles (trente-cinq) à trois ans et la durée de l'occlusion veineuse avant l'inclusion (entre trois et dix-huit mois) était trop variable pour obtenir suffisamment d'informations pour l'histoire naturelle. En outre, aucun patient avec une histoire d'OBVR d'une durée de moins de trois mois n'a été inclus en raison d'une « impression clinique » qu'une amélioration visuelle spontanée survenait souvent pendant cette période. Le changement de l'acuité visuelle et l'histoire naturelle des yeux avec une OBVR depuis le moment de son apparition et jusqu'à trois mois ne peuvent pas être extraits à partir des données présentées dans cette étude.

En raison de ces limitations, certains préconisent qu'une flexibilité quant aux critères de traitement de l'œdème maculaire puisse être permise.

Il n'y a pas actuellement d'indication de traiter l'œdème maculaire ischémique, ces yeux étant exclus de l'étude BVOS. Dans une étude rétrospective, Finkelstein a démontré que, pour les occlusions de branche avec ischémie maculaire, lorsque l'œdème qui accompagne la non-perfusion capillaire se résout spontanément, l'acuité visuelle s'améliore dans la majorité des cas (Finkelstein, 1992) ; dans ces cas, l'œdème maculaire peut être un événement aigu et transitoire produit par la non-perfusion capillaire. Après un suivi moyen de trente-neuf mois, il a pu démontrer une amélioration de l'acuité visuelle dans 91 % des cas d'œdèmes maculaires ischémiques avec une acuité visuelle moyenne de 20/30 *versus* une amélioration dans seulement 29 % des cas d'œdèmes maculaires non ischémiques avec une acuité visuelle moyenne de 20/80. Cependant, le nombre d'yeux étudiés était limité (vingt-trois avec œdème maculaire ischémique et sept avec œdème non ischémique).

Ces résultats n'ont pas été confirmés par d'autres auteurs qui ont évalué l'histoire naturelle de l'œdème maculaire ischémique et l'effet du traitement laser. Les yeux avec un œdème maculaire ischémique avaient un pronostic visuel moins favorable par rapport aux yeux avec un œdème non ischémique (Clemett et al., 1973 ; Shilling et Jones, 1984). De plus, dans l'étude BVOS, la distinction n'a pas été faite entre les occlusions de branches temporales majeures de la rétine et les occlusions de branches veineuses maculaires qui drainent un petit secteur de la région maculaire, pour lesquelles le traitement laser ne semble pas influencer l'histoire naturelle (Battaglia Parodi et al., 1999a, 1999b).

L'étude BVOS a aussi démontré que la photocoagulation au laser argon du quadrant de la rétine concerné par l'occlusion permet de prévenir de façon significative le développement de la néovascularisation chez les yeux à haut risque (plus de cinq diamètres papillaires de non-perfusion) et, lorsque celle-ci est installée, de réduire l'apparition de l'hématovitré (fig. 22-45).

En ce qui concerne la prévention de l'hématovitré, de nouveau, cette étude n'était pas conçue pour déterminer si le traitement doit être appliqué avant ou après le développement de la néovascularisation. Cependant, une analyse non randomisée des données a mis en évidence que 19 % des yeux à haut risque traités de façon préventive vont développer une néovascularisation et que 63 % parmi eux, soit 12 % au total, vont développer un hématovitré. Si le traitement n'est pas appliqué précocement, 31 % des yeux à haut risque vont développer une néovascularisation et si le traitement est appliqué à ce moment 29 % parmi eux, soit 9 % au total, vont développer un hématovitré. Ces données suggèrent qu'il n'y aurait pas de bénéfice à traiter préventivement les yeux à risque avant le stade de la néovascularisation, d'autant plus que la majorité des patients ne vont pas développer des néovaisseaux. Les auteurs recommandent de suivre ces patients et proposent le traitement après le développement de la néovascularisation.

Finalement, l'étude en question n'a pas évalué l'effet de la photocoagulation sur la prévention de la perte visuelle des yeux avec néovascularisation.

Le tableau 22-XVII résume les recommandations de l'étude BVOS.

Tableau 22-XVII

Résumé des recommandations de l'étude BVOS pour la prise en charge de l'occlusion de branche veineuse de la rétine.

| | |
|--|--|
| Acuité visuelle inférieure ou égale à 20/40 | <ol style="list-style-type: none">1. Surveiller jusqu'à la résorption des hémorragies rétinienne pour faire une angiographie à la fluorescéine de haute qualité.2. Évaluer à l'angiographie à la fluorescéine la présence d'un œdème maculaire <i>versus</i> une non-perfusion maculaire.3. Si l'œdème maculaire explique la baisse de l'acuité visuelle et que l'acuité visuelle est inférieure ou égale à 20/40 sans amélioration spontanée pendant les trois premiers mois, un traitement maculaire par photocoagulation au laser argon en grille est recommandé.4. Si la baisse de l'acuité visuelle est liée à la non-perfusion maculaire, il n'y a pas de traitement disponible pour améliorer l'acuité visuelle. |
| Territoire rétinien d'un diamètre supérieur à 5 diamètres papillaires, concerné par l'occlusion | <ol style="list-style-type: none">1. Surveiller jusqu'à la résorption des hémorragies rétinienne pour faire une angiographie à la fluorescéine de haute qualité.2. Évaluer à l'angiographie à la fluorescéine pour la présence de non-perfusion. S'il y a plus que 5 diamètres papillaires de non-perfusion, suivre le patient tous les quatre mois pour le développement de néovascularisation rétinienne.3. Si une néovascularisation se développe, un traitement par photocoagulation au laser argon du quadrant concerné selon le protocole est recommandé. |

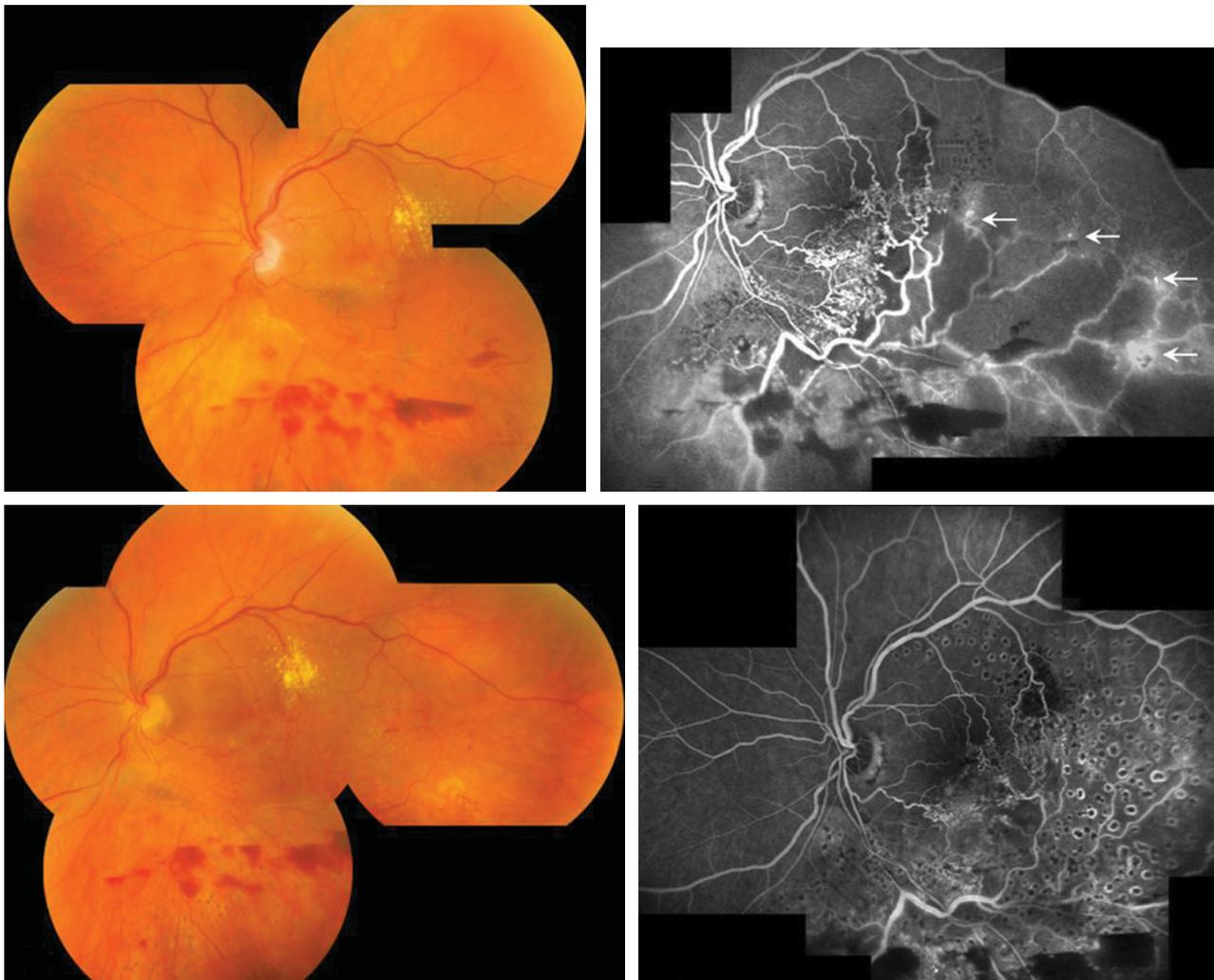


Fig. 22-45 – **Photocoagulation au laser argon.** **a.** Occlusion ischémique de la branche veineuse inféro-temporale avec néovascularisation et hémorragie rétrohyaloïdienne. **b.** Foyers de néovascularisation à l'angiographie à la fluorescéine à la limite du territoire ischémique et perfusé (flèches) ; nombreux vaisseaux collatéraux drainant le territoire affecté vers les vaisseaux du réseau temporal supérieur. **c.** et **d.** Trois mois après photocoagulation du territoire de la rétine ischémique, il existe une régression des néovaisseaux et une diminution de la tortuosité et de la perméabilité anormale du réseau affecté.

| | |
|---|---|
| a | b |
| c | d |

OCCLUSION DE LA VEINE CENTRALE DE LA RÉTINE – ÉTUDE CVOS

De nombreuses études ont été publiées à la fin des années quatre-vingts et au début des années quatre-vingt-dix sur la photocoagulation panrétinienne (PPR) et les occlusions de la veine centrale de la rétine (OVCR), mais l'efficacité de ce traitement pour la prévention de la néovascularisation de l'iris et le glaucome néovasculaire restait incertaine. Par ailleurs, il n'y avait de définition claire du degré de non-perfusion rétinienne susceptible d'entraîner des complications néovasculaires et il n'était pas défini si la PPR devrait être réalisée avant le développement de la néovascularisation irienne (Colman, 1975 ; May *et al.*, 1976, 1979 ; Laatikainen, 1977 ; Wand *et al.*, 1978 ; Tasman *et al.*, 1980 ; Magargal *et al.*, 1982a ; Kohner *et al.*, 1983 ; Klein et Finkelstein, 1989 ; Finkelstein, 1990). En l'absence de recommandations quant à l'œdème maculaire associé à l'OVCR, et compte tenu de l'effet bénéfique du traitement laser pour l'œdème maculaire associé à une OBVR (*The Branch Vein Occlusion Study Group*, 1984) et pour l'œdème maculaire diabétique (*Early Treatment Diabetic Retinopathy Study research group*, 1985), une

étude multicentrique randomisée et contrôlée, dénommée « *Central Vein Occlusion Study* » (CVOS), a été réalisée afin de définir la prise en charge thérapeutique de l'OVCR.

Description et résultats

Cette étude a commencé en 1988 et un total de sept cent vingt-huit yeux de sept cent vingt-cinq patients y a été inclus et suivis en moyenne pendant trois ans, certains patients ayant un suivi jusqu'à cinquante-six mois.

Quatre groupes de patients ont été définis (*The Central Vein Occlusion Study Group*, 1993) :

- groupe P (perfusé, ou non ischémique), avec une durée d'OVCR de moins d'un an, un territoire rétinien de non-perfusion, si présent, de taille inférieure à dix diamètres papillaires et sans néovascularisation irienne ni de l'angle irido-cornéen ;

- groupe N (non perfusé, ou ischémique), avec une durée d'OVCR de moins d'un an, un territoire rétinien de non-perfusion de taille supérieure ou égale à dix diamètres papillaires et sans néovascularisation irienne ni de l'angle irido-cornéen ;

– groupe I (indéterminé), avec une durée d'OVCR de moins d'un an, des hémorragies rétiniennes ne permettant pas de mesurer le degré de non-perfusion capillaire et sans néovascularisation irienne ni de l'angle irido-cornéen ;

– groupe M (œdème maculaire), avec une durée d'OVCR supérieure ou égale à trois mois, un œdème maculaire impliquant la fovéa et responsable d'une baisse de l'acuité visuelle entre 5/200 et 20/50 lors de deux visites consécutives espacées d'au moins deux semaines.

L'objectif de l'étude CVOS était de répondre aux questions suivantes.

Quelle est l'histoire naturelle des yeux avec une OVCR perfusée (moins de 10 diamètres papillaires de non-perfusion rétinienne) ?

Est-ce que le traitement laser maculaire en grille améliore l'acuité visuelle chez les yeux avec un œdème maculaire responsable d'une acuité visuelle entre 20/50 et 5/200 ?

Est-ce que la PPR précoce prévient la néovascularisation de l'iris d'une étendue de deux heures de la surface irienne ou toute néovascularisation de l'angle irido-cornéenne chez les yeux avec une OVCR non perfusée ? Est-ce que la PPR précoce est plus efficace dans la prévention du glaucome néovasculaire par rapport au traitement appliqué dès l'apparition de néovascularisation ?

Histoire naturelle de l'OVCR perfusée

Pendant les quatre premiers mois du suivi, quatre-vingt-un (16 %) parmi les cinq cent vingt-deux yeux ont passé du groupe P au groupe N ou au groupe I et ont alors montré des signes de progression vers l'ischémie (*The Central Vein Occlusion Study Group*, 1993). Pendant les trente-deux mois suivants, 19 % des yeux en plus du groupe P ont progressé pour un total de 34 % à trois ans. Parmi les quatre-vingt-un yeux qui ont progressé, trente (37 %) ont développé une néovascularisation irienne et/ou de l'angle irido-cornéenne et ont nécessité une PPR durant les quatre premiers mois du suivi.

Le risque de progression vers la néovascularisation était plus important pendant les quatre premiers mois du suivi et progressait continuellement durant toute la durée du suivi. Quatre-vingt-trois (83 %) des yeux du groupe I ont progressé vers le groupe N et les auteurs recommandent que ces yeux soient considérés d'emblée comme non perfusés et suivis en tant que tels.

Trois facteurs étaient des prédicteurs de progression vers la non-perfusion statistiquement significatifs : durée de l'OVCR inférieure à un mois, acuité visuelle inférieure à 20/200 et présence de cinq à neuf diamètres papillaires de non-perfusion à l'angiographie à la fluorescéine.

Il n'y avait pas de différence significative entre ces trois facteurs de risque concernant le taux de progression. Seulement vingt-deux (8 %) parmi les deux cent quatre-vingt-quatre yeux sans aucun de ces trois facteurs de risque ont progressé. Quarante-trois (21 %) de deux cent quatre yeux avec un facteur de risque et treize (42 %) parmi les trente et un yeux avec deux facteurs de risque ont progressé. Tous les trois facteurs de risque étaient présents chez trois seulement des yeux du groupe P et tous les trois ont progressé durant les quatre premiers mois du suivi (*The Central Vein Occlusion Study Group*, 1993).

Les résultats publiés en 1997 en termes d'acuité visuelle ont montré que l'acuité visuelle de départ est un indicateur du pronostic visuel final (*The Central Vein Occlusion Study Group*, 1997). Parmi les yeux avec une acuité visuelle supérieure ou égale à 20/40 (deux cent neuf au total), 65 % ont gardé ce niveau d'acuité visuelle, 25 % ont eu une acuité visuelle entre 20/50 et 20/200 après trois ans de suivi et une acuité visuelle inférieure à 20/200 était présente chez seulement 10 % des yeux. Parmi les yeux avec une acuité visuelle de départ entre 20/50 et 20/200 (trois cent quatre au total),

les résultats se sont montrés variables : 19 % ont amélioré leur acuité visuelle à un niveau supérieur ou égal à 20/40, 44 % ont gardé le même niveau d'acuité visuelle et 37 % ont détérioré leur acuité visuelle à un niveau inférieur à 20/200. Parmi les yeux avec une acuité visuelle de départ inférieure à 20/200 (deux cent un au total), 79 % ont gardé le même niveau d'acuité visuelle, 19 % ont amélioré leur acuité visuelle entre 20/200 et 20/50 et seulement 1 % ont amélioré leur acuité visuelle à 20/40 ou plus.

Il faut toutefois noter que ces résultats se réfèrent à la totalité des yeux, sans qu'une distinction entre formes ischémique et non ischémique soit faite (cf. *infra*, Limitations de l'étude CVOS).

Résultats fonctionnels du traitement laser

Pour évaluer l'effet du traitement laser maculaire en grille dans le maintien ou l'amélioration de l'acuité visuelle chez les yeux avec un œdème maculaire non ischémique d'une durée supérieure ou égale à trois mois impliquant la fovéa et responsable d'une acuité visuelle entre 20/50 et 5/200 lors de deux visites consécutives avec un intervalle de deux semaines au moins, les cent cinquante-cinq yeux du groupe M remplissant ces critères ont été randomisés au traitement (soixante-dix-sept yeux) ou à l'observation (soixante-dix-huit yeux) (*The Central Vein Occlusion Study, Group M Report*, 1995).

Le traitement laser était appliqué sur les zones de diffusion capillaire situées dans une distance de deux diamètres papillaires à partir du centre de la fovéa et sans extension à l'intérieur de la zone fovéale avasculaire. Les patients étaient suivis tous les quatre mois pendant au moins trois ans. L'acuité visuelle initiale était 20/160 pour les yeux traités et 20/125 pour les yeux contrôles ; l'acuité visuelle finale était 20/200 et 20/160 respectivement. Le changement en termes d'acuité visuelle à trente-six mois consistait en une perte moyenne de quatre lettres ETDRS pour les yeux traités et de trois lettres ETDRS pour les yeux contrôles. Ces différences n'étaient pas significatives. Cependant, le traitement a réduit significativement le taux de l'œdème maculaire. À douze mois, 31 % (vingt et un sur soixante-huit) des yeux traités n'avaient plus d'œdème maculaire à l'angiographie à la fluorescéine versus 0 % des yeux contrôles. En raison d'absence de bénéfice visuel, les auteurs ne recommandent pas le traitement.

Trente-trois pour cent (33 %) des yeux traités (vingt-cinq sur soixante-quinze) et 29 % des yeux contrôles (vingt-deux sur soixante-dix-sept) ont perdu au moins deux lignes ETDRS d'acuité visuelle ; 23 % des yeux traités (dix-sept sur soixante-quinze) versus 18 % (quatorze sur soixante-dix-sept) des yeux contrôles ont montré une amélioration supérieure ou égale à deux lignes ETDRS à la dernière visite du suivi. Une analyse supplémentaire de ces dix-sept yeux qui ont amélioré leur acuité visuelle après traitement, a montré que 65 % (onze sur dix-sept) de ces patients étaient âgés de moins de soixante ans.

Cependant, ce sous-groupe était très limité en nombre pour permettre une comparaison statistique fiable entre les yeux traités et contrôles. Certains des investigateurs de l'étude discutaient avec les patients âgés de moins de soixante ans la possibilité de traitement laser, mais des études randomisées supplémentaires sont nécessaires pour définir l'effet du traitement laser chez les jeunes patients (*The Central Vein Occlusion Study Group*, 1997).

Photocoagulation panrétinienne précoce et néovascularisation

Cent quatre-vingt-un yeux du groupe N ont été randomisés à la PPR précoce avant que la néovascularisation apparaisse (quatre-vingt-dix yeux) ou à l'observation (quatre-vingt-onze yeux). Si une néovascularisation irienne et/ou de l'angle se développait, les yeux randomisés à l'observation étaient traités et les yeux précédemment traités

recevaient une PPR supplémentaire. Le traitement consistait en l'application de spots d'au moins 500 µm de taille, d'une durée de 0,2 seconde pour un total de deux mille spots distribués sur les quatre quadrants de la périphérie au moins jusqu'à l'équateur, et pas plus près que deux diamètres papillaires à partir du centre de la fovéa ni plus près que 500 µm à partir du bord nasal de la papille (*The Central Vein Occlusion Study, Group N Report, 1995*).

La néovascularisation irienne et/ou de l'angle s'est développée chez 20 % des yeux traités (dix-huit sur quatre-vingt-dix) précocement versus 35 % des yeux randomisés à l'observation ; la différence n'était pas significative. Un mois après le traitement, la néovascularisation n'était plus présente chez 56 % (dix-huit sur trente-deux) des yeux randomisés à l'observation versus 22 % (quatre sur dix-huit) des yeux traités précocement ; cette différence était significative. Il n'y avait pas de différence significative en termes d'acuité visuelle entre les deux groupes et un glaucome néovasculaire (pression intraoculaire supérieure à 30 mm Hg associé à une néovascularisation irienne et/ou de l'angle) s'est développée chez dix yeux, cinq dans chaque groupe. La néovascularisation apparaissait durant la première année de suivi, souvent pendant les trois premiers mois.

Les facteurs de risque les plus importants pour la prédiction à la fois de l'apparition de la néovascularisation et sa persistance étaient la surface de non-perfusion rétinienne — surtout pour une surface de trente diamètres papillaires ou plus, souvent associée à une acuité visuelle faible —, la présence d'hémorragies rétinienne diffuses, la durée de l'OVCR inférieure à un mois et le sexe masculin. Le facteur prédictif le plus important était le degré d'ischémie rétinienne et le risque de néovascularisation irienne et/ou de l'angle augmentait de façon linéaire avec la surface de la rétine ischémique.

Une néovascularisation au niveau de la papille optique et/ou de la périphérie de la rétine s'est développée chez 15 % de l'ensemble des yeux (vingt-sept sur cent quatre-vingt-un), soit dans 18 % des yeux traités précocement (seize sur quatre-vingt-onze) et dans 12 % des yeux (onze sur quatre-vingt-dix) randomisés à l'observation. La moitié de ces yeux avaient une néovascularisation du segment antérieur en même temps et, dans un tiers des yeux, la néovascularisation rétinienne s'est développée après la régression de la néovascularisation du segment antérieur suite au traitement.

L'étude CVOS a donc démontré que la PPR prophylactique réduit mais ne prévient pas totalement le développement de la néovascularisation irienne et/ou de l'angle chez les yeux avec une OVCR non perfusée, et qu'une régression de cette néovascularisation après traitement survient plus souvent chez les yeux qui n'ont pas été traités prophylactiquement. La PPR peut être appliquée préventivement si les facteurs de risque de néovascularisation sont présents et si un suivi étroit des patients n'est pas possible. Cependant, même une PPR prophylactique n'élimine pas le besoin d'un suivi régulier puisque, d'une part, 20 % des yeux vont développer une néovascularisation irienne et/ou de l'angle malgré le traitement précoce et, d'autre part, il faut s'assurer que la néovascularisation ne progresse pas après le traitement — dans le cas contraire, il faudra compléter d'avantage la PPR.

Recommandations et limitations de l'étude CVOS

Les recommandations de l'étude CVOS pour le traitement et le suivi de l'OVCR sont résumées au tableau 22-XVIII (*The Central Vein Occlusion Study Group, 1993, 1997 ; The Central Vein Occlusion Study, Group M Report, 1995 ; The Central Vein Occlusion Study, Group N Report, 1995*).

Tableau 22-XVIII

Suivi et recommandations du traitement laser pour les occlusions de la veine centrale de la rétine selon l'étude CVOS.

| | |
|---|---|
| Suivi en fonction de l'acuité visuelle de départ | <ul style="list-style-type: none"> – AV ≥ 20/40 (pronostic favorable) : Contrôles tous les 1-2 mois pendant les 6 premiers mois après le diagnostic en espaçant les contrôles progressivement à 1 fois/an avec la stabilisation de la situation. – AV entre 20/200 et 20/50 (pronostic variable) : Contrôles tous les 1-2 mois (à la discrétion du médecin en fonction du niveau initial de l'AV et de la progression ou pas de l'OVCR) jusqu'à stabilisation de la situation puis tous les 6 mois à 1 fois/an. – AV < 20/200 (pronostic défavorable) : Contrôles tous les mois pendant les 6 premiers mois, puis à 8 mois après le diagnostic et tous les 4 mois jusqu'à 2 ans après le diagnostic et par la suite 1 fois/an. – Lors de visites de contrôle l'examen clinique doit comporter au moins les suivants : mesure de l'AV et de la pression intraoculaire, examen biomicroscopique de bord pupillaire et gonioscopie (sans mydriase) à la recherche de néovascularisation irienne et/ou de l'angle irido-cornéen et examen du fond d'œil (après mydriase). – Si lors du suivi, l'AV baisse en dessous du niveau de 20/200, une évaluation de l'état de perfusion de la rétine et un examen de l'iris et de l'angle irido-cornéen à la recherche des néovaisseaux sont nécessaires et un suivi tous les mois pendant 6 mois supplémentaires est recommandé. |
| Recommandations du traitement laser | <ul style="list-style-type: none"> – En présence d'œdème maculaire non ischémique impliquant la fovéa, d'une durée d'au moins 3 mois et responsable d'une AV entre 20/50 et 5/200, le traitement laser maculaire en grille n'a pas eu de résultats statistiquement significatifs en termes d'AV (quoique l'œdème ait été significativement réduit) et n'est donc pas recommandé. Chez les patients âgés de moins de 60 ans, le traitement peut être discuté. – Il n'y a pas de bénéfice apparent en faveur d'une PPR prophylactique pour les OVCR ischémiques et le traitement n'est pas recommandé avant l'apparition de néovascularisation irienne et/ou de l'angle irido-cornéen si le patient peut être suivi comme mentionné ci-dessus. – Si une néovascularisation irienne et/ou de l'angle irido-cornéen apparaît, la PPR est recommandée. Le patient doit alors être suivi toutes les 2-4 semaines pour s'assurer que la néovascularisation ne progresse pas, sinon un traitement supplémentaire doit être appliqué. En présence de néovascularisation rétinienne, la PPR peut être considérée mais l'étude CVOS n'a pas examiné cette question et le traitement était à la discrétion de l'investigateur. |

Il est judicieux de rapporter les limitations de l'étude CVOS, dont certains aspects ont été critiqués (Hayreh, 1996 ; Khairallah, 1996 ; King, 1996 ; Wald, 1996). L'analyse des résultats d'acuité visuelle ne faisait pas de distinction entre les OVCR ischémiques et non ischémiques (*The Central Vein Occlusion Study Group*, 1997). Pourtant, il s'agit là de deux entités tout à fait distinctes l'une par rapport à l'autre, avec des aspects cliniques et un pronostic visuel très différents, et non pas d'une seule et même maladie (Hayreh, 2005). Ainsi les résultats de l'acuité visuelle rapportés dans cette étude dépendent des proportions respectives des deux formes d'OVCR confondues.

En général, pour l'OVCR ischémique qui se présente avec une acuité visuelle initiale basse (souvent inférieure à 20/200), il y a peu de chances que l'acuité visuelle dépasse ce niveau, contrairement à ce qui se passe avec l'OVCR non ischémique qui montre une récupération visuelle spontanée significative même pour des niveaux d'acuité visuelle de départ de 20/200 (Hayreh et al., 1990a ; Hayreh, 1994). En outre, la classification des OVCR en formes ischémique et non ischémique, basée sur l'angiographie à la fluorescéine pendant la phase aiguë de l'occlusion et sur le critère de dix diamètres papillaires de non-perfusion ne semble pas adéquate (Hayreh, 2005). Hayreh a pu démontrer que l'angiographie à la fluorescéine permet de trancher entre les deux formes dans seulement 50 % à 60 % des cas pendant la phase aiguë de l'occlusion, alors que dans 97 % des cas d'une série de cent quarante yeux la combinaison d'informations venant de l'électrorétinographie (réduction de l'amplitude de l'onde b) et de la présence d'un réflexe pupillaire relatif afférent a permis de différencier les deux formes ; ceci indique que certains des OVCR classifiés comme non ischémiques dans l'étude CVOS étaient probablement ischémiques et inversement (Hayreh et al., 1990a). De plus, l'étude a clairement démontré que les yeux avec le risque le plus important de néovascularisation irienne et/ou de l'angle irido-cornéen sont ceux qui ont 75 diamètres papillaires de non-perfusion ou plus (*The Central Vein Occlusion Study, Group N Report*, 1995). Il faut tenir compte de ce fait dans la prise en charge des OVCR ischémiques, même si la limite de dix diamètres papillaires de non-perfusion est toujours utilisée par la plupart des auteurs pour différencier les deux formes d'OVCR (Hayreh, 2005).

L'étude CVOS n'a pas fourni d'informations concernant l'histoire naturelle de la néovascularisation irienne et de l'angle irido-cornéen et son évolution vers le glaucome néovasculaire dans les OVCR ischémiques, puisque tous les yeux avec cette néovascularisation ont été traités. Il ne faut pas oublier que l'objectif primaire de la PPR est de prévenir le développement du glaucome néovasculaire. Hayreh a démontré que la néovascularisation oculaire ne complique pas l'OVCR non ischémique — sauf si elle est associée à d'autres affections oculaires susceptibles de la provoquer (par exemple, rétinopathie diabétique ou syndrome d'ischémie oculaire). Le glaucome néovasculaire complique seulement 45 % des formes ischémiques et ces dernières représentant approximativement 20 % de l'ensemble des OVCR : le risque de glaucome néovasculaire n'est que de 9 % ou 10 %, toutes OVCR comprises (Hayreh et al., 1983 ; Hayreh, 1983, 1994, 2003, 2005).

Par ailleurs, toute néovascularisation du segment antérieur n'évolue pas vers le glaucome néovasculaire, puisqu'un tiers des cas de néovascularisation irienne et un quart des cas de néovascularisations irienne et de l'angle irido-cornéen ne vont pas développer de glaucome néovasculaire. Ce dernier apparaît durant les sept ou huit premiers mois depuis la date de l'occlusion, après quoi le risque devient minime (Hayreh et al., 1983). Ces éléments sur l'histoire naturelle de la néovascularisation oculaire dans l'OVCR ischémique sont d'une grande importance clinique dans la prise en charge des OVCR (Hayreh, 2003). Néanmoins, du fait de l'évolution parfois

fulminante de la néovascularisation rétinienne vers le glaucome néovasculaire, dans la pratique clinique, une PPR est habituellement effectuée en présence d'une ischémie rétinienne sévère avant l'apparition des néovaisseaux.

L'étude CVOS n'a pas évalué non plus l'effet de la PPR sur le champ visuel périphérique des yeux traités, qui peut, en entraînant une constriction du champ visuel périphérique (Hayreh et al., 1990b ; Hayreh, 2005), aggraver la fonction visuelle globale de ces patients dont la vision centrale peut être déjà sévèrement altérée. Ceci d'autant plus que l'effet de la PPR sur l'acuité visuelle des yeux traités précocement ou pas n'était pas différent (*The Central Vein Occlusion Study, Group N Report*, 1995).

On notera également qu'il n'existe pas à ce jour d'étude randomisée pour l'évaluation thérapeutique du traitement laser pour les occlusions de la veine hémicentrale de la rétine. Il apparaît qu'il s'agit d'une entité distincte cliniquement et pathogénétiquement plus proche de l'OVCR que de l'OBVR, de même que pour le pronostic, la prise en charge et le risque d'apparition de glaucome néovasculaire, pour les formes ischémiques (Hayreh et Hayreh, 1980 ; Chopdar, 1982, 1984 ; Hayreh et al., 1983, 1994, 2004 ; Hayreh, 2005). Il a ainsi recommandé qu'elle soit prise en charge selon les critères de traitement de l'OVCR et non pas ceux de l'OBVR.

ANASTOMOSE VEINEUSE CHORIORÉTINIENNE INDUITE PAR LASER

L'idée de créer une anastomose iatrogène à but thérapeutique pour les pathologies vasculaires occlusives de la rétine a été proposée par divers auteurs (Verhoeff, 1948 ; Klien, 1960 ; Amalric et al., 1961 ; Wolf et Goldberg, 1980). En 1948, Verhoeff a décrit l'apparition d'une anastomose entre un vaisseau de la rétine et un vaisseau de la choroïde après avoir traité par diathermie un patient présentant la maladie d'Eales (Verhoeff, 1948). Des études expérimentales chez les animaux ont démontré qu'il était possible de créer sélectivement une anastomose entre la circulation veineuse de la rétine et celle de la choroïde au moyen d'une photocoagulation laser de haute énergie, à condition que la membrane de Bruch et la paroi veineuse soient rompues (McAllister et al., 1992 ; Vijayasekaran et al., 1994, 1995 ; Hauptert et al., 2003).

L'application chez l'homme a été réalisée pour la première fois en 1995 seulement, par McAllister et Constable chez les patients avec la forme non ischémique d'OVCR (McAllister et Constable, 1995). Par la suite, d'autres auteurs ont utilisé cette technique dans le but de « décompresser » la veine centrale de la rétine et permettre le drainage d'une partie du système veineux rétinien (Browning, 1999) vers la circulation de la choroïde, afin de diminuer l'œdème maculaire et la progression vers la forme ischémique.

Techniques

McAllister et Constable ont proposé l'utilisation du laser argon vert ou bleu-vert avec une taille de spot de 50 µm, d'une durée de 0,1 seconde et de 1,5-2,5 W de puissance (McAllister et Constable, 1995). Le site choisi pour le traitement se situait dans la partie inféro-temporale ou inféro-nasale, d'au moins trois diamètres papillaires à distance de la papille optique pour minimiser le risque de rupture d'une branche des artères ciliaires postérieures courtes et éviter une hémorragie sévère et/ou l'induction d'une anastomose artérioveineuse. Pour les mêmes raisons, le méridien horizontal — où passent les artères ciliaires longues postérieures — doit être évité. Les spots laser étaient appliqués sur le bord et à la proximité d'une branche mineure de la branche veineuse inféro-temporale ou

inféro-nasale afin de rompre la paroi veineuse et la membrane de Bruch adjacente.

Par la suite, McAllister a décrit une technique modifiée et plus sélective pendant laquelle un premier spot est appliqué sur la rétine adjacente à la veine pour rompre la membrane de Bruch suivi d'un deuxième spot sur le bord de la paroi veineuse ; en l'absence d'une rupture veineuse, un spot laser Yag de 3-5 mJ était appliqué sur le même endroit de la paroi veineuse.

Par la suite, Leonard et al. ont utilisé le laser argon vert ou bleu-vert avec une puissance plus faible de 0,6-1,5 W et une durée plus longue de 0,5 seconde ; le traitement était appliqué uniquement sur la rétine adjacente à une veine jusqu'à rupture de la membrane de Bruch et en évitant délibérément de rompre la paroi veineuse (Leonard et al., 2003). Récemment, d'autres auteurs ont proposé l'utilisation de traitements laser combinés avec trois longueurs d'onde différentes (Lu et al., 2007).

Résultats

Dans la première série des vingt-quatre yeux avec une OVCR non ischémique rapportée par McAllister et Constable, une anastomose fonctionnelle était présente chez 33 % des yeux. Une amélioration de l'acuité visuelle de 6/36 ou moins à 6/6-6/60 et aucun n'a progressé vers la forme ischémique, alors que c'était le cas chez 31 % des yeux sans anastomoses fonctionnelles ; dans ce dernier groupe, l'acuité visuelle finale variait de 6/9 à la perception lumineuse.

Le nombre moyen de traitements par œil était de 1,8 et le temps moyen était de cinq semaines jusqu'à ce que l'anastomose devienne fonctionnelle. Les résultats rapportés par la suite dans la littérature sont assez variables, à la fois en termes de fréquence d'anastomose fonctionnelle après traitement (25 % à 100 % selon les auteurs) et en termes de récupération visuelle. La récupération visuelle peut être limitée malgré la présence d'une anastomose fonctionnelle, ce qui est dû à la thrombose distale de la veine traitée avec une aggravation de l'ischémie rétinienne et/ou le développement d'altérations permanentes de l'épithélium pigmentaire de la macula en relation avec la chronicité de l'œdème maculaire (McAllister et Constable, 1995 ; Browning et Antoszyk, 1998 ; Fekrat et al., 1998 ; McAllister et al., 1998 ; Browning, 1999 ; Leonard et al., 2003 ; Antcliff et al., 2005 ; Lu et al., 2007). Les résultats semblent être meilleurs avec la technique modifiée de McAllister (McAllister et Constable, 1995 ; Browning et Antoszyk, 1998 ; McAllister et al., 1998 ; Browning, 1999).

L'induction d'une anastomose veineuse chorioretinienne a été essayée occasionnellement par certains auteurs dans la forme ischémique de l'OVCR, l'OBVR et l'occlusion veineuse hémicentrale non ischémique (Fekrat et al., 1998 ; Eckstein et McAllister, 2000 ; Kwok et al., 2003). Vu le nombre très limité d'études jusqu'à ce jour, on ne peut pas faire de conclusions sur l'efficacité du traitement pour ces dernières catégories d'occlusion veineuse, ni recommander son utilisation.

Complications

Les complications à la suite d'une anastomose veineuse chorioretinienne induite par le laser ont été décrites dans une étude

rétrospective de quatre-vingt-onze yeux avec la forme non ischémique d'OVCR (McAllister et al., 1998). Les complications immédiates étaient rares et concernaient des petites hémorragies sous-rétiniennes, pré-rétiniennes ou intravitréennes d'origine veineuse ou choroïdienne, qui apparaissaient au moment du traitement laser et qui étaient bien contrôlées lorsqu'une pression était exercée sur le globe oculaire avec la lentille de contact. Dans la semaine qui suivait le traitement, certains yeux développaient un hémato vitré minime à modéré, spontanément résolutif. Les complications tardives les plus fréquentes et les plus redoutables étaient les complications néovasculaires — y compris des néovaisseaux choroïdiens sous-rétiniens — observées dans 20 % des yeux traités. Les néovaisseaux se formaient en moyenne neuf semaines après l'application du laser et étaient associés à un certain degré d'ischémie rétinienne. Cette dernière pourrait être la conséquence de la progression de l'OVCR de la forme non ischémique à la forme ischémique avant que l'anastomose devienne fonctionnelle ou puisse être induite par l'occlusion distale du segment veineux traité.

En effet, une non-perfusion capillaire progressive a été observée chez 21 % des yeux et l'occlusion distale veineuse concernait 15 % des sites traités au laser. Les auteurs recommandent de photocoaguler les zones ischémiques avant l'apparition des complications néovasculaires et d'éviter d'appliquer cette modalité thérapeutique aux formes ischémiques des OVCR.

Une autre complication était la formation des proliférations fibreuses ou fibrovasculaires, dans 9 % des yeux, entraînant dans certains cas une traction maculaire. D'autres auteurs ont également décrit ces complications potentielles pouvant aller jusqu'au décollement tractionnel de la rétine et le glaucome néovasculaire (Browning et Rotberg, 1996 ; Eccarius et al., 1996 ; Luttrull, 1997 ; Aktan et al., 1998 ; Browning et Antoszyk, 1998 ; Bavbek et al., 2005). Dans la série publiée par Leonard et al., qui ont suivi dix-neuf yeux pendant une période moyenne de quarante-huit mois, les complications étaient limitées à l'apparition des foyers localisés de fibrose pré-rétinienne (Leonard et al., 2003). Les auteurs ont intentionnellement évité l'application du laser sur la paroi veineuse et ont utilisé des spots laser de durée plus longue et d'intensité plus faible par rapport à la technique initialement décrite (cf. *supra*).

CONCLUSION

Les études BVOS et CVOS décrites ici ont défini les recommandations actuellement suivies par la plupart des ophtalmologues pour le suivi et le traitement des occlusions veineuses de la rétine ; on doit toutefois garder à l'esprit leurs limitations. L'induction d'anastomoses veineuses chorioretiniennes au laser a été essayée principalement pour les formes non ischémiques des OVCR. Étant donné les complications et l'absence d'études randomisées de taille et de durée suffisantes comparant ce type de traitement avec l'histoire naturelle des OVCR, cette modalité thérapeutique ne fait pas partie actuellement des recommandations cliniques pour ce type de pathologie vasculaire de la rétine (Hayreh, 2003 ; Mohamed et al., 2007). L'absence de thérapeutique efficace dans certains cas, selon les études randomisées, a incité plusieurs investigateurs à évaluer d'autres possibilités thérapeutiques, telles que les injections intravitréennes de triamcinolone acétonide et de facteurs anti-VEGF.

- ✓ L'étude BVOS a démontré que la photocoagulation au laser argon améliore l'acuité visuelle de façon significative chez les yeux avec les caractéristiques suivantes : occlusion récente de la branche veineuse de la rétine, acuité visuelle inférieure ou égale à 20/40 liée à la présence d'un œdème maculaire non ischémique persistant depuis au moins trois mois, absence d'hémorragie intrarétinienne fovéale.
- ✓ La photocoagulation au laser argon du territoire affecté par une occlusion de la branche veineuse de la rétine permet de prévenir de façon significative le développement de la néovascularisation chez les yeux à haut risque (cinq diamètres papillaires de non-perfusion ou plus) et, lorsque celle-ci est installée, de réduire l'apparition de l'hématovitré. Cependant, il n'y a pas de bénéfice à traiter préventivement les yeux à risque avant le stade de la néovascularisation.
- ✓ Selon l'étude CVOS, le traitement laser maculaire en grille pour l'œdème maculaire non ischémique secondaire à une occlusion de la veine centrale de la rétine n'a pas eu de résultats visuels statistiquement significatifs et n'est pas recommandé.
- ✓ La PPR n'est pas recommandée avant l'apparition d'une néovascularisation irienne et/ou de l'angle irido-cornéen chez les yeux avec une occlusion de la veine centrale de la rétine non perfusée si le patient peut être suivi. Si une telle néovascularisation apparaît, la PPR est alors recommandée. Cependant, en cas d'ischémie très sévère de la rétine, la PPR est appliquée avant l'apparition des néovaisseaux.
- ✓ Il est généralement admis de prendre en charge les occlusions de la veine hémicentrale de la rétine selon les critères de traitement de l'occlusion de la veine centrale de la rétine.
- ✓ L'induction d'anastomoses veineuses chorioretiniennes au laser n'est pas actuellement recommandée pour le traitement des occlusions veineuses.

TRAITEMENT CHIRURGICAL

C. J. Pournaras, I. K. Petropoulos

Bien que la photocoagulation ait démontré une certaine efficacité pour améliorer l'acuité visuelle au cours de l'occlusion d'une branche veineuse de la rétine (OBVR), cet effet bénéfique sur l'acuité visuelle n'a pas été établi pour les cas d'occlusion de la veine centrale de la rétine (OVCR). En effet, une photocoagulation par grille maculaire favorise à une régression de l'œdème maculaire dans le cadre d'une OVCR sans améliorer significativement l'acuité visuelle (*The Central Vein Occlusion Study, Group M Report, 1995*)

De nombreuses procédures chirurgicales ont été préconisées pour le traitement des occlusions veineuses rétiniennes (OVR), y compris la vitrectomie, l'adventicectomie, la neurotomie optique radiaire et la création d'une anastomose chorioretinienne par voie chirurgicale.

Cependant, pour ces approches thérapeutiques, les résultats démontrant leur sécurité et leur efficacité par des études prospectives randomisées et contrôlées manquent à ce jour.

VITRECTOMIE

Chez les patients avec une OBVR, la présence d'un décollement postérieur du vitré est associée à une diminution significative du risque de développer une néovascularisation rétinienne, une hémorragie vitréenne ou un œdème maculaire (Avunduk et al., 1997). Une surface vitréorétinienne intacte constitue une charpente pour la néovascularisation (Avunduk et al., 1997 ; Takahashi et al., 1997), et la traction par les fibres vitréennes sur les cellules de Müller de la rétine prédispose à l'œdème maculaire cystoïde (Sebag et Balazs, 1984).

Ces observations attribuent au corps vitré un rôle dans la pathogenèse de la néovascularisation et de l'œdème maculaire, complications potentielles de l'OBVR. Son ablation permettrait dès lors la prévention de ces complications. Cependant, aucune étude sur la vitrectomie effectuée avant le développement de telles complications n'est disponible.

La vitrectomie serait indiquée dans le cas de décollement rétinien tractionnel et/ou en présence d'une hémorragie vitréenne

venant compliquer une OVR, permettant une amélioration de l'acuité visuelle (fig. 22-46) (Yeshaya et Treister, 1983 ; Amirikia et al., 2001).

En outre, même si l'œdème maculaire dans le cadre d'une OVCR est lié aux conséquences hémodynamiques de la microangiopathie, le développement d'adhérences vitréomaculaires peut favoriser la persistance de l'œdème maculaire (Kado et al., 1990 ; Hikichi et al., 1995). En effet, dans les yeux avec une OVCR non ischémique, la persistance d'une adhérence vitréomaculaire ou l'absence d'un décollement postérieur du vitré est plus fréquente en présence d'un œdème maculaire (76 %) qu'en absence de celui-ci (25 %) (Hikichi et al., 1995).

Certaines séries de cas rétrospectives ont rapporté des résultats anatomiques et fonctionnels bénéfiques après vitrectomie réalisée dans des yeux avec une OVCR associée à un œdème maculaire (Sekiryu et al., 2000 ; Mandelcorn et Nrusimhadavara, 2004 ; Leizaola-Fernández et al., 2005).

L'absorption de l'œdème maculaire liée à une OBVR pourrait être facilitée par la combinaison de la vitrectomie avec une injection de triamcinolone par voie intravitréenne ou sous-ténonienne. Dans une série non randomisée de dix-sept cas traités par vitrectomie et injection intravitréenne de triamcinolone, 82 % des yeux ont démontré une réduction rapide de l'œdème maculaire, associée à une amélioration de l'acuité visuelle ; pourtant, une récurrence de l'œdème est survenue dans 59 % des yeux (Tsujikawa et al., 2005). En outre, une série rétrospective contrôlée de quinze cas n'a pas montré de différence significative concernant l'acuité visuelle et l'épaisseur maculaire entre les patients traités par injection de triamcinolone seule ou combinée avec une vitrectomie (Hirano et al., 2007). L'effet bénéfique à long terme de cette association thérapeutique reste à prouver.

ADVENTICECTOMIE POUR L'OCCLUSION DE BRANCHE VEINEUSE DE LA RÉTINE

L'adventicectomie consiste en la séparation chirurgicale d'une artère et d'une veine rétiniennes. Cette modalité thérapeutique découle du fait que l'OBVR survient typiquement au niveau d'un croisement artérioveineux où l'artère et la veine rétiniennes sont entourées par la même gaine adventitielle.

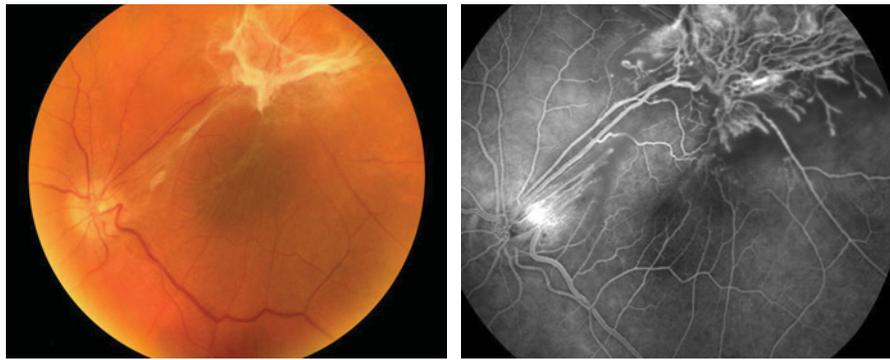


Fig. 22-46 – *Patiente hypertendue de 52 ans ayant présenté une OBVR de la veine temporale supérieure de son œil gauche. Acuité visuelle : numérotation digitale. a. Décollement tractionnel de la région maculaire induit par la rétraction d'une prolifération fibrovasculaire le long des vaisseaux temporaux supérieurs. b. Image angiographique en préopératoire. L'acuité visuelle se limitait à la numérotation digitale. c. Photographie couleur du pôle postérieur et de la périphérie rétinienne trois ans après vitrectomie, ablation de la fibrose, endophotocoagulation de la région affectée et tamponnement par gaz (SF6 20 %). d. Image angiographique trois ans après la vitrectomie. Une récupération anatomique et fonctionnelle a été observée. L'acuité visuelle est augmentée à 6/10 Snellen.*

Les modifications pariétales artérioveineuses en cas d'hypertension artérielle ou de sénescence, ainsi que le rétrécissement de la paroi veineuse par l'adventice commune fibrosée, représentent le mécanisme physiopathogénique le plus fréquent de l'OBVR.

Classiquement, l'OBVR survient au niveau des croisements artérioveineux (Leber, 1877 ; Zhao *et al.*, 1993 ; Staurengi *et al.*, 1994), particulièrement quand l'artère passe au-dessus de la veine (Weinberg *et al.*, 1990a ; Zhao *et al.*, 1993). À cet endroit, l'artère et la veine partagent la même gaine adventitielle (Yanoff et Fine, 1982). Une hypertension artérielle systémique est présente chez 50 % à 75 % des patients avec une OBVR (Gutman et Zegarra, 1974 ; *The Eye Disease Case-control Study Group*, 1993). Les données histopathologiques au cours de l'évolution de cette pathologie indiquent une hypertrophie et une fibrose de la couche médiane de la paroi artérielle. Il s'en suit une compression de la paroi de la veine (Frangieh *et al.*, 1982 ; Weinberg *et al.*, 1990a), entraînant en aval un flux sanguin turbulent, ainsi que des modifications endothéliales de la paroi veineuse distales aux croisements artérioveineux (Kumar *et al.*, 1998).

Les turbulences associées à une stase veineuse prédisposent à la formation d'un thrombus en présence de lésions endothéliales (DePaola *et al.*, 1992), pouvant induire une OBVR.

L'évolution naturelle de cette pathologie vasculaire semble favorable : 60 % des patients atteignent un niveau d'acuité visuelle supérieur ou égal à 20/40 (Gutman et Zegarra, 1974 ; Finkelstein, 1992).

Une photocoagulation au laser en présence d'un œdème maculaire est recommandée (*The Branch Vein Occlusion Study Group*, 1984, 1986). Le traitement au laser augmente la probabilité d'améliorer l'acuité visuelle au-delà de 50 % ; cependant, son efficacité n'a pas été prouvée chez des patients avec une acuité visuelle inférieure ou égale à 20/200 (*The Branch Vein Occlusion Study Group*, 1984).

Par conséquent, l'adventicectomie est une approche chirurgicale complémentaire, proposée dans le but de traiter les cas d'OBVR associés à un mauvais pronostic visuel.

Cette méthode, développée ces dernières années, consiste en la séparation de l'artère et de la veine de leur gaine commune au niveau du croisement artérioveineux concerné, ce qui décomprime la veine présumée occluse (fig. 22-47).

En 1988, Osterloh et Charles furent les premiers à rapporter la technique de l'adventicectomie chez un patient présentant une OBVR et une acuité visuelle de 20/200 liée à la présence d'un œdème maculaire (Osterloh et Charles, 1988). Il s'agissait d'une

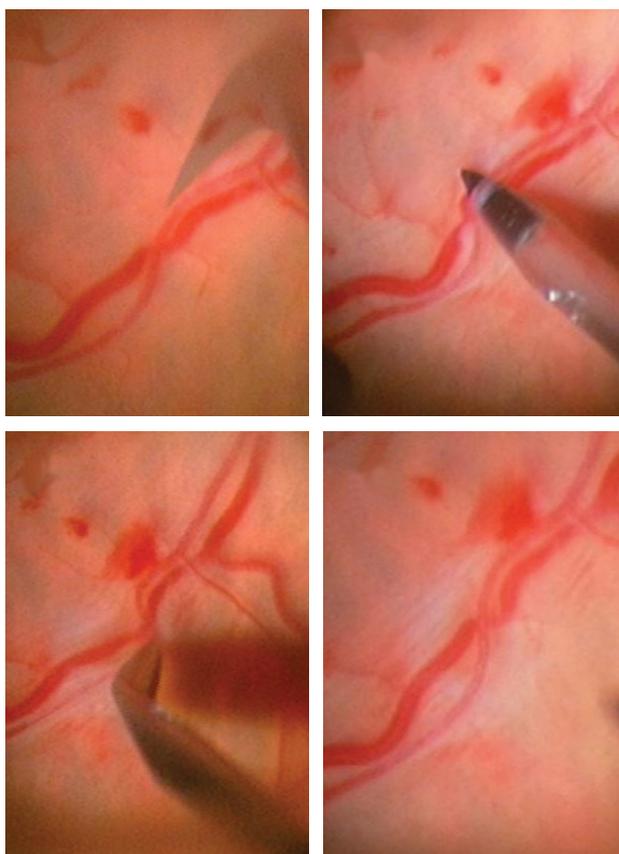


Fig. 22-47 – Adventicectomie artérioveineuse. **a.** Après ablation de la membrane limitante interne et d'une couche des cellules gliales qui entourent les artérioles, la gaine commune artérioveineuse est partiellement coupée au moyen d'un couteau courbé. **b.** et **c.** Puis, au moyen d'une lame tranchante, les vaisseaux sont séparés. **d.** Après l'adventicectomie, l'aspect de la dilatation au niveau de la portion veineuse distale au croisement n'est pas modifié.

| | |
|---|---|
| a | b |
| c | d |

femme hypertendue de cinquante-quatre ans avec une histoire de vision déformée durant deux ou trois semaines, le croisement artérioveineux atteint étant proche de la papille, signe d'un mauvais pronostic visuel (Blankenship et Okun, 1973). Une vitrectomie par la pars plana avec une décompression chirurgicale du croisement artérioveineux au niveau de l'OBVR fut réalisée. La gaine commune artérioveineuse fut partiellement coupée et la veine décomprimée, au moyen des ciseaux de Sutherland et d'un couteau courbé. Les auteurs n'ont pas rapporté de complications per- ou postopératoires. L'acuité visuelle s'améliora de 20/200 à 20/25 après huit mois ; cependant, la dilatation capillaire résiduelle et l'œdème maculaire persistèrent.

Plus récemment, Opremcak et Bruce ont rapporté les résultats d'une étude prospective non randomisée chez quinze patients avec une OBVR et une acuité visuelle réduite (inférieure ou égale à 20/70) liée à la présence d'une hémorragie, d'un œdème ou d'une ischémie maculaire ; ces patients ont été traités par vitrectomie et adventicectomie (Opremcak et Bruce, 1999). À la fin d'une période de suivi de cinq mois, tous les yeux présentaient une meilleure perfusion à l'angiographie à la fluorescéine, douze yeux (80 %) présentaient d'une acuité visuelle stable ou améliorée, et dix yeux (67 %) présentaient un gain visuel moyen de quatre lignes. Chez deux patients, une hémorragie à partir des vaisseaux réiniens est survenue et une hémostase a été réalisée par une endodiathermie directe.

Dès lors, plusieurs études non comparatives (Shah, 2000 ; Shah et al., 2000 ; Dotrelova et al., 2001 ; Charbonnel et al., 2004) et comparatives non randomisées (Mester et Dillinger, 2001 ; Mason III et al., 2004 ; Avci et al., 2008) ont rapporté une amélioration significative de l'acuité visuelle pour la plupart des yeux opérés par cette méthode. En outre, les yeux ainsi traités ont présenté une reperfusion capillaire supérieure à celle du groupe contrôle traité par photocoagulation au laser.

Malgré ces résultats favorables, cette chirurgie n'est pas appliquée en routine par les chirurgiens vitréorétiniens, la méthode étant considérée comme techniquement difficile à réaliser et souvent associée à des complications opératoires. Dans une petite série de trois cas avec une OBVR, un traumatisme vasculaire conduisant à une hémorragie vitréenne postopératoire précoce dans un œil ainsi qu'une occlusion complète de la veine affectée dans un autre ont été rapportés, expliquant les résultats défavorables (Le Rouic et al., 2001).

La séparation de l'artère et de la veine par section de l'adventice commune au niveau du croisement artérioveineux concerné est supposée décompresser la veine présumée occluse et rétablir la circulation veineuse. Ceci a été affirmé par les études initiales où les yeux ainsi traités ont présenté une reperfusion capillaire à l'angiographie à la fluorescéine (Opremcak et Bruce, 1999 ; Mester, 2000). Des études rapportent une amélioration du drainage veineux dans le réseau affecté, confirmée par la diminution du temps circulatoire en postopératoire (Yamaji et al., 2004), et une diminution à long terme du temps de passage artérioveineux (Kube et al., 2005). Ceci indique une restauration partielle de la perfusion rétinienne normale dans la branche affectée, ainsi qu'une amélioration du flux sanguin. Dans une autre étude, l'amélioration du flux sanguin des vaisseaux affectés, passant de $14,1 \pm 5,7$ à $27,3 \pm 11,3 \text{ pixel}^2 \cdot \text{s}^{-1}$, semble être corrélée à une réduction significative de l'épaisseur de la fovéa de 536 ± 84 à $366 \pm 134 \mu\text{m}$ ($p < 0,03$) (Horio et Horiguchi, 2005).

Une étude approfondie demeure nécessaire compte tenu de résultats récents rapportant, pour la plupart des cas, l'absence de signes de reperfusion peropératoire de la veineuse occluse (Avci et al., 2006).

L'analyse et la comparaison entre les études effectuées sur l'adventicectomie sont difficiles en raison des différences et des variations entre les méthodes, et de l'absence de groupe contrôle.

Concernant la régression de l'œdème maculaire secondaire à une OBVR, la vitrectomie seule, avec ou sans ablation de la membrane limitante interne, semble être aussi efficace que la vitrectomie associée à l'adventicectomie (Becquet et al., 2003 ; Figueroa et al., 2004).

Par ailleurs, l'adventicectomie sans vitrectomie, réalisée au moyen d'un système de 25 gauges, a apporté des résultats indiquant une amélioration clinique (Fujii et al., 2003 ; Lakhanpal et al., 2005), et la restauration du flux sanguin (Lakhanpal et al., 2005).

Récemment, une étude prospective randomisée a analysé comme paramètres principaux l'acuité visuelle corrigée et l'épaisseur fovéolaire chez dix-huit yeux opérés par une vitrectomie avec adventicectomie. Le groupe contrôle comprenait dix-huit yeux vitrectomisés sans adventicectomie. L'acuité visuelle moyenne augmentait significativement dans les deux groupes ; de plus, à aucun moment il n'existait de différence significative entre les deux groupes concernant l'amélioration de l'acuité visuelle corrigée ou la diminution de l'épaisseur fovéolaire.

Pourtant, les résultats indiquent qu'une intervention chirurgicale précoce pourrait apporter une meilleure récupération visuelle (Kumagai et al., 2007).

Ces observations apportent des résultats contradictoires quant à l'utilité de l'adventicectomie pour le traitement de l'OBVR. Afin de mieux évaluer les résultats de cette approche thérapeutique, des études prospectives randomisées sont indispensables.

NEUROTOMIE OPTIQUE RADIAIRE POUR L'OCCLUSION DE LA VEINE CENTRALE DE LA RÉTINE

Le relâchement de la compression vasculaire au niveau de la lame criblée a été proposé pour améliorer le retour veineux dans les yeux avec une OVCR. Il peut se réaliser par voie externe ou interne au moyen d'une neurotomie optique radiaire ou d'une ponction de la lame criblée.

Approche externe

L'approche externe pour la décompression de la gaine du nerf optique a été tentée par incision de l'anneau scléral postérieur et de la dure-mère entourant le nerf optique.

Cependant, bien que quelques études aient démontré une amélioration de l'acuité visuelle en postopératoire (Vasco-Posada, 1972 ; Arciniegas, 1984 ; Dev et Buckley, 1999), cette approche thérapeutique est très peu appliquée actuellement. De surcroît, elle expose au risque d'une occlusion des vaisseaux ciliaires.

Neurotomie optique radiaire

La neurotomie optique radiaire consiste en la section de la lame criblée et de l'anneau scléral adjacent via une approche interne. Afin d'atteindre la lame criblée, une approche du nerf optique par voie vitréorétinienne a été proposée (Opremcak et al., 2001).

Ainsi, après une vitrectomie standard par la pars plana, une neurotomie optique radiaire a été réalisée du côté nasal du disque optique — afin d'éviter un traumatisme des fibres nerveuses du faisceau inter-papillo-maculaire. Un couteau était placé à l'extrémité du disque optique et dirigé postérieurement, sectionnant une portion de la lame criblée et de l'anneau scléral adjacent (fig. 22-48).

La neurotomie optique radiaire servirait à entraîner un relâchement de la pression dans le compartiment de sortie sclérale — l'espace qui contient le canal scléral, la plaque cribriforme, le nerf optique et l'artère et la veine centrales de la rétine. Ceci favoriserait l'augmentation du diamètre de la veine centrale de la rétine qui, à son tour, entraînerait une augmentation du flux veineux et permettrait au thrombus de se dégager.

Dans la série initiale et, plus récemment, dans une série de cent dix-sept cas consécutifs, une amélioration anatomique et clinique, constatée à l'examen à la photographie du fond d'œil ainsi qu'à l'angiographie à la fluoresceïne, a été objectivée pour la majorité des patients. À part une petite hémorragie occasionnelle limitée au niveau du site de l'incision, il n'y a pas eu d'autres complications per- ou postopératoires observées dans l'étude initiale (Opremcak et al., 2001). Une néovascularisation du segment antérieur a été constatée chez 6 % des patients avec une OVCR (Opremcak et al., 2006).

Plus récemment, cent sept patients ont été traités par une neurotomie optique radiaire pour une OVCR dans le cadre d'une étude multicentrique. La durée médiane du suivi était de six mois (entre un et vingt-quatre mois). Les patients avec un intervalle de plus de quatre-vingt-dix jours entre la neurotomie optique radiaire et l'épisode d'OVCR ne présentaient pas de modification significative de l'acuité visuelle après les six mois de suivi. Le développement d'anastomoses rétino-optico-ciliaires, observé dans dix-huit cas sur trente, s'accompagnait d'une amélioration de l'acuité visuelle de six lignes en moyenne. Les examens du champ visuel montraient divers déficits dans 86,8 % des cas. Une lésion iatrogène de l'artère centrale de la rétine s'est produite chez un patient (0,9 %). La majorité des patients a présenté une rapide normalisation des caractéristiques morphologiques du fond d'œil ainsi qu'une amélioration

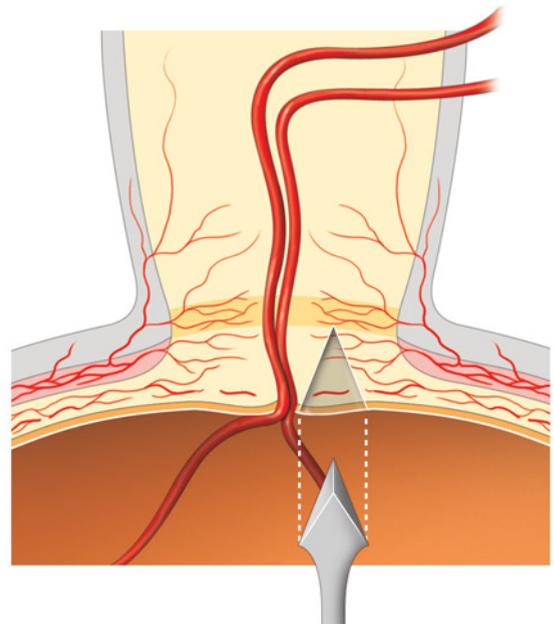


Fig. 22-48 – **Présentation schématique de la technique de la neurotomie optique radiaire.** Après une vitrectomie standard par la pars plana, un couteau est placé à l'extrémité nasale du disque optique et il est dirigé postérieurement dans le but de sectionner la lame criblée et l'anneau scléral adjacent. Cet acte servirait à relâcher la compression de la veine centrale de la rétine, permettant le rétablissement du flux veineux.

ration de l'acuité visuelle comparée à l'évolution naturelle de l'OVCR (Hasselbach et al., 2007).

Dans plusieurs petites séries de patients avec une OVCR, des complications, telles qu'une hémorragie sévère (Takaya et al., 2006), une néovascularisation postopératoire du site de la neurotomie et du segment antérieur (Weizer et al., 2003 ; Schneider et al., 2005a), des altérations du champ visuel (Schneider et al., 2005b) dues à l'ischémie de la tête du nerf optique suite à la résection du cercle de Zinn ou à une trans-section des fibres nerveuses (Williamson et al., 2003), et un décollement de rétine (Samuel et al., 2003) provenant du site de l'incision, ont été rapportées.

Certains investigateurs ont proposé que la neurotomie optique radiaire pouvait faciliter la formation d'anastomoses chorioretiniennes (Friedman, 2003 ; Garcia-Arumii et al., 2003 ; Nomoto H., 2004), tandis que d'autres estiment que les résultats favorables sont liés aux effets de la vitrectomie seule, voire à l'évolution naturelle de la maladie (Hayreh et al., 2002a).

Le fondement théorique proposé pour cette procédure demeure controversé (fig. 22-49). Certains soutiennent qu'il est peu probable qu'une seule incision localisée puisse provoquer une décompression significative de la lame criblée — composée d'une matrice entremêlée de fibres de collagène et d'élastine, une structure relativement rigide et non élastique (Hayreh et Vrabec, 1966 ; Hayreh, 2002b ; Hayreh et al., 2002a). De plus, plusieurs cas d'OVCR ne présentent pas d'occlusion au niveau du site de décompression proposé.

Le fait que la neurotomie optique radiaire arrive à décompresser la veine centrale de la rétine au niveau de la lame criblée, ne permet pas d'affirmer que le site d'occlusion est libéré, dans la mesure où ce site peut être en un lieu variable postérieur à la lame criblée, et non au niveau même de celle-ci.

Les modifications pariétales artérioveineuses dans le cas d'hypertension artérielle ou de sénescence, et le rétrécissement de la paroi veineuse par l'adventice commune fibrosée, représentent également le mécanisme physiopathogénique de l'OVCR, compte tenu du parcours commun dans la tête du nerf optique. Or, la neurotomie optique radiaire ne permet pas la séparation des deux vaisseaux le long de leur parcours commun dans le nerf optique. La veine centrale de la rétine se situe en temporal de l'artère dans le nerf optique, toutes deux contenues par une adventice fibreuse commune. Ainsi, une incision nasale pratiquée au cours d'une neurotomie optique radiaire ne peut permettre la décompression au niveau de la veine (cf. fig. 22-11) (Hayreh, 2004).

L'examen histopathologique d'un œil humain dix-huit semaines après neurotomie optique radiaire pour OVCR dans le but de soulager la pression mécanique sur la veine centrale de la rétine a permis d'observer des fragments déplacés de la membrane de Bruch entourés par un tissu rétinien au niveau de la partie nasale de la papille. Une discrète cicatrice au même endroit et jusqu'à la plaque cribiforme fut également observée, sans impliquer la sclère adjacente ni les vaisseaux rétinien. Le nerf optique présentait une atrophie avancée, avec seulement un petit contingent de fibres nerveuses viables en temporal. L'histopathologie après une neurotomie optique radiaire n'apporte donc pas d'indication en faveur du mécanisme d'action postulé (Vogel et al., 2006).

Pour le moment, il n'existe pas de preuves suffisantes pour recommander la neurotomie optique radiaire. Les études actuelles manquent de groupes contrôles. L'amélioration visuelle observée après cette procédure pourrait être due à l'effet de la vitrectomie seule ou à l'évolution naturelle de la maladie.

Ponction de la lame criblée

Il s'agit d'une chirurgie trans-vitréenne du disque optique destinée à créer une ouverture périvasculaire dans la lame criblée. Ceci vise à relâcher la constriction postulée s'exercer sur la veine centrale de la rétine par le tissu conjonctif qui l'entoure au niveau de la lame criblée. L'augmentation du diamètre de la lumière de la veine centrale de la rétine qui en résulte peut alors permettre le passage du thrombus ou relâcher la pression prédisposant à la formation d'un thrombus. De manière alternative, cette chirurgie rétablirait un flux sanguin suffisant au niveau de la lame criblée pour permettre une augmentation de la perfusion de la rétine, même si le thrombus n'est pas délogé ou expulsé de manière mécanique.

Jusqu'ici, la faisabilité de cette technique n'a été expérimentée que sur des cadavres humains et sur des yeux de porcs énucléés (Lit et al., 2002). Tant que cette opération relèvera de ces domaines, il ne sera pas possible d'en déterminer le degré de réussite.

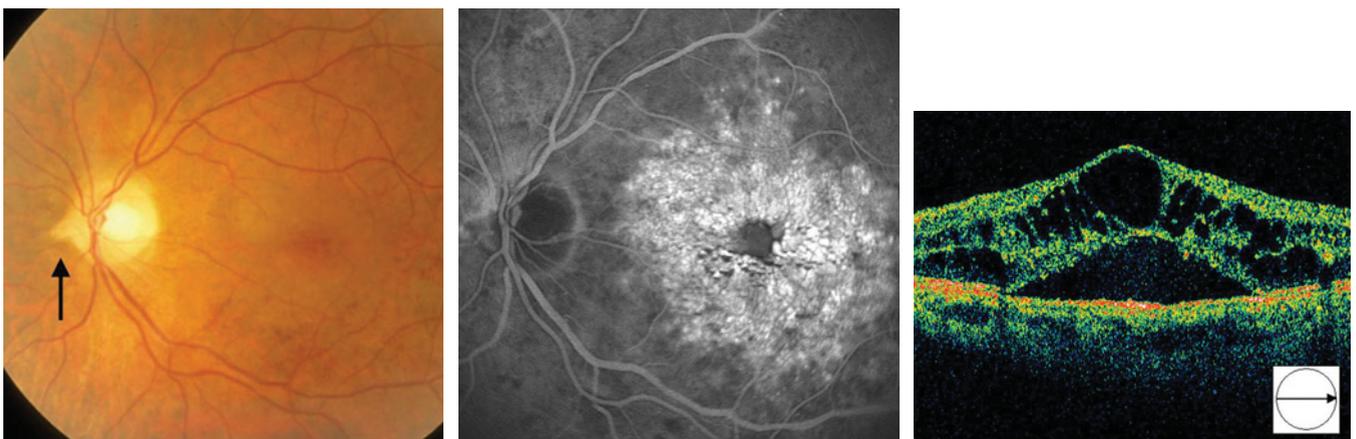


Fig. 22-49 – **Neurotomie optique radiaire.** a. Patient de 50 ans avec une OVCR traitée par neurotomie optique radiaire (flèche). b. Trois mois après la neurotomie, persistance d'un œdème maculaire cystoïde très étendu. c. Un décollement séreux de la rétine est associé à un œdème rétinien au niveau maculaire. L'acuité visuelle est à 1/20 Snellen.

a | b | c

CONCLUSION

Au vu des risques d'effets secondaires sévères potentiels, des études randomisées incluant un plus grand nombre de patients sont nécessaires afin d'évaluer les effets de la vitrectomie seule, de la vitrectomie associée à l'adventicectomie ou à la neurotomie optique radiaire, par

rapport au traitement standard. De plus, ces études devraient recueillir des données standardisées de la fonction visuelle incluant la périmétrie, ainsi que les effets secondaires. Ces procédures demeurent pour l'instant en cours d'investigation. Le tableau 22-XIX résume les recommandations cliniques pour les OBVR et OVCR. Le niveau d'évidence est également indiqué pour les divers types d'interventions.

Tableau 22-XIX
Résumés des recommandations cliniques pour l'OBVC et OVCR.

| Résumé des recommandations cliniques pour l'occlusion de branche veineuse de la rétine (OBVR) | | |
|---|-------------------|--|
| Type d'intervention | Niveau d'évidence | Recommandations |
| Photocoagulation maculaire en grille | A, I | La photocoagulation maculaire en grille permet de réduire l'œdème maculaire et d'améliorer l'acuité visuelle chez les patients avec une OBVR avec œdème maculaire et acuité visuelle égale ou inférieure à 20/40 |
| | B, II | La présence des zones d'ischémie maculaire peut limiter le bénéfice de la photocoagulation en grille |
| | C, III | Probablement sans bénéfice chez les patients avec une OBVR d'une durée de plus d'un an et avec une acuité visuelle inférieure ou égale à 20/200 |
| Photocoagulation du territoire affecté | A, I | Photocoagulation du territoire ischémique affecté est recommandée en présence d'une néovascularisation rétinienne et/ou papillaire |
| Injection intravitréenne des corticostéroïdes | B, II | L'injection intravitréenne des corticostéroïdes peut améliorer l'acuité visuelle chez les patients présentant un œdème maculaire secondaire à une OBVR |
| Hémodilution | B, III | L'hémodilution routinière dans le but d'améliorer l'acuité visuelle ou de prévenir la néovascularisation n'est pas recommandée |
| Vitrectomie avec adventicectomie | B, III | La chirurgie routinière dans le but d'améliorer l'acuité visuelle ou de prévenir la néovascularisation n'est pas recommandée |
| Ticlopidine, troxurétine | B, III | La prescription routinière de ces médicaments dans le but d'améliorer l'acuité visuelle ou de prévenir la néovascularisation n'est pas recommandée |

| Résumé des recommandations cliniques pour l'occlusion de la veine centrale de la rétine (OVCR) | | |
|--|-------------------|---|
| Type d'intervention | Niveau d'évidence | Recommandations |
| Photocoagulation panrétinienne | A, I | La PPR prophylactique dans l'OVCR sans néovascularisation n'est pas recommandée si un suivi régulier des patients est possible ; elle doit être réalisée en présence de néovascularisation du segment antérieur |
| Photocoagulation maculaire en grille | A, II | La photocoagulation maculaire en grille en présence d'œdème maculaire secondaire à une OVCR n'est pas recommandée |
| Hémodilution | B, II | L'hémodilution en hospitalisation suivant un protocole avec un résultat clinique statistiquement significatif peut améliorer l'acuité visuelle chez certains patients avec une OVCR |
| Injection intravitréenne des corticostéroïdes | B, III | L'injection intravitréenne des corticostéroïdes peut améliorer l'acuité visuelle chez les patients présentant un œdème maculaire secondaire à une OVCR non ischémique |
| Anastomose chorio-rétinienne induite au laser | B, III | L'utilisation routinière de la photocoagulation pour induire une anastomose chorio-rétinienne dans le but d'améliorer l'acuité visuelle chez les patients avec une OVCR non ischémique n'est pas recommandée. |
| Ticlopidine, troxurétine, prostacycline | B, III | La prescription routinière de ces médicaments dans le but d'améliorer l'acuité visuelle ou de prévenir la néovascularisation n'est pas recommandée |

Partiellement modifié à partir de *McIntosh R.L. et al., Ophthalmology 2007* et *Mohammed Q. et al., Ophthalmology 2007*

Niveau d'évidence clinique: présenté en fonction de l'importance des résultats cliniques (A, B, C) et de la qualité d'évidence scientifique.

A : très important ou crucial pour de bons résultats cliniques,

B : modérément important pour les résultats cliniques,

C : probablement pertinent mais pas critique pour les résultats cliniques

I : données avec une forte évidence en faveur d'une recommandation clinique,

II : forte évidence en faveur d'une recommandation clinique mais l'évidence de certaines qualités manque, justifiant ainsi une recommandation clinique pour les experts.

III : évidence insuffisante en faveur ou contre une recommandation

- ✓ Plusieurs approches chirurgicales ont été tentées pour le traitement des occlusions veineuses rétiniennes.
- ✓ La vitrectomie peut être bénéfique pour la résorption d'un œdème maculaire lié à la persistance d'adhérences vitréomaculaires, pour un décollement rétinien tractionnel, et pour éliminer une hémorragie vitréenne.
- ✓ L'adventicectomy, qui consiste en la séparation chirurgicale de l'adventice commune entre une artère et une veine rétiniennes à l'endroit de leur croisement, pourrait faciliter la régression de l'œdème maculaire lié à une occlusion de branche veineuse rétinienne.
- ✓ La neurotomie optique radiaire, qui consiste en une incision par voie interne de la lame criblée et de l'anneau scléral au niveau de la tête du nerf optique, a été proposée pour décompresser la veine centrale lors d'une occlusion mais ne peut être recommandée en l'absence d'étude contrôlée.
- ✓ Des études prospectives randomisées et contrôlées sont nécessaires pour prouver l'efficacité anatomique et fonctionnelle et la sécurité de ces approches thérapeutiques.

BIBLIOGRAPHIE

Adamis A.P., Shima D.T., Tolentino M.J. *et al.* (1996). Inhibition of vascular endothelial growth factor prevents retinal ischemia-associated iris neovascularization in a nonhuman primate. *Arch Ophthalmol*, 114 : 66-71.

Ahmadieh H., Moradian S. et Malihi M. (2005). Rapid regression of extensive retinovitreal neovascularization secondary to branch retinal vein occlusion after a single intravitreal injection of bevacizumab. *Int Ophthalmol*, 26 : 191-193.

Aiello L.P., Avery R.L., Arrigg P.G. *et al.* (1994). Vascular endothelial growth factor in ocular fluid of patients with diabetic retinopathy and other retinal disorders. *N Engl J Med*, 331 : 1480-1487.

Akiba J., Kado M., Kakehashi A. *et al.* (1991). Role of the vitreous in posterior segment neovascularization in central retinal vein occlusion. *Ophthalmic Surg*, 22 : 498-502.

Aktan S.G., Subasi M., Akbatur H. *et al.* (1998). Problems of chorioretinal venous anastomosis by laser for treatment of nonischemic central retinal vein occlusion. *Ophthalmologica*, 212 : 389-393.

Albisinni R., Coppola A., Loffredo M. *et al.* (1998). Retinal vein occlusion and inherited conditions predisposing to thrombophilia. *Thromb Haemost*, 80 : 702-703.

Alder V.A., Cringle S.J. et Brown M. (1987). The effect of regional retinal photocoagulation on vitreal oxygen tension. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 28 : 1078-1085.

Alhenc-Gelas M., Aiach M. et De Moerloose P. (2001). Venous thromboembolic disease : risk factors and laboratory investigation. *Semin Vasc Med*, 1 : 81-88.

Alon T., Hemo I., Itin A. *et al.* (1995). Vascular endothelial growth factor acts as a survival factor for newly formed retinal vessels and has implications for retinopathy of prematurity. *Nat Med*, 1 : 1024-1028.

Amalric P., Bessou P. et Lescure F. (1961). Le problème des anastomoses cilio-rétiniennes dans les thromboses de la veine centrale. Déduction thérapeutique. *Bull Soc Ophthalmol Fr*, 8 : 882-888.

Amirikia A., Scott I.U., Murray T.G. *et al.* (2001). Outcomes of vitreoretinal surgery for complications of branch retinal vein occlusion. *Ophthalmology*, 108 : 372-376.

Antcliff R.J., Mayer E.J., Williamson T.H. *et al.* (2005). Early chorioretinal anastomosis in non-ischaemic CRVO : a randomised trial. *Br J Ophthalmol*, 89 : 780-781.

Antonetti D.A., Barber A.J., Hollinger L.A. *et al.* (1999). Vascular endothelial growth factor induces rapid phosphorylation of tight junction proteins occludin and zonula occludens 1. A potential mechanism for vascular permeability in diabetic retinopathy and tumors. *J Biol Chem*, 274 : 23463-23467.

Arciniegas A. (1984). Treatment of the occlusion of the central retinal vein by section of the posterior ring. *Ann Ophthalmol*, 16 : 1081-1086.

Arend O., Remky A., Jung F. *et al.* (1996). Role of rheologic factors in patients with acute central retinal vein occlusion. *Ophthalmology*, 103 : 80-86.

Arend O., Harris A., Wolter P. *et al.* (2003). Evaluation of retinal haemodynamics and retinal function after application of dorzolamide, timolol and latanoprost in newly diagnosed open-angle glaucoma patients. *Acta Ophthalmol Scand*, 81 : 474-479.

Arjamaa O. et Nikinmaa M. (2006). Oxygen-dependent diseases in the retina : role of hypoxia-inducible factors. *Exp Eye Res*, 83 : 473-483.

Arnaud B., Dupeyron G., Bloise L. *et al.* (1987). Traitement des occlusions veineuses rétiniennes par hémomodulation aiguë normovolémique. *Bull Mém Soc Fr Ophthalmol*, 1 : 167-170.

Arsene S., Delaigne M.L., Le Lez F. *et al.* (1998). A comparative study between human 4 % albumin and hydroxyethylamidon as substitution solution used during isovolemic hemodilution in retinal vein occlusion. *Invest Ophthalmol Vis Sci* : ARVO, poster n° 2772.

Arsene S., Giraudeau B., Le Lez M.-L. *et al.* (2002). Follow up by colour Doppler imaging of 102 patients with retinal vein occlusion over 1 year. *Br J Ophthalmol*, 86 : 1243-1247.

Arsene S., Delahousse B., Regina S. *et al.* (2005). Increased prevalence of factor V Leiden in patients with retinal vein occlusion and under 60 years of age. *Thromb Haemost*, 94 : 101-106.

Attariwala R., Jensen P.S. et Glucksberg M.R. (1997). The effect of acute experimental retinal vein occlusion on cat retinal vein pressures. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 38 : 2742-2749.

Aubry I. (1988). Intérêt de l'hémomodulation normovolémique par dextrans dans le traitement des occlusions veineuses rétiniennes. Thèse de médecine. Montpellier I.

Avci R., Inan U.U. et Kaderli B. (2008). Evaluation of arteriovenous crossing sheathotomy for decompression of branch retinal vein occlusion. *Eye*, 22 : 120-127.

Avila C.P. Jr, Bartsch D.U., Bitner D.G. *et al.* (1998). Retinal blood flow measurements in branch retinal vein occlusion using scanning laser Doppler flowmetry. *Am J Ophthalmol*, 126 : 683-690.

Avunduk A.M., Cetinkaya K., Kapicioglu Z. *et al.* (1997). The effect of posterior vitreous detachment on the prognosis of branch retinal vein occlusion. *Acta Ophthalmol Scand*, 75 : 441-442.

Baglivo E., Dosso A. et Pourmaras C. (1997). Thrombus and branch retinal vein occlusion. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 235 : 10-13.

Bakri S.J. et Kaiser P.K. (2005). Posterior subtenon triamcinolone acetamide for refractory diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol*, 139 : 290-294.

Bashshur Z.F., Ma'luf R.N., Allam S. *et al.* (2004). Intravitreal triamcinolone for the management of macular edema due to nonischemic central retinal vein occlusion. *Arch Ophthalmol*, 122 : 1137-1140.

Battaglia Parodi M., Saviano S., Bergamini L. *et al.* (1999a). Grid laser treatment of macular edema in macular branch retinal vein occlusion. *Doc Ophthalmol*, 97 : 427-431.

Battaglia Parodi M., Saviano S. et Ravalico G. (1999b). Grid laser treatment in macular branch retinal vein occlusion. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 237 : 1024-1027.

Bavbek T., Yenice O. et Toygar O. (2005). Problems with attempted chorioretinal venous anastomosis by laser for nonischemic CRVO and BRVO. *Ophthalmologica*, 219 : 267-271.

Becquet F., Le Rouic J.-F., Zanlonghi X. *et al.* (2003). Efficacité du traitement chirurgical de l'œdème maculaire chronique secondaire à une occlusion de branche veineuse rétinienne. *J Fr Ophthalmol*, 26 : 570-576.

Ben-Nun J. (2001). Capillary blood flow in acute branch retinal vein occlusion. *Retina*, 21 : 509-512.

Bernoussi A., Bencheikroun N., Loughzail K. *et al.* (2002). Occlusion veineuse rétinienne et maladie de Kahler : à propos d'un cas. *J Fr Ophthalmol*, 25 : 160.

Blankenship G.W. et Okun E. (1973). Retinal tributary vein occlusion. History and management by photocoagulation. *Arch Ophthalmol*, 89 : 363-368.

Bokobza Y. et d'Arbigny P. (1991). Intérêt de l'extrait de *Ginkgo Biloba* (EGb 761) dans le traitement des occlusions de la veine centrale de la rétine ou de ses branches. *ONO*, 11 : 37-40.

Bouvier P., Hehn F., Meckler G. *et al.* (1993). La place de l'hémomodulation normovolémique dans les occlusions veineuses rétiniennes. *Ann Med Nancy Est*, 32 : 247-249.

Boyd S., Owens D., Gin T. *et al.* (2001). Plasma homocysteine, methylene tetrahydrofolate reductase C677T and factor II G20210A polymorphisms, factor VIII, and VWF in central retinal vein occlusion. *Br J Ophthalmol*, 85 : 1313-1315.

Boyd S.R., Zachary I., Chakravarthy U. *et al.* (2002). Correlation of increased vascular endothelial growth factor with neovascularization and permeability in ischemic central vein occlusion. *Arch Ophthalmol*, 120 : 1644-1650.

Brazitikos P.D., Pourmaras C.J., Othenin-Girard P. *et al.* (1993). Pathogenetic mechanisms in combined cilioretinal artery and retinal vein occlusion : a reappraisal. *Int Ophthalmol*, 17 : 235-242.

Brown G.C. (1989). Central retinal vein obstruction with lipid exudate. *Arch Ophthalmol*, 107 : 1001-1005.

- Browning D.J. et Rotberg M.H. (1996). Vitreous hemorrhage complicating laser-induced chorioretinal anastomosis for central retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol*, 122 : 588-589.
- Browning D.J. et Antoszyk A.N. (1998). Laser chorioretinal venous anastomosis for nonischemic central retinal vein occlusion. *Ophthalmology*, 105 : 670-677 ; discussion 677-679.
- Browning D.J. (1999). Fundus photographic, fluorescein angiographic, and indocyanine green angiographic signs in successful laser chorioretinal venous anastomosis for central retinal vein occlusion. *Ophthalmology*, 106 : 2261-2268.
- Browning D.J. (2002). Patchy ischemic retinal whitening in acute central retinal vein occlusion. *Ophthalmology*, 109 : 2154-2159.
- Browning D.J. et Fraser C.M. (2004). Retinal vein occlusions in patients taking warfarin. *Ophthalmology*, 111 : 1196-1200.
- Bumbacher M. et Roth A. (1985). [Retrolubar corticotherapy]. *Klin Monatsbl Augenheilkd*, 186 : 488-490.
- Byeon S.H., Kwon Y.A., Oh H.S. et al. (2007). Short-term results of intravitreal bevacizumab for macular edema with retinal vein obstruction and diabetic macular edema. *J Ocul Pharmacol Ther*, 23 : 387-394.
- Bynoe L.A., Hutchins R.K., Lazarus H.S. et al. (2005). Retinal endovascular surgery for central retinal vein occlusion : initial experience of four surgeons. *Retina*, 25 : 625-632.
- Cahill M.T., Stinnett S.S. et Fekrat S. (2003). Meta-analysis of plasma homocysteine, serum folate, serum vitamin B(12), and thermolabile MTHFR genotype as risk factors for retinal vascular occlusive disease. *Am J Ophthalmol*, 136 : 1136-1150.
- Campochiaro P.A., Shah S.M., Hafiz G. et al. (2007). Ranibizumab for macular edema due to retinal vein occlusions. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 48 : E-Abstract 1545.
- Carroll L.A., Hanasono M.M., Mikulec A.A. et al. (2002). Triamcinolone stimulates bFGF production and inhibits TGF-beta1 production by human dermal fibroblasts. *Dermatol Surg*, 28 : 704-709.
- Catier A., Tadayoni R., Paques M. et al. (2005). Characterization of macular edema from various etiologies by optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol*, 140 : 200-206.
- Cekic O., Chang S., Tseng J.J. et al. (2005a). Intravitreal triamcinolone injection for treatment of macular edema secondary to branch retinal vein occlusion. *Retina*, 25 : 851-855.
- Cekic O., Chang S., Tseng J.J. et al. (2005b). Intravitreal triamcinolone treatment for macular edema associated with central retinal vein occlusion and hemiretinal vein occlusion. *Retina*, 25 : 846-850.
- Chamot S.R., Petrig B.L., Pourmaras C.J. et al. (2002). Effect of isovolumic hemodilution on oxygen delivery to the optic nerve head. *Klin Monatsbl Augenheilkd*, 219 : 292-295.
- Charbonnel J., Glacet-Bernard A., Korobelnik J.F. et al. (2004). Management of branch retinal vein occlusion with vitrectomy and arteriovenous adventitial sheathotomy, the possible role of surgical posterior vitreous detachment. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 242 : 223-228.
- Chen H.C., Wiek J., Gupta A. et al. (1998). Effect of isovolaemic haemodilution on visual outcome in branch retinal vein occlusion. *Br J Ophthalmol*, 82 : 162-167.
- Chen S.D., Sundaram V., Lochhead J. et al. (2006). Intravitreal triamcinolone for the treatment of ischemic macular edema associated with branch retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol*, 141 : 876-883.
- Chiang C.C., Begley S. et Henderson S.O. (2000). Central retinal vein occlusion due to hyperviscosity syndrome. *J Emerg Med*, 18 : 23-26.
- Chopdar A. (1982). Hemi-central retinal vein occlusion. Pathogenesis, clinical features, natural history and incidence of dual trunk central retinal vein. *Trans Ophthalmol Soc U K*, 102 (pt 2) : 241-248.
- Chopdar A. (1984). Dual trunk central retinal vein incidence in clinical practice. *Arch Ophthalmol*, 102 : 85-87.
- Chua B., Kifley A., Wong T.Y. et al. (2005). Homocysteine and retinal vein occlusion : a population-based study. *Am J Ophthalmol*, 139 : 181-182.
- Ciardella A.P., Yannuzzi L.A., Freund K.B. et al. (1998). Factor V Leiden, activated protein C resistance, and retinal vein occlusion. *Retina*, 18 : 308-315.
- Ciulla T.A., Criswell M.H., Danis R.P. et al. (2001). Intravitreal triamcinolone acetonide inhibits choroidal neovascularization in a laser-treated rat model. *Arch Ophthalmol*, 119 : 399-404.
- Ciulla T.A., Criswell M.H., Danis R.P. et al. (2003). Choroidal neovascular membrane inhibition in a laser treated rat model with intraocular sustained release triamcinolone acetonide microimplants. *Br J Ophthalmol*, 87 : 1032-1037.
- Clemett R.S., Kohner E.M. et Hamilton A.M. (1973). The visual prognosis in retinal branch vein occlusion. *Trans Ophthalmol Soc U K*, 93 : 523-535.
- Colman R.F. (1975). Mechanisms for the oxidative decarboxylation of isocitrate : implications for control. *Adv Enzyme Regul*, 13 : 413-433.
- Coscas G. et Dhermy P. (1978a). Occlusions veineuses rétinienne. *Rapport de la Société Française d'Ophthalmologie*. Masson, Paris.
- Coscas G. et Dhermy P. (1978b). Aspects angiographiques. In : *Occlusions veineuses rétinienne. Rapport de la Société Française d'Ophthalmologie*. Masson, Paris : 173-207.
- Coscas G. et Soubrane G. (1978). Anticoagulants et fibrinolytiques (urokinase) dans les occlusions veineuses rétinienne : Résultats initiaux d'une étude randomisée. *Bull Soc Ophthalmol Fr*, 78 : 737-742.
- Costa R.A., Jorge R., Calucci D. et al. (2007). Intravitreal bevacizumab (Avastin) for central and hemicentral retinal vein occlusions. IBEVO Study. *Retina*, 27 : 141-149.
- Cotran R.S., Kumar V. et Robbins S.L. (1989). Fate of the thrombus. In : *Robbins' Pathologic Basis of Disease*. Cotran R.S., Kumar V., Robbins S.L. (éd.). Saunders, Philadelphia.
- Csaky K.G., Baffi J.Z., Byrnes G.A. et al. (2004). Recruitment of marrow-derived endothelial cells to experimental choroidal neovascularization by local expression of vascular endothelial growth factor. *Exp Eye Res*, 78 : 1107-1116.
- Cugati S., Wang J.J., Knudtson M.D. et al. (2007). Retinal vein occlusion and vascular mortality : pooled data analysis of 2 population-based cohorts. *Ophthalmology*, 114 : 520-524.
- Cunningham E.T. Jr, Adamis A.P., Altaweel M. et al. (2005). A phase II randomized double-masked trial of pegaptanib, an anti-vascular endothelial growth factor aptamer, for diabetic macular edema. *Ophthalmology*, 112 : 1747-1757.
- Danis R.P. et Wallow I.H. (1987). Microvascular changes in experimental branch retinal vein occlusion. *Ophthalmology*, 94 : 1213-1221.
- Danis R.P., Yang Y., Massicotte S.J. et al. (1993). Preretinal and optic nerve head neovascularization induced by photodynamic venous thrombosis in domestic pigs. *Arch Ophthalmol*, 111 : 539-543.
- Danis R.P., Bingaman D.P., Yang Y. et al. (1996). Inhibition of preretinal and optic nerve head neovascularization in pigs by intravitreal triamcinolone acetonide. *Ophthalmology*, 103 : 2099-2104.
- Danisevskis P., Hansen L.L., Arntz H.R. et al. (1983). [Treatment of central retinal vein occlusion by isovolemic hemodilution and photocoagulation]. *Fortschr Ophthalmol*, 80 : 173-175.
- David R., Zangwill L., Badarna M. et al. (1988). Epidemiology of retinal vein occlusion and its association with glaucoma and increased intraocular pressure. *Ophthalmologica*, 197 : 69-74.
- De Moerloose P., Boehlen F., Reber G. et al. (1997). Prevalence of anticardiolipin and antinuclear antibodies in an elderly hospitalized population and mortality after a 6-year follow-up. *Age Ageing*, 26 : 319-320.
- Demiroglu A., Baykal C., Kirazli S. et al. (2001). Effects of hormone replacement on hemostasis in spontaneous menopause. *Menopause*, 8 : 135-140.
- DePaola N., Gimbrone M.A. Jr, Davies P.F. et al. (1992). Vascular endothelium responds to fluid shear stress gradients. *Arterioscler Thromb*, 12 : 1254-1257.
- Desvaux C., Creuzot-Garcher C., D'Athis P. et al. (1995). Occlusion veineuse rétinienne et hémodilution normovolémique. *Bull Soc Ophthalmol Fr*, XCV : 53-57.
- Dev S. et Buckley E.G. (1999). Optic nerve sheath decompression for progressive central retinal vein occlusion. *Ophthalmic Surg Lasers*, 30 : 181-184.
- Dhalluin J.-F., Glacet-Bernard A., Lelong F. et al. (1998). Traitement par hémodilution isovolémique des occlusions de la veine centrale de la rétine récentes. *Ophthalmologie*, 12 : 442-445.
- Donati G., Pourmaras C.J., Munoz J.-L. et al. (1995). Nitric oxide controls arteriolar tone in the retina of the miniature pig. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 36 : 2228-2237.
- Donati G., Pourmaras C.J., Pizzolato G.P. et al. (1997). Decreased nitric oxide production accounts for secondary arteriolar constriction after retinal branch vein occlusion. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 38 : 1450-1457.
- Donati G., Pourmaras C.J. et Tsacopoulos M.M. (1998). Effect of nitroprusside on arteriolar constriction after retinal branch vein occlusion. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 39 : 1910-1917.
- Donati G., Kapetanios A.D., Dubois-Dauphin M.-M. et al. (2007). Caspase-related apoptosis in chronic ischemic microangiopathy following experimental vein occlusion in mini-pigs. *Acta Ophthalmol Scandinavica, sous presse*.
- Dotrelova D., Dubska Z., Kuthan P. et al. (2001). [Initial experience with surgical decompression of the vein in branch retinal vein occlusion]. *Ceské Slov Oftalmol*, 57 : 359-366.
- Duff I.F., Falls H.F. et Linman J.W. (1951). Anticoagulant therapy in occlusive vascular disease of the retina. *Arch Ophthalmol*, 46 : 601-617.
- Duquesne N., Valette M., Resal R. et al. (1996). Étude rétrospective du traitement des occlusions veineuses rétinienne par hémodilution normovolémique intentionnelle. *Bull Soc Ophthalmol Fr*, 96 : 95-99.
- Durable M., Martin J.-L. et Duvelleroy M. (1979). Effets rhéologiques, expérimentaux et cliniques des variations de l'hématocrite au cours de l'hémodilution. *Ann Anesthesiol Fr*, 20 : 805-814.
- Early Treatment Diabetic Retinopathy Study research group (1985). Photocoagulation for diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 1. *Arch Ophthalmol*, 103 : 1796-1806.
- Eccarius S.G., Moran M.J. et Slingsby J.G. (1996). Choroidal neovascular membrane after laser-induced chorioretinal anastomosis. *Am J Ophthalmol*, 122 : 590-591.
- Eckstein M. et McAllister I. (2000). Laser-induced chorioretinal venous anastomosis for non-ischaemic hemi-central vein occlusion. *Clin Experiment Ophthalmol*, 28 : 18-21.
- Edelman J.L., Lutz D. et Castro M.R. (2005). Corticosteroids inhibit VEGF-induced vascular leakage in a rabbit model of blood-retinal and blood-aqueous barrier breakdown. *Exp Eye Res* 80 : 249-258.
- Ekdawi N.S. et Bakri S.J. (2007). Intravitreal triamcinolone and bevacizumab combination therapy for macular edema due to central retinal vein occlusion refractory to either treatment alone. *Eye*, 21 : 1128-1130.
- Elman M.J., Bhatt A.K., Quinlan P.M. et al. (1990). The risk for systemic vascular diseases and mortality in patients with central retinal vein occlusion. *Ophthalmology*, 97 : 1543-1548.
- Elman M.J. (1996). Thrombolytic therapy for central retinal vein occlusion : results of a pilot study. *Trans Am Ophthalmol Soc*, 94 : 471-504.

- Elman M.J., Raden R.Z. et Carrigan A. (2001). Intravitreal injection of tissue plasminogen activator for central retinal vein occlusion. *Trans Am Ophthalmol Soc* : 219-221.
- Fekrat S., Goldberg M.F. et Finkelstein D. (1998). Laser-induced chorioretinal venous anastomosis for nonischemic central or branch retinal vein occlusion. *Arch Ophthalmol*, 116 : 43-52.
- Feltgen N., Herrmann J., Agostini H. et al. (2006). Arterio-venous dissection after isovolemic haemodilution in branch retinal vein occlusion : a non-randomised prospective study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 244 : 829-835.
- Feltgen N., Junker B., Agostini H. et al. (2007). Retinal endovascular lysis in ischemic central retinal vein occlusion – One-year results of a pilot study. *Ophthalmology*, 114 : 716-723.
- Ferrara D.C., Koizumi H. et Spaide R.F. (2007). Early bevacizumab treatment of central retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol*, 144 : 864-71.
- Ferrara N., Hillan K.J., Gerber H.P. et al. (2004). Discovery and development of bevacizumab, an anti-VEGF antibody for treating cancer. *Nat Rev Drug Discov*, 3 : 391-400.
- Figuerola M.S., Torres R. et Alvarez M.T. (2004). Comparative study of vitrectomy with and without vein decompression for branch retinal vein occlusion : a pilot study. *Eur J Ophthalmol*, 14 : 40-47.
- Finkelstein D. (1990). Laser treatment of branch and central retinal vein occlusion. *Int Ophthalmol Clin*, 30 : 84-88.
- Finkelstein D. (1992). Ischemic macular edema. Recognition and favorable natural history in branch vein occlusion. *Arch Ophthalmol*, 110 : 1427-1434.
- Floras P., Bruce C., André M. et al. (1993). Intérêt de l'hémodilution et des traitements généraux dans les occlusions veineuses rétinienues. *Bull Soc Ophthalmol Fr*, 93 : 903-910.
- Folkman J. et Ingber D.E. (1987). Angiostatic steroids. Method of discovery and mechanism of action. *Ann Surg*, 206 : 374-383.
- Fong A.C. et Schatz H. (1993). Central retinal vein occlusion in young adults. *Surv Ophthalmol*, 37 : 393-417.
- Frangieh G.T., Green W.R., Barraquer-Somers E. et al. (1982). Histopathologic study of nine branch retinal vein occlusions. *Arch Ophthalmol*, 100 : 1132-1140.
- Friedman S.M. (2003). Optociliary venous anastomosis after radial optic neurotomy for central retinal vein occlusion. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging*, 34 : 315-317.
- Fryczkowski A.W., Sherman M.D. et Walker J. (1991). Observations on the lobular organization of the human choriocapillaris. *Int Ophthalmol*, 15 : 109-120.
- Fujii G.Y., de Juan J.E. et Humayun M.S. (2003). Improvements after sheathotomy for branch retinal vein occlusion documented by optical coherence tomography and scanning laser ophthalmoscope. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging*, 34 : 49-52.
- Fung A.E., Rosenfeld P.J. et Reichel E. (2006). The international intravitreal bevacizumab safety survey : Using the internet to assess drug safety worldwide. *Br J Ophthalmol*.
- Gao H., Qiao X., Gao R. et al. (2004). Intravitreal triamcinolone does not alter basal vascular endothelial growth factor mRNA expression in rat retina. *Vision Res*, 44 : 349-356.
- García-Arumí J., Boixadera A., Martínez-Castillo V. et al. (2003). Chorioretinal anastomosis after radial optic neurotomy for central retinal vein occlusion. *Arch Ophthalmol*, 121 : 1385-1391.
- Gelston C.D., Olson J.L. et Mandava N. (2006). Macular oedema in central retinal vein occlusion treated with intravitreal triamcinolone. *Acta Ophthalmol Scand*, 84 : 314-318.
- Genevois O., Paques M., Simonutti M. et al. (2004). Microvascular remodeling after occlusion-re canalization of a branch retinal vein in rats. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 45 : 594-600.
- Ghazi N.G., Noureddine B., Haddad R.S. et al. (2003). Intravitreal tissue plasminogen activator in the management of central retinal vein occlusion. *Retina*, 23 : 780-784.
- Girmens J.F., Scheer S., Heron E. et al. (2006). Familial central retinal vein occlusion. *Eye*.
- Giuffrè G., Palumbo C. et Randazzo-Papa G. (1993). Optociliary veins and central retinal vein occlusion. *Br J Ophthalmol*, 77 : 774-777.
- Glacet-Bernard A., Gaudric A., Touboul C. et al. (1987). Occlusion de la veine centrale de la rétine avec occlusion d'une artère cilio-rétinienne. À propos de 7 cas. *J Fr Ophthalmol*, 10 : 269-277.
- Glacet-Bernard A., Bayani N., Chretien P. et al. (1994a). Antiphospholipid antibodies in retinal vascular occlusions. A prospective study of 75 patients. *Arch Ophthalmol*, 112 : 790-795.
- Glacet-Bernard A., Coscas G., Chabanel A. et al. (1994b). A randomized, double-masked study on the treatment of retinal vein occlusion with troxerutin. *Am J Ophthalmol*, 118 : 421-429.
- Glacet-Bernard A., Coscas G., Cotton A. et al. (1995). Evaluation au SLO de l'effet sur les temps circulatoires rétinienues du traitement par hémodilution isovolémique au cours de occlusions veineuses rétinienues. *Ophthalmologie*, 9 : 194-196.
- Glacet-Bernard A., Coscas G., Chabanel A. et al. (1996). Prognostic factors for retinal vein occlusion : prospective study of 175 cases. *Ophthalmology*, 103 : 551-560.
- Glacet-Bernard A., Kuhn D. et Soubrane G. (1999). Complications oculaires des traitements hormonaux : contraception orale et traitement hormonal substitutif de la ménopause. *Contracept Fertil Sex*, 27 : 285-290.
- Glacet-Bernard A., Kuhn D., Vine A.K. et al. (2000). Treatment of recent onset central retinal vein occlusion with intravitreal tissue plasminogen activator : a pilot study. *Br J Ophthalmol*, 84 : 609-613.
- Glacet-Bernard A., Zourhani A., Milhoub M. et al. (2001). Effect of isovolemic hemodilution in central retinal vein occlusion. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 239 : 909-914.
- Glueck C.J., Bell H., Vadlamani L. et al. (1999). Heritable thrombophilia and hypofibrinolysis. Possible causes of retinal vein occlusion. *Arch Ophthalmol*, 117 : 43-49.
- Goff M.J., Jumper J.M., Yang S.S. et al. (2006). Intravitreal triamcinolone acetonide treatment of macular edema associated with central retinal vein occlusion. *Retina*, 26 : 896-901.
- Gragoudas E.S., Adamis A.P., Cunningham E.T. Jr et al. (2004). Pegaptanib for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*, 351 : 2805-2816.
- Green W.R., Chan C.C., Hutchins G.M. et al. (1981). Central retinal vein occlusion : a prospective histopathologic study of 29 eyes in 28 cases. *Trans Am Ophthalmol Soc*, 79 : 371-422.
- Gregori N.Z., Rosenfeld P.J., Puliafito C.A. et al. (2006). One-year safety and efficacy of intravitreal triamcinolone acetonide for the management of macular edema secondary to central retinal vein occlusion. *Retina*, 26 : 889-895.
- Grisanti S., Biester S., Peters S. et al. (2006). Intracameral bevacizumab for iris rubeosis. *Am J Ophthalmol*, 142 : 158-160.
- Gumus K., Kadayifcilar S., Eldem B. et al. (2006). Is elevated level of soluble endothelial protein C receptor a new risk factor for retinal vein occlusion ? *Clin Experiment Ophthalmol*, 34 : 305-311.
- Gutman F.A. et Zegarra H. (1974). The natural course of temporal retinal branch vein occlusion. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol*, 78 : 178-192.
- Hansen L.L., Danisevskis P., Arntz H.R. et al. (1985). A randomised prospective study on treatment of central retinal vein occlusion by isovolemic haemodilution and photocoagulation. *Br J Ophthalmol*, 69 : 108-116.
- Hansen L.L., Wiek J. et Wiederholt M. (1989). A randomised prospective study of treatment of non-ischaemic central retinal vein occlusion by isovolemic haemodilution. *Br J Ophthalmol*, 73 : 895-899.
- Hasselbach H.C., Ruefer F., Feltgen N. et al. (2007). Treatment of central retinal vein occlusion by radial optic neurotomy in 107 cases. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 245 : 1145-1156.
- Hattenbach L.O., Steinkamp G.W., Scharrer I. et al. (1998). Fibrinolytic therapy with low-dose recombinant tissue plasminogen activator in retinal vein occlusion. *Ophthalmologica*, 211 : 394-398.
- Hattenbach L.O., Wellermann G., Steinkamp G.W. et al. (1999). Visual outcome after treatment with low-dose recombinant tissue plasminogen activator or hemodilution in ischemic central retinal vein occlusion. *Ophthalmologica*, 213 : 360-366.
- Haufschild T., Prünke C., Messerli J., Flammer J. (2004). Increased endothelin-I plasma level in young adults with retinal vascular occlusive diseases. *Klin Monatsbl Augenheilkd*, 221 (5) : 357-9.
- Haufschild T., Weber P., Nuttli I. et al. (2004). Idiopathic isolated abscess in an extraocular muscle in a child. *Arch Ophthalmol*, 122 : 1233-1234.
- Haupt C.L., Grossniklaus H.E., Sharara N. et al. (2003). Optimal laser power to rupture Bruch's membrane and the retinal vein in the pig. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging*, 34 : 122-127.
- Hayashi K. et Hayashi H. (2005). Intravitreal versus retrobulbar injections of triamcinolone for macular edema associated with branch retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol*, 139 : 972-982.
- Hayreh S.S. et Vrabec F. (1966). The structure of the head of the optic nerve in rhesus monkey. *Am J Ophthalmol*, 61 : 136-150.
- Hayreh S.S. et Hayreh M.S. (1980). Hemi-central retinal vein occlusion. Pathogenesis, clinical features, and natural history. *Arch Ophthalmol*, 98 : 1600-1609.
- Hayreh S.S. (1983). Classification of central retinal vein occlusion. *Ophthalmology*, 90 : 458-474.
- Hayreh S.S., Rojas P., Podhajsky P. et al. (1983). Ocular neovascularization with retinal vascular occlusion-III. Incidence of ocular neovascularization with retinal vein occlusion. *Ophthalmology*, 90 : 488-506.
- Hayreh S.S., Klugman M.R., Beri M. et al. (1990a). Differentiation of ischemic from non-ischemic central retinal vein occlusion during the early acute phase. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 228 : 201-217.
- Hayreh S.S., Klugman M.R., Podhajsky P. et al. (1990b). Argon laser panretinal photocoagulation in ischemic central retinal vein occlusion. A 10-year prospective study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 228 : 281-296.
- Hayreh S.S., Zimmerman M.B. et Podhajsky P. (1992). Seasonal variations in the onset of retinal vein occlusion. *Br J Ophthalmol*, 76 : 706-710.
- Hayreh S.S. (1994). Retinal vein occlusion. *Indian J Ophthalmol*, 42 : 109-132.
- Hayreh S.S., Zimmerman M.B. et Podhajsky P. (1994). Incidence of various types of retinal vein occlusion and their recurrence and demographic characteristics. *Am J Ophthalmol*, 117 : 429-441.
- Hayreh S.S. (1996). The CVOS Group M and N reports. *Ophthalmology*, 103 : 350-352 (Author reply : 353-354).
- Hayreh S.S., Zimmerman B., McCarthy M.J. et al. (2001). Systemic diseases associated with various types of retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol*, 131 : 61-77.
- Hayreh S.S. (2002a). t-PA in CRVO. *Ophthalmology*, 109 : 1758-1761.
- Hayreh S.S. (2002b). Radial optic neurotomy for central retinal vein occlusion. *Retina*, 22 : 827.
- Hayreh S.S., Opremac E.M., Bruce R.A. et al. (2002a). Radial optic neurotomy for central retinal vein obstruction [letter]. *Retina*, 22 : 374-377.

- Hayreh S.S., Zimmerman M.B. et Podhajsky P. (2002b). Hematologic abnormalities associated with various types of retinal vein occlusion. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 240 : 180-196.
- Hayreh S.S. (2003). Management of central retinal vein occlusion. *Ophthalmologica*, 217 : 167-188.
- Hayreh S.S. (2004). Radial optic neurotomy for nonischemic central retinal vein occlusion. *Arch Ophthalmol*, 122 : 1572-1573.
- Hayreh S.S., Zimmerman M.B., Beri M. et al. (2004). Intraocular pressure abnormalities associated with central and hemicentral retinal vein occlusion. *Ophthalmology*, 111 : 133-141.
- Hayreh S.S. (2005). Prevalent misconceptions about acute retinal vascular occlusive disorders. *Prog Retin Eye Res*, 24 : 493-519.
- Hayreh S.S. (2006). Venous occlusive disease : management 25 years ago. *Retina*, 26 : S51-62.
- Hehn F. (1995). Hémodilution normovolémique et naftidrofuryl versus naftidrofuryl dans le traitement des occlusions veineuses rétinienne. *Ophthalmologie*, 9 : 309-312.
- Helal J. Jr, Malerbi F.K. et Melaragno Filho R. (2005). [Bilateral central retinal vein occlusion associated with blood hyperviscosity syndrome – Case report]. *Arq Bras Oftalmol*, 68 : 126-128.
- Hikichi T., Konno S. et Trempe C.L. (1995). Role of the vitreous in central retinal vein occlusion. *Retina*, 15 : 29-33.
- Hirano Y., Sakurai E., Yoshida M. et al. (2007). Comparative study on efficacy of a combination therapy of triamcinolone acetonide administration with and without vitrectomy for macular edema associated with branch retinal vein occlusion. *Ophthalmic Res*, 39 : 207-212.
- Holmin N. et Ploman K.G. (1938). Thrombosis of central vein of retina treated with heparin. *Lancet*, i : 664.
- Horio N. et Horiguchi M. (2005). Effect of arteriovenous sheathotomy on retinal blood flow and macular edema in patients with branch retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol*, 139 : 739-740.
- Houtsmuller A.J., Vermeulen J.A., Klompe M. et al. (1984). The influence of ticlopidine on the natural course of retinal vein occlusion. *Agents Actions Suppl*, 15 : 219-229.
- Iannaccone A., Letizia C., Pazzaglia S. et al. (1998). Plasma endothelin-1 concentrations in patients with retinal vein occlusions. *Br J Ophthalmol*, 82 : 498-503.
- Iliev M.E., Domig D., Wolf-Schnurrbusch U. et al. (2006). Intravitreal bevacizumab (Avastin) in the treatment of neovascular glaucoma. *Am J Ophthalmol*, 142 : 1054-1056.
- Ip M.S., Gottlieb J.L., Kahana A. et al. (2004). Intravitreal triamcinolone for the treatment of macular edema associated with central retinal vein occlusion. *Arch Ophthalmol*, 122 : 1131-1136.
- Ishida S., Usui T., Yamashiro K. et al. (2003). VEGF164 is proinflammatory in the diabetic retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 44 : 2155-2162.
- Iturralde D., Spaide R.F., Meyer C.B. et al. (2006). Intravitreal bevacizumab (Avastin) treatment of macular edema in central retinal vein occlusion : a short-term study. *Retina*, 26 : 279-284.
- Jaisle G.B., Ziemssen F., Petermeier K. et al. (2006). [Bevacizumab for treatment of macular edema secondary to retinal vein occlusion]. *Ophthalmologie*, 103 : 471-475.
- Janssen M.C., den Heijer M., Cruysberg J.R. et al. (2005). Retinal vein occlusion : a form of venous thrombosis or a complication of atherosclerosis ? A meta-analysis of thrombophilic factors. *Thromb Haemost*, 93 : 1021-1026.
- Johnson T.M., El-Defrawy S., Hodge W.G. et al. (2001). Prevalence of factor V Leiden and activated protein C resistance in central retinal vein occlusion. *Retina*, 21 : 161-166.
- Jonas J.B., Hayler J.K., Sofker A. et al. (2001). Regression of neovascular iris vessels by intravitreal injection of crystalline cortisone. *J Glaucoma*, 10 : 284-287.
- Jonas J.B. (2002). Concentration of intravitreally injected triamcinolone acetonide in aqueous humour. *Br J Ophthalmol*, 86 : 1066.
- Jonas J.B., Akkoyun I., Kamppeier B. et al. (2005a). Branch retinal vein occlusion treated by intravitreal triamcinolone acetonide. *Eye*, 19 : 65-71.
- Jonas J.B., Akkoyun I., Kamppeier B. et al. (2005b). Intravitreal triamcinolone acetonide for treatment of central retinal vein occlusion. *Eur J Ophthalmol*, 15 : 751-758.
- Jonas J.B., Degenring R.F., Kreissig I. et al. (2005c). Intraocular pressure elevation after intravitreal triamcinolone acetonide injection. *Ophthalmology*, 112 : 593-598.
- Kado M. et Trempe C.L. (1988). Role of the vitreous in branch retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol*, 105 : 20-24.
- Kado M., Jalkh A.E., Yoshida A. et al. (1990). Vitreous changes and macular edema in central retinal vein occlusion. *Ophthalmic Surg*, 21 : 544-549.
- Kalogeropoulos C., Donati G., Pizzolato G.P. et al. (1996). [Morphology of early retinal lesions after experimental venous occlusion]. *Klin Monatsbl Augenheilkd*, 208 : 375-376.
- Karacorlu M., Ozdemir H. et Karacorlu S.A. (2005). Resolution of serous macular detachment after intravitreal triamcinolone acetonide treatment of patients with branch retinal vein occlusion. *Retina*, 25 : 856-860.
- Kaushik S., Gupta V., Gupta A. et al. (2004). Intractable glaucoma following intravitreal triamcinolone in central retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol*, 137 : 758-760.
- Keenan J.M., Dodson P.M. et Kritzing E.E. (1993). Are there medical conditions specifically underlying the development of rubeosis in central retinal vein occlusion? *Eye*, 7 (Pt 3) : 407-410.
- Khairallah M. (1996). The CVOS Group M and N reports. *Ophthalmology*, 103 : 352 (Author reply : 353-354).
- King C.K. (1996). The CVOS Group M and N reports. *Ophthalmology*, 103 : 352 (Author reply : 353-354).
- Kiryu J. et Ogura Y. (1996). Hyperbaric oxygen treatment for macular edema in retinal vein occlusion : relation to severity of retinal leakage. *Ophthalmologica*, 210 : 168-170.
- Klein M.L. et Finkelstein D. (1989). Macular grid photocoagulation for macular edema in central retinal vein occlusion. *Arch Ophthalmol*, 107 : 1297-1302.
- Klein R., Klein B.E., Moss S.E. et al. (2000). The epidemiology of retinal vein occlusion : the Beaver Dam Eye Study. *Trans Am Ophthalmol Soc*, 98 : 133-141 ; discussion 141-133.
- Klien B.A. (1960). Spontaneous vascular repair. Arteriolar and venous cilioretinal communications. *Am J Ophthalmol*, 50 : 691-701.
- Kohner E.M., Dollery C.T., Shakib M. et al. (1970). Experimental retinal branch vein occlusion. *Am J Ophthalmol*, 69 : 778-825.
- Kohner E.M., Hamilton A.M., Bulpitt C.J. et al. (1974). Streptokinase in the treatment of central retinal vein occlusion. A controlled trial. *Trans Ophthalmol Soc U K*, 94 : 599-603.
- Kohner E.M., Pettit J.E. et Hamilton A.M. et al. (1976). Streptokinase in central retinal vein occlusion : a controlled clinical trial. *Br Med J*, 1 : 550-553.
- Kohner E.M., Laatikainen L. et Oughton J. (1983). The management of central retinal vein occlusion. *Ophthalmology*, 90 : 484-487.
- Koren-Michowitz M., Eting E., Rahimi-Levene N. et al. (2005). Protein Z levels and central retinal vein or artery occlusion. *Eur J Haematol*, 75 : 401-405.
- Kragballe K. (1989). Topical corticosteroids : mechanisms of action. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh)*, 151 : 7-10.
- Krepler K., Ergun E., Sacu S. et al. (2005a). Intravitreal triamcinolone acetonide in patients with macular oedema due to branch retinal vein occlusion : a pilot study. *Acta Ophthalmol Scand*, 83 : 600-604.
- Krepler K., Ergun E., Sacu S. et al. (2005b). Intravitreal triamcinolone acetonide in patients with macular oedema due to central retinal vein occlusion. *Acta Ophthalmol Scand*, 83 : 71-75.
- Krepler K., Ergun E., Sacu S. et al. (2005c). Intravitreal triamcinolone acetonide in patients with macular oedema due to branch retinal vein occlusion : a pilot study. *Acta Ophthalmol Scand*, 83 : 600-604.
- Kube T., Felten N., Pache M. et al. (2005). Angiographic findings in arteriovenous dissection (sheathotomy) for decompression of branch retinal vein occlusion. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 243 : 334-338.
- Kuhne F., Basteau F., Fleureau C. et al. (1990). Traitement des occlusions veineuses rétinienne par hémodilution normovolémique. *Bull Soc Ophthalmol Fr*, 90 : 995-998.
- Kumagai K., Furukawa M., Ogino N. et al. (2007). Long-term outcomes of vitrectomy with or without arteriovenous sheathotomy in branch retinal vein occlusion. *Retina*, 27 : 49-54.
- Kumar B., Yu D.Y., Morgan W.H. et al. (1998). The distribution of angioarchitectural changes within the vicinity of the arteriovenous crossing in branch retinal vein occlusion. *Ophthalmology*, 105 : 424-427.
- Kuppermann B.D., Blumenkranz M.S., Haller J.A. et al. (2007). Randomized controlled study of an intravitreal dexamethasone drug delivery system in patients with persistent macular edema. *Arch Ophthalmol*, 125 : 309-317.
- Kwok A.K., Lee V.Y., Lai T.Y. et al. (2003). Laser induced chorioretinal venous anastomosis in ischaemic central retinal vein occlusion. *Br J Ophthalmol*, 87 : 1043-1044.
- Laatikainen L. (1977). Photocoagulation in retinal venous occlusion. *Acta Ophthalmol (Copenh)*, 55 : 478-488.
- Laatikainen L.T. (1992). Management of retinal vein occlusion. *Curr Opin Ophthalmol*, 3 : 372-378.
- Lahey J.M., Fong D.S. et Kearney J. (1999). Intravitreal tissue plasminogen activator for acute central retinal vein occlusion. *Ophthalmic Surg Lasers*, 30 : 427-434.
- Lakhanpal R.R., Javaheri M., Ruiz-Garcia H. et al. (2005). Transvitreal limited arteriovenous-crossing manipulation without vitrectomy for complicated branch retinal vein occlusion using 25-gauge instrumentation. *Retina*, 25 : 272-280.
- Lamoreaux W.J., Fitzgerald M.E., Reiner A. et al. (1998). Vascular endothelial growth factor increases release of gelatinase A and decreases release of tissue inhibitor of metalloproteinases by microvascular endothelial cells *in vitro*. *Microvasc Res*, 55 : 29-42.
- Larsson J., Hultberg B. et Hillarp A. (2000). Hyperhomocysteinemia and the MTHFR C677T mutation in central retinal vein occlusion. *Acta Ophthalmol Scand*, 78 : 340-343.
- Lavin M.J. et Dhillon B.J. (1987). Cyclic variation in onset of central retinal vein occlusion. *Br J Ophthalmol*, 71 : 18-20.
- Le Rouic J.-F., Beijani R.A., Rumen F. et al. (2001). Adventitial sheathotomy for decompression of recent onset branch retinal vein occlusion. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 239 : 747-751.
- Leber T. (1877). Die Krankheit der Netzhaut und des Sehnerven. In : Graefe A. et Saemisch (éd.). *Handbuch der gesamten Augenheilkunde. Pathologie und Therapie*. Verlag von Wilhelm Engelmann, Leipzig : 521-535.
- Lee H. et Shah G.K. (2005). Intravitreal triamcinolone as primary treatment of cystoid macular edema secondary to branch retinal vein occlusion. *Retina*, 25 : 551-555.
- Lee Y.H., Lee J.Y., Kim Y.S. et al. (2006). Successful anticoagulation for bilateral central retinal vein occlusions accompanied by cerebral venous thrombosis. *Arch Neurol*, 63 : 1648-1651.

- Leizaola-Fernández C., Suárez-Tatá L., Quiroz-Mercado H. *et al.* (2005). Vitrectomy with complete posterior hyaloid removal for ischemic central retinal vein occlusion : series of cases. *BMC Ophthalmol* 5.
- Leonard B.C., Coupland S.G., Kertes P.J. *et al.* (2003). Long-term follow-up of a modified technique for laser-induced chorioretinal venous anastomosis in nonischemic central retinal vein occlusion. *Ophthalmology*, 110 : 948-954.
- Leung D.W., Cachianes G., Kuang W.J. *et al.* (1989). Vascular endothelial growth factor is a secreted angiogenic mitogen. *Science*, 246 : 1306-1309.
- Lin J.M., Chiu Y.T., Hung P.T. *et al.* (2007). Early treatment of severe cystoid macular edema in central retinal vein occlusion with posterior sub-tenon triamcinolone acetonide. *Retina*, 27 : 180-189.
- Linna T., Ylikorkkala A., Kontula K. *et al.* (1997). Prevalence of factor V Leiden in young adults with retinal vein occlusion. *Thromb Haemost*, 77 : 214-216.
- Lit E.S., Tsilimbaris M., Gotzaris E. *et al.* (2002). Lamina puncture : pars plana optic disc surgery for central retinal vein occlusion. *Arch Ophthalmol*, 120 : 495-499.
- Locht B., Janssens M., Duchesne B. *et al.* (1995). Hémodilution normovolémique dans les thromboses de la veine centrale de la rétine. Expérience personnelle à propos de 14 cas. *Bull Soc Belge Ophthalmol*, 259 : 89-92.
- Loren M., Garcia Frade L.J., Torrado M.C. *et al.* (1989). Thrombus age and tissue plasminogen activator mediated thrombolysis in rats. *Thromb Res*, 56 : 67-75.
- Lu N., Wang N.L., Li Z.H. *et al.* (2007). Laser-induced chorioretinal venous anastomosis using combined lasers with different wavelengths. *Eye*, 21 : 962-967.
- Luckie A.P., Wroblewski J.J., Hamilton P. *et al.* (1996). A randomised prospective study of outpatient haemodilution for central retinal vein obstruction. *Aust N Z J Ophthalmol*, 24 : 223-232.
- Luttrull J.K. (1997). Epiretinal membrane and traction retinal detachment complicating laser-induced chorioretinal venous anastomosis. *Am J Ophthalmol*, 123 : 698-699.
- Mach R. (1993). [Isovolemic hemodilution – One of the possibilities in therapy of retinal vein occlusion]. *Ceské Ophthalmol*, 49 : 308-312.
- Mach R., Susicky P. et Masopust J. (1997). [Treatment of retinal venous occlusion with hemodilution and laser coagulation. Prevention of secondary glaucoma]. *Cas Lek Ceske*, 136 : 498-500.
- Magargal L.E., Brown G.C., Augsburger J.J. *et al.* (1982a). Efficacy of panretinal photocoagulation in preventing neovascular glaucoma following ischemic central retinal vein obstruction. *Ophthalmology*, 89 : 780-784.
- Magargal L.E., Donoso L.A. et Sanborn G.E. (1982b). Retinal ischemia and risk of neovascularization following central retinal vein obstruction. *Ophthalmology*, 89 : 1241-1245.
- Mandelcorn M.S. et Nrusimhadevara R.K. (2004). Internal limiting membrane peeling for decompression of macular edema in retinal vein occlusion : a report of 14 cases. *Retina*, 24 : 348-355.
- Mansour A.M., Wells C.G., Jampol L.M. *et al.* (1989). Ocular complications of arteriovenous communications of the retina. *Arch Ophthalmol*, 107 : 232-236.
- Mansour A.M., Walsh J.B. et Henkind P. (1992). Mortality and morbidity in patients with central retinal vein occlusion. *Ophthalmologica*, 204 : 199-203.
- Marcucci R., Bertini L., Giusti B. *et al.* (2001). Thrombophilic risk factors in patients with central retinal vein occlusion. *Thromb Haemost*, 86 : 772-776.
- Mason III J., Feist R., White J. *et al.* (2004). Sheathotomy to decompress branch retinal vein occlusion. A matched control study. *Ophthalmology* 111 : 540-545.
- Matsumoto Y., Freund K.B., Peiretti E. *et al.* (2007). Rebound macular edema following bevacizumab (Avastin) therapy for retinal venous occlusive disease. *Retina*, 27 : 426-431.
- May D.R., Klein M.L. et Peyman G.A. (1976). A prospective study of xenon arc photocoagulation for central retinal vein occlusion. *Br J Ophthalmol*, 60 : 816-818.
- May D.R., Klein M.L., Peyman G.A. *et al.* (1979). Xenon arc panretinal photocoagulation for central retinal vein occlusion : a randomised prospective study. *Br J Ophthalmol*, 63 : 725-734.
- McAllister I.L., Yu D.Y., Vijayasekaran S. *et al.* (1992). Induced chorioretinal venous anastomosis in experimental retinal branch vein occlusion. *Br J Ophthalmol*, 76 : 615-620.
- McAllister I.L. et Constable I.J. (1995). Laser-induced chorioretinal venous anastomosis for treatment of nonischemic central retinal vein occlusion. *Arch Ophthalmol*, 113 : 456-462.
- McAllister I.L., Douglas J.P., Constable I.J. *et al.* (1998). Laser-induced chorioretinal venous anastomosis for nonischemic central retinal vein occlusion : evaluation of the complications and their risk factors. *Am J Ophthalmol*, 126 : 219-229.
- McGimpsey S.J., Woodside J.V., Bamford L. *et al.* (2005). Retinal vein occlusion, homocysteine, and methylene tetrahydrofolate reductase genotype. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 46 : 4712-4716.
- McIntosh R.L., Mohamed Q., Saw S.M. *et al.* (2007). Interventions for branch retinal vein occlusion : an evidence-based systematic review. *Ophthalmology*, 114 : 835-854.
- Mester U. (2000). BRVO is effectively treated by arteriovenous crossing decompression. *Ocular Surgery News* : 21-22.
- Mester U. et Dillinger P. (2001). [Treatment of retinal vein occlusion. Vitrectomy with arteriovenous decompression and dissection of the internal limiting membrane]. *Ophthalmologie*, 98 : 1104-1109.
- Michaelson I.C. (1948). The mode of development of the vascular system of the retina, with some observations on its significance for certain retinal diseases. *Trans Ophthalmol Soc UK*, 68 : 137-180.
- Miller H., Miller B., Zonis S. *et al.* (1984). Diabetic neovascularization : permeability and ultrastructure. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 25 : 1338-1342.
- Miller J.W., Stinson W.G. et Folkman J. (1993). Regression of experimental iris neovascularization with systemic alpha-interferon. *Ophthalmology*, 100 : 9-14.
- Miller J.W., Adamis A.P., Shima D.T. *et al.* (1994). Vascular endothelial growth factor/vascular permeability factor is temporally and spatially correlated with ocular angiogenesis in a primate model. *Am J Pathol*, 145 : 574-584.
- Miller S.D. (1985). Argon laser photocoagulation for macular edema in branch vein occlusion. *Am J Ophthalmol*, 99 : 218-219.
- Mintum J. et Brown G.C. (1986). Progression of nonischemic central retinal vein obstruction to the ischemic variant. *Ophthalmology*, 93 : 1158-1162.
- Mitchell P., Smith W. et Chang A. (1996). Prevalence and associations of retinal vein occlusion in Australia. The Blue Mountains Eye Study. *Arch Ophthalmol*, 114 : 1243-1247.
- Miyamoto K., Khosrof S., Bursell S.E. *et al.* (2000). Vascular endothelial growth factor (VEGF)-induced retinal vascular permeability is mediated by intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1). *Am J Pathol*, 156 : 1733-1739.
- Miyamoto N., Iossifov D., Metge F. *et al.* (2006). Early effects of intravitreal triamcinolone on macular edema : mechanistic implication. *Ophthalmology*, 113 : 2048-2053.
- Mohamed Q., McIntosh R.L., Saw S.M. *et al.* (2007). Interventions for central retinal vein occlusion : an evidence-based systematic review. *Ophthalmology*, 114 : 507-519, 524.
- Molnar I., Poitry S., Tsacopoulos M. *et al.* (1985). Effect of laser photocoagulation on oxygenation of the retina in miniature pigs. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 26 : 1410-1414.
- Moshfeghi D.M., Lowder C.Y., Roth D.B. *et al.* (2002). Retinal and choroidal vascular occlusion after posterior sub-tenon triamcinolone injection. *Am J Ophthalmol*, 134 : 132-134.
- Mruthyunjaya P., Wiroszko W.J., Chandrashekar R. *et al.* (2006). Central retinal vein occlusion in patients treated with long-term warfarin sodium (Coumadin) for anticoagulation. *Retina*, 26 : 285-291.
- Murakami K., Ho P.C., Trempe C.L. *et al.* (1983). Tractional detachment of the macula following branch retinal vein occlusion. *Ann Ophthalmol*, 15 : 760-765.
- Nauck M., Karakiulakis G., Perruchoud A.P. *et al.* (1998). Corticosteroids inhibit the expression of the vascular endothelial growth factor gene in human vascular smooth muscle cells. *Eur J Pharmacol*, 341 : 309-315.
- Neely K.A., Ernest J.T., Goldstick T.K. *et al.* (1996). Isovolemic hemodilution increases retinal tissue oxygen tension. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 234 : 688-694.
- Ng E.W., Shima D.T., Calias P. *et al.* (2006). Pegaptanib, a targeted anti-VEGF aptamer for ocular vascular disease. *Nat Rev Drug Discov*, 5 : 123-132.
- Noble K.G. (1994). Central retinal vein occlusion and cilioretinal artery infarction. *Am J Ophthalmol*, 118 : 811-813.
- Noma H., Funatsu H., Yamasaki M. *et al.* (2005). Pathogenesis of macular edema with branch retinal vein occlusion and intraocular levels of vascular endothelial growth factor and interleukin-6. *Am J Ophthalmol*, 140 : 256-261.
- Noma H., Funatsu H., Yamasaki M. *et al.* (2008). Aqueous humour levels of cytokines are correlated to vitreous levels and severity of macular oedema in branch retinal vein occlusion. *Eye*, 22 (1) : 42-48. E-pub.
- Nomoto H S.F., Yamaji H, *et al.* (2004). Evaluation of radial optic neurotomy for central retinal vein occlusion by indocyanine green videoangiography and image analysis. *Am J Ophthalmol*, 138 : 612-619.
- Opremcak E.M. et Bruce R.A. (1999). Surgical decompression of branch retinal vein occlusion via arteriovenous crossing sheathotomy : a prospective review of 15 cases. *Retina*, 19 : 1-5.
- Opremcak E.M., Bruce R.A., Lomeo M.D. *et al.* (2001). Radial optic neurotomy for central retinal vein occlusion : a retrospective pilot study of 11 consecutive cases. *Retina*, 21 : 408-415.
- Opremcak E.M., Rehmar A.J., Ridenour C.D. *et al.* (2006). Radial optic neurotomy for central retinal vein occlusion. 117 Consecutive Cases. *Retina*, 26 : 297-305.
- Orth D.H. et Patz A. (1978). Retinal branch vein occlusion. *Surv Ophthalmol*, 22 : 357-376.
- Osterloh M.D. et Charles S. (1988). Surgical decompression of branch retinal vein occlusions. *Arch Ophthalmol*, 106 : 1469-1471.
- Oubraham H., Glacet-Bernard A., Guez J.-E. *et al.* (1994). Électrorétinogramme et occlusion de la veine centrale de la rétine : effets du traitement par hémodilution isovolémique. 100^e congrès de la Société Française d'Ophthalmologie, Paris (communication).
- Ozaki H., Yu A.Y., Della N. *et al.* (1999). Hypoxia inducible factor-1alpha is increased in ischemic retina : temporal and spatial correlation with VEGF expression. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 40 : 182-189.
- Ozkiris A., Evereklioglu C., Erkilic K. *et al.* (2005). The efficacy of intravitreal triamcinolone acetonide on macular edema in branch retinal vein occlusion. *Eur J Ophthalmol*, 15 : 96-101.
- Ozkiris A., Evereklioglu C., Erkilic K. *et al.* (2006). Intravitreal triamcinolone acetonide for treatment of persistent macular oedema in branch retinal vein occlusion. *Eye* 20 : 13-17.
- Pages G. et Pouyssegur J. (2005). Transcriptional regulation of the vascular endothelial growth factor gene – A concert of activating factors. *Cardiovasc Res*, 65 : 564-573.
- Pai S.A., Shetty R., Vijayan P.B. *et al.* (2007). Clinical, anatomic, and electrophysiologic evaluation following intravitreal bevacizumab for macular edema in retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol*, 143 : 601-606.

- Paques M., Vallee J.-N., Herbretre D. *et al.* (2000). Superselective ophthalmic artery fibrinolytic therapy for the treatment of central retinal vein occlusion. *Br J Ophthalmol*, 84 : 1387-1391.
- Paques M., Garmyn V., Catier A. *et al.* (2001). Analysis of retinal and choroidal circulation during central retinal vein occlusion using indocyanine green videoangiography. *Arch Ophthalmol*, 119 : 1781-1787.
- Paques M., Naoun K., Garmyn V. *et al.* (2002). Conséquences circulatoires des occlusions veineuses rétinienues : Intérêt de l'angiographie dynamique. *J Fr Ophthalmol*, 25 : 898-902.
- Paques M. et Gaudric A. (2003). Perivenular macular whitening during acute central retinal vein occlusion. *Arch Ophthalmol*, 121 : 1488-1491.
- Paques M., Tadayoni R., Sercombe R. *et al.* (2003). Structural and hemodynamic analysis of the mouse retinal microcirculation. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 44 : 4960-4967.
- Paques M., Baillart O., Genevois O. *et al.* (2005a). Systolodiastolic variations of blood flow during central retinal vein occlusion : exploration by dynamic angiography. *Br J Ophthalmol*, 89 : 1036-1040.
- Paques M., Krivosic V., Girmens J.F. *et al.* (2005b). Decreased venous tortuosity associated with resolution of macular edema after intravitreal injection of triamcinolone. *Retina*, 25 : 1099-1101.
- Paques M., Massin P., Sahel J.A. *et al.* (2005c). Circadian fluctuations of macular edema in patients with morning vision blurring : correlation with arterial pressure and effect of light deprivation. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 46 : 4707-4711.
- Park C.H., Jaffe G.J. et Fekrat S. (2003). Intravitreal triamcinolone acetonide in eyes with cystoid macular edema associated with central retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol*, 136 : 419-425.
- Pe'er J., Folberg R., Itin A. *et al.* (1998). Vascular endothelial growth factor upregulation in human central retinal vein occlusion. *Ophthalmology*, 105 : 412-416.
- Peduzzi M., Debbia A., Stacca R. *et al.* (1987). Central retinal vein occlusion, effect of isovolemic hemodilution as an adjunctive therapy. In : Brancato R., Coscas G., Lumbroso B. (éd.). *Retinal diseases 2*. Kugler & Ghedini, Amsterdam : 89-96.
- Penfold P.L., Wen L., Madigan M.C. *et al.* (2000). Triamcinolone acetonide modulates permeability and intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) expression of the ECV304 cell line : implications for macular degeneration. *Clin Exp Immunol*, 121 : 458-465.
- Penfold P.L., Wong J.G., Gyory J. *et al.* (2001). Effects of triamcinolone acetonide on microglial morphology and quantitative expression of MHC-II in exudative age-related macular degeneration. *Clin Experiment Ophthalmol*, 29 : 188-192.
- Penfold P.L., Wen L., Madigan M.C. *et al.* (2002). Modulation of permeability and adhesion molecule expression by human choroidal endothelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 43 : 3125-3130.
- Penn J.S., Rajaratnam V.S., Collier R.J. *et al.* (2001). The effect of an angiostatic steroid on neovascularization in a rat model of retinopathy of prematurity. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 42 : 283-290.
- Peyman G.A., Khoobehi B., Moshfeghi A. *et al.* (1998). Reversal of blood flow in experimental branch retinal vein occlusion. *Ophthalmic Surg Lasers*, 29 : 595-597.
- Piermarocchi S., Segato T., Bertoja H. *et al.* (1990). Branch retinal vein occlusion : the pathogenetic role of blood viscosity. *Ann Ophthalmol*, 22 : 303-311.
- Pinna A., Carru C., Zinellu A. *et al.* (2006). Plasma homocysteine and cysteine levels in retinal vein occlusion. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 47 : 4067-4071.
- Poupard P., Eledjam J.-J., Dupeyron G. *et al.* (1986). Place de l'hémodilution aiguë normovolémique dans le traitement des occlusions veineuses rétinienues. *Ann Fr Anesth Reanim*, 5 : 229-233.
- Pourmaras C.J., Ilic J. et Gilodi N. (1985). [The physiopathology of retinal circulation : consequences of acute retinal vascular occlusion]. *Klin Monatsbl Augenheilkd*, 186 : 471-476.
- Pourmaras C.J., Tsacopoulos M., Riva C.E. *et al.* (1990a). Diffusion of O₂ in normal and ischemic retinas of anesthetized miniature pigs in normoxia and hyperoxia. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 228 : 138-142.
- Pourmaras C.J., Tsacopoulos M., Strommer K. *et al.* (1990b). Scatter photocoagulation restores tissue hypoxia in experimental vasoproliferative microangiopathy in miniature pigs. *Ophthalmology*, 97 : 1329-1333.
- Pourmaras C.J., Tsacopoulos M., Strommer K. *et al.* (1990c). Experimental retinal branch vein occlusion in miniature pigs induces local tissue hypoxia and vasoproliferative microangiopathy. *Ophthalmology*, 97 : 1321-1328.
- Pourmaras C.J. (1995). Retinal oxygen distribution. Its role in the physiopathology of vasoproliferative microangiopathies. *Retina*, 15 : 332-347.
- Pourmaras C.J., Miller J.W., Gragoudas E.S. *et al.* (1997). Systemic hyperoxia decreases vascular endothelial growth factor gene expression in ischemic primate retina. *Arch Ophthalmol*, 115 : 1553-1558.
- Pourmaras J.-A.C., Nguyen C., Vaudaux J. *et al.* (2008). Treatment of central retinal vein occlusion-related macular edema with intravitreal bevacizumab (Avastin) : preliminary results. *Klin Monatsbl Augenheilkd*. Sous presse.
- Pourmaras J.-A., Petropoulos I.K., Munoz J.-L. *et al.* (2004). Experimental retinal vein occlusion : effect of acetazolamide and carbogen (95 % O₂/5 % CO₂) on preretinal PO₂. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 45 : 3669-3677.
- Quinlan P.M., Elman M.J., Bhatt A.K. *et al.* (1990). The natural course of central retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol*, 110 : 118-123.
- Rabena M.D., Pieramici D.J., Castellarin A.A. *et al.* (2007). Intravitreal bevacizumab (Avastin) in the treatment of macular edema secondary to branch retinal vein occlusion. *Retina* 27 : 419-425.
- Ramezani A., Entezari M., Moradian S. *et al.* (2006). Intravitreal triamcinolone for acute central retinal vein occlusion ; a randomized clinical trial. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 244 : 1601-1606.
- Rath E.Z., Frank R.N., Shin D.H. *et al.* (1992). Risk factors for retinal vein occlusions. A case-control study. *Ophthalmology*, 99 : 509-514.
- Ravalico G. et Battaglia Parodi M. (1992). Exudative retinal detachment subsequent to retinal vein occlusion. *Ophthalmologica*, 205 : 77-82.
- Remky A., Wolf S., Hamid M. *et al.* (1994). [Effect of hemodilution on retinal hemodynamics in retinal branch vein occlusion]. *Ophthalmologie*, 91 : 288-292.
- Remky A., Arend O., Jung F. *et al.* (1996). Haemorheology in patients with branch retinal vein occlusion with and without risk factors. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 234 Suppl 1 : S8-12.
- Ring C.P., Pearson T.C., Sanders M.D. *et al.* (1976). Viscosity and retinal vein thrombosis. *Br J Ophthalmol*, 60 : 397-410.
- Roberts W.G. et Palade G.E. (1995). Increased microvascular permeability and endothelial fenestration induced by vascular endothelial growth factor. *J Cell Sci*, 108 (Pt 6) : 2369-2379.
- Roberts W.G. et Palade G.E. (1997). Neovascularization induced by vascular endothelial growth factor is fenestrated. *Cancer Res*, 57 : 765-772.
- Rosen D.A., Marshall J., Kohner E.M. *et al.* (1979). Experimental retinal branch vein occlusion in rhesus monkeys. II. Retinal blood flow studies. *Br J Ophthalmol*, 63 : 388-392.
- Rosenfeld P.J., Fung A.E. et Puliafito C.A. (2005). Optical coherence tomography findings after an intravitreal injection of bevacizumab (Avastin) for macular edema from central retinal vein occlusion. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging*, 36 : 336-339.
- Rosenfeld P.J., Rich R.M. et Lalwani G.A. (2006). Ranibizumab : Phase III clinical trial results. *Ophthalmol Clin North Am*, 19 : 361-372.
- Roth S. (1992). The effects of isovolumic hemodilution on ocular blood flow. *Exp Eye Res*, 55 : 59-63.
- Saito Y., Park L., Skolik S.A. *et al.* (1997). Experimental preretinal neovascularization by laser-induced venous thrombosis in rats. *Curr Eye Res*, 16 : 26-33.
- Salomon O., Moisseiev J., Vilganski T. *et al.* (2006). Role of five platelet membrane glycoprotein polymorphisms in branch retinal vein occlusion. *Blood Coagul Fibrinolysis*, 17 : 485-488.
- Samuel M.A., Desai U.R. et Gandolfo C.B. (2003). Peripapillary retinal detachment after radial optic neurotomy for central retinal vein occlusion. *Retina*, 23 : 580-583.
- Sanborn G.E. et Magargal L.E. (1984). Characteristics of the hemispheric retinal vein occlusion. *Ophthalmology*, 91 : 1616-1626.
- Schaal K.B., Hoh A.E., Scheuerle A. *et al.* (2007). [Bevacizumab for the treatment of macular edema secondary to retinal vein occlusion]. *Ophthalmologie*, 104 : 285-289.
- Schneider U., Inhoffen W., Grisanti S. *et al.* (2005a). Chorioretinal neovascularization after radial optic neurotomy for central retinal vein occlusion. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging*, 36 : 508-511.
- Schneider U., Inhoffen W., Grisanti S. *et al.* (2005b). Characteristics of visual field defects by scanning laser ophthalmoscope microperimetry after radial optic neurotomy for central retinal vein occlusion. *Retina*, 25 : 704-712.
- Schnyder G., Roffi M., Flammer Y. *et al.* (2002). Effect of homocysteine-lowering therapy with folic acid, vitamin B12, and vitamin B6 on clinical outcome after percutaneous coronary intervention : the Swiss Heart study : a randomized controlled trial. *Jama*, 288 : 973-979.
- Schulte K., Wolf S., Koch M.J. *et al.* (1993). [Retinal hemodynamics in patients with arterial hypertension]. *Ophthalmologie*, 90 : 479-485.
- Schumann M., Hansen L.L., Janknecht P. *et al.* (1993). [Isovolemic hemodilution in central retinal vein occlusion in patients less than 50 years of age]. *Klin Monatsbl Augenheilkd*, 203 : 341-346.
- Scott I.U. et Ip M.S. (2005). It's time for a clinical trial to investigate intravitreal triamcinolone for macular edema due to retinal vein occlusion : the SCORE study. *Arch Ophthalmol*, 123 : 581-582.
- Sebag J. et Balazs E.A. (1984). Pathogenesis of cystoid macular oedema : an anatomic consideration of vitreoretinal adhesions. *Surv Ophthalmol*, 28, suppl : 493-498.
- Sekiryu T., Yamauchi T., Enaida H. *et al.* (2000). Retina tomography after vitrectomy for macular edema of central retinal vein occlusion. *Ophthalmic Surg Lasers*, 31 : 198-202.
- Shah G.K. (2000). Adventitial sheathotomy for treatment of macular edema associated with branch retinal vein occlusion. *Curr Opin Ophthalmol*, 11 : 171-174.
- Shah G.K., Sharma S., Fineman M.S. *et al.* (2000). Arteriovenous adventitial sheathotomy for the treatment of macular edema associated with branch retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol*, 129 : 104-106.
- Shetty R., Pai S.A., Vincent A. *et al.* (2008). Electrophysiological and structural assessment of the central retina following intravitreal injection of bevacizumab for treatment of macular edema. *Doc Ophthalmol*, 116 (2) : 129-135.
- Shilling J.S. et Jones C.A. (1984). Retinal branch vein occlusion : a study of argon laser photocoagulation in the treatment of macular oedema. *Br J Ophthalmol*, 68 : 196-198.
- Spada C.S., Lin T., Jackson B. *et al.* (2005). Posurdex inhibits retinal vasculopathy and neuropathy by intravitreal vascular endothelial growth factor (VEGF) in monkeys. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 46 : ARVO, Abstract 3951.
- Spaide R.F., Lee J.K., Klancnik J.K., Jr. *et al.* (2003). Optical coherence tomography of branch retinal vein occlusion. *Retina*, 23 : 343-347.
- Spandau U., Wickenhauser A., Rensch F. *et al.* (2007). Intravitreal bevacizumab for branch retinal vein occlusion. *Acta Ophthalmol Scand*, 85 : 118-119.

- Spandau U.H., Ihloff A.K. et Jonas J.B. (2006). Intravitreal bevacizumab treatment of macular oedema due to central retinal vein occlusion. *Acta Ophthalmol Scand*, 84 : 555-556.
- Sperduto R.D., Hiller R., Chew E. et al. (1998). Risk factors for hemiretinal vein occlusion : comparison with risk factors for central and branch retinal vein occlusion : the eye disease case-control study. *Ophthalmology*, 105 : 765-771.
- Stahl A., Agostini H., Hansen L.L. et al. (2007). Bevacizumab in retinal vein occlusion-results of a prospective case series. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 245 (10) : 1429-1436.
- Staurenghi G., Lonati C., Aschero M. et al. (1994). Arteriovenous crossing as a risk factor in branch retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol*, 117 : 211-213.
- Stefansson E., Landers M.B., 3rd et Wolbarsht M.L. (1981). Increased retinal oxygen supply following pan-retinal photocoagulation and vitrectomy and lensectomy. *Trans Am Ophthalmol Soc*, 79 : 307-334.
- Stefansson E., Hatchell D.L., Fisher B.L. et al. (1986). Panretinal photocoagulation and retinal oxygenation in normal and diabetic cats. *Am J Ophthalmol*, 101 : 657-664.
- Stefansson E., Wilson C.A., Schoen T. et al. (1988). Experimental ischemia induces cell mitosis in the adult rat retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 29 : 1050-1055.
- Stefansson E., Novack R.L. et Hatchell D.L. (1990). Vitrectomy prevents retinal hypoxia in branch retinal vein occlusion. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 31 : 284-289.
- Stolz J.-F. (1986). Hémorrhéologie et hémodilution. *Ann Fr Anesth Réanim*, 5 : 193-203.
- Stolz J.-F., Paulus F. et Donner M. (1987). Experimental approach of erythrocyte aggregation. *Clin hemorheol*, 7 : 109-118.
- Sunder-Plassmann L., Kessler M., Jesch F. et al. (1975). Acute normovolemic hemodilution. Changes in tissue oxygen supply and hemoglobin-oxygen affinity. *Bibl Haematol* : 44-53.
- Suzuma I., Hata Y., Clermont A. et al. (2001). Cyclic stretch and hypertension induce retinal expression of vascular endothelial growth factor and vascular endothelial growth factor receptor-2 : potential mechanisms for exacerbation of diabetic retinopathy by hypertension. *Diabetes*, 50 : 444-454.
- Takahashi M.K., Hikichi T., Akiba J. et al. (1997). Role of the vitreous and macular edema in branch retinal vein occlusion. *Ophthalmic Surg Lasers*, 28 : 294-299.
- Takaya K., Suzuki Y. et Nakazawa M. (2006). Massive hemorrhagic retinal detachment during radial optic neurotomy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 244 : 265-267.
- Tameesh M.K., Lakhanpal R.R., Fujii G.Y. et al. (2004). Retinal vein cannulation with prolonged infusion of tissue plasminogen activator (t-PA) for the treatment of experimental retinal vein occlusion in dogs. *Am J Ophthalmol*, 138 : 829-839.
- Tamura H., Miyamoto K., Kiryu J. et al. (2005). Intravitreal injection of corticosteroid attenuates leukostasis and vascular leakage in experimental diabetic retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 46 : 1440-1444.
- Tamura M. (2001). Neovascularization in experimental retinal venous obstruction in rabbits. *Jpn J Ophthalmol*, 45 : 144-150.
- Tasman W., Magargal L.E. et Augsburger J.J. (1980). Effects of argon laser photocoagulation on rubeosis iridis and angle neovascularization. *Ophthalmology*, 87 : 400-402.
- Tewari H.K., Sony P., Chawla R. et al. (2005). Prospective evaluation of intravitreal triamcinolone acetonide injection in macular edema associated with retinal vascular disorders. *Eur J Ophthalmol*, 15 : 619-626.
- The Branch Vein Occlusion Study Group (1984). Argon laser photocoagulation for macular edema in branch vein occlusion. *Am J Ophthalmol*, 98 : 271-282.
- The Branch Vein Occlusion Study Group (1986). Argon laser scatter photocoagulation for prevention of neovascularization and vitreous hemorrhage in branch vein occlusion. A randomized clinical trial. *Arch Ophthalmol*, 104 : 34-41.
- The Central Vein Occlusion Study Group (1993). Baseline and early natural history report. *Arch Ophthalmol*, 111 : 1087-1095.
- The Central Vein Occlusion Study Group (1997). Natural history and clinical management of central retinal vein occlusion. *Arch Ophthalmol*, 115 : 486-491.
- The Central Vein Occlusion Study Group M Report (1995). Evaluation of grid pattern photocoagulation for macular edema in central vein occlusion. *Ophthalmology*, 102 : 1425-1433.
- The Central Vein Occlusion Study Group N Report (1995). A randomized clinical trial of early panretinal photocoagulation for ischemic central vein occlusion. *Ophthalmology*, 102 : 1434-1444.
- The Eye Disease Case-control Study Group (1993). Risk factors for branch retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol*, 116 : 286-296.
- The Eye Disease Case-Control Study Group (1996). Risk factors for central retinal vein occlusion. *Arch Ophthalmol*, 114 : 545-554.
- Tolentino M.J., Miller J.W., Gragoudas E.S. et al. (1996). Vascular endothelial growth factor is sufficient to produce iris neovascularization and neovascular glaucoma in a nonhuman primate. *Arch Ophthalmol*, 114 : 964-970.
- Tolentino M.J., McLeod D.S., Taomoto M. et al. (2002). Pathologic features of vascular endothelial growth factor-induced retinopathy in the nonhuman primate. *Am J Ophthalmol*, 133 : 373-385.
- Tranquart F., Arsene S., Aubert-Urena A.S. et al. (1998). Doppler assessment of hemodynamic changes after hemodilution in retinal vein occlusion. *J Clin Ultrasound*, 26 : 119-124.
- Trope G.E., Lowe G.D., McArdle B.M. et al. (1983). Abnormal blood viscosity and haemostasis in long-standing retinal vein occlusion. *Br J Ophthalmol*, 67 : 137-142.
- Tsacopoulos M., Poitry S. et Borsellino A. (1981). Diffusion and consumption of oxygen in the superfused retina of the drone (*Apis mellifera*) in darkness. *J Gen Physiol*, 77 : 601-628.
- Tsaloumas M.D., Kirwan J., Vinal H. et al. (2000). Nine year follow-up study of morbidity and mortality in retinal vein occlusion. *Eye*, 14 : 821-827.
- Tsujikawa A., Fujihara M., Iwawaki T. et al. (2005). Triamcinolone acetonide with vitrectomy for treatment of macular edema associated with branch retinal vein occlusion. *Retina*, 25 : 861-867.
- Vallee J.-N., Paques M., Aymard A. et al. (2002). Combined central retinal arterial and venous obstruction : emergency ophthalmic arterial fibrinolysis. *Radiology*, 223 : 351-359.
- Vallée J.-N., Massin P., Aymard A. et al. (2000). Superselective ophthalmic arterial fibrinolysis with urokinase for recent severe central retinal venous occlusion : Initial experience. *Radiology*, 216 : 47-53.
- Van Heuven W.A., Hayreh M.S. et Hayreh S.S. (1977). Experimental central retinal vascular occlusion. Blood-retinal barrier alterations and retinal lesions. *Trans Ophthalmol Soc U K*, 97 : 588-618.
- Vannas S. et Raitta C. (1966). Anticoagulant treatment of retinal venous occlusion. *Am J Ophthalmol*, 62 : 874-884.
- Vannas S. et Raitta C. (1968). [On anticoagulant treatment of central venous occlusion of the retina]. *Acta Ophthalmol (Copenh)*, 46 : 730-735.
- Vasco-Posada J. (1972). Modification of the circulation in the posterior pole of the eye. *Ann Ophthalmol*, 4 : 48-59.
- Verhoeff F. (1948). Successful diathermy treatment of recurring retinal hemorrhage and retinitis proliferans. *Arch Ophthalmol*, 40 : 239-244.
- Vijayasekaran S., Yu D.Y., McAllister I.L. et al. (1994). Significance of Bruch's membrane in the creation of iatrogenic chorioretinal venous anastomosis. *Curr Eye Res*, 13 : 29-33.
- Vijayasekaran S., Yu D.Y., McAllister I. et al. (1995). Optimal conditions required for the creation of an iatrogenic chorioretinal venous anastomosis in the dog using argon green laser photocoagulation. *Curr Eye Res*, 14 : 63-70.
- Vinore S.A., Xiao W.H., Aslam S. et al. (2006). Implication of the hypoxia response element of the Vegf promoter in mouse models of retinal and choroidal neovascularization, but not retinal vascular development. *J Cell Physiol*, 206 : 749-758.
- Vogel A., Holz F.G. et Loeffler K.U. (2006). Histopathologic findings after radial optic neurotomy in central retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol*, 141 : 203-205.
- Wald K.J. (1996). The CVOS Group M and N reports. *Ophthalmology*, 103 : 352-354.
- Wallow I.H. et Geldner P.S. (1980). Endothelial fenestrae in proliferative diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 19 : 1176-1183.
- Wallow I.H., Danis R.P., Bindley C. et al. (1988). Cystoid macular degeneration in experimental branch retinal vein occlusion. *Ophthalmology*, 95 : 1371-1379.
- Wand M., Dueker D.K., Aiello L.M. et al. (1978). Effects of panretinal photocoagulation on rubeosis iridis, angle neovascularization, and neovascular glaucoma. *Am J Ophthalmol*, 86 : 332-339.
- Wang Y.S., Friedrichs U., Eichler W. et al. (2002). Inhibitory effects of triamcinolone acetonide on bFGF-induced migration and tube formation in choroidal microvascular endothelial cells. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 240 : 42-48.
- Weger M., Renner W., Steinbrugger I. et al. (2005). Role of thrombophilic gene polymorphisms in branch retinal vein occlusion. *Ophthalmology*, 112 : 1910-1915.
- Weinberg D., Dodwell D.G. et Fern S.A. (1990a). Anatomy of arteriovenous crossings in branch retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol*, 109 : 298-302.
- Weinberg D., Jampol L.M., Schatz H. et al. (1990b). Exudative retinal detachment following central and hemicentral retinal vein occlusions. *Arch Ophthalmol*, 108 : 271-275.
- Weiss J.N. (1998). Treatment of central retinal vein occlusion by injection of tissue plasminogen activator into a retinal vein. *Am J Ophthalmol*, 126 : 142-144.
- Weiss J.N. et Bynoe L.A. (2001). Injection of tissue plasminogen activator into a branch retinal vein in eyes with central retinal vein occlusion. *Ophthalmology*, 108 : 2249-2257.
- Weizer J.S., Stinnett S.S. et Fekrat S. (2003). Radial optic neurotomy as treatment for central retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol*, 136 : 814-819.
- Wiederholt M., Leonhardt H., Schmid-Schonbein H. et al. (1980). [Treatment of central retinal venous and arterial occlusion by isovolemic hemodilution]. *Klin Monatsbl Augenheilkd*, 177 : 157-164.
- Wiek J., Schade M., Wiederholt M. et al. (1990). Haemorheological changes in patients with retinal vein occlusion after isovolaemic haemodilution. *Br J Ophthalmol*, 74 : 665-669.
- Williamson T.H., Rumley A. et Lowe G.D. (1996). Blood viscosity, coagulation, and activated protein C resistance in central retinal vein occlusion : a population controlled study. *Br J Ophthalmol*, 80 : 203-208.
- Williamson T.H., Poon W., Whitefield L. et al. (2003). A pilot study of pars plana vitrectomy, intraocular gas, and radial neurotomy in ischaemic central retinal vein occlusion. *Br J Ophthalmol*, 87 : 1126-1129.
- Williamson T.H. et O'Donnell A. (2005). Intravitreal triamcinolone acetonide for cystoid macular edema in nonischemic central retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol*, 139 : 860-866.

- Wilson C.A., Berkowitz B.A., Sato Y. *et al.* (1992). Treatment with intravitreal steroid reduces blood-retinal barrier breakdown due to retinal photocoagulation. *Arch Ophthalmol*, 110 : 1155-1159.
- Wolf E.D. et Goldberg M.F. (1980). Chorioretinal vascular anastomoses resulting from photocoagulation in cynomolgus monkeys. *Ophthalmic Surg*, 11 : 30-38.
- Wolf S., Bertram B., Jung F. *et al.* (1988). [Videofluorescence angiography follow-up of patients with retinal stasis syndrome]. *Klin Monatsbl Augenheilkd*, 193 : 39-43.
- Wolf S., Schulte K., Berg B. *et al.* (1989). [Effect of betablockers on retinal hemodynamics. A double-blind study in healthy probands]. *Klin Monatsbl Augenheilkd*, 195 : 229-231.
- Wolf S., Arend O., Bertram B. *et al.* (1991). [Hemodilution in patients with central retinal vein thrombosis. A placebo-controlled randomized study]. *Fortschr Ophthalmol*, 88 : 35-43.
- Wolf S., Arend O., Sponsel W.E. *et al.* (1993). Retinal hemodynamics using scanning laser ophthalmoscopy and hemorheology in chronic open-angle glaucoma. *Ophthalmology*, 100 : 1561-1566.
- Wolf S., Arend O., Bertram B. *et al.* (1994). Hemodilution therapy in central retinal vein occlusion. One-year results of a prospective randomized study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 232 : 33-39.
- Wong T.Y., Larsen E.K., Klein R. *et al.* (2005). Cardiovascular risk factors for retinal vein occlusion and arteriolar emboli : the Atherosclerosis Risk in Communities & Cardiovascular Health studies. *Ophthalmology*, 112 : 540-547.
- Xi X.H., Jiang D.Y., Tang C.Z. *et al.* (2000). [Effect of *Panax notoginseng* saponins combined isovolumic haemodilution on the retinal microcirculation of patients with retinal vein occlusion]. *Hunan Yi Ke Da Xue Xue Bao*, 25 : 376-378.
- Yamaji H., Shiraga F., Tsuchida Y. *et al.* (2004). Evaluation of arteriovenous crossing sheathotomy for branch retinal vein occlusion by fluorescein videoangiography and image analysis. *Am J Ophthalmol*, 137 : 834-841.
- Yanoff M. et Fine S. (1982). *Retina : Ocular Pathology – A Text and Atlas*. 2^e éd. Harper & Row Publishers, New York.
- Yazdani S., Hendi K. et Pakravan M. (2007). Intravitreal bevacizumab (Avastin) injection for neovascular glaucoma. *J Glaucoma*, 16 : 437-439.
- Yepremyan M., Wertz F.D., Tivnan T. *et al.* (2005). Early treatment of cystoid macular oedema secondary to branch retinal vein occlusion with intravitreal triamcinolone acetonide. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 36 : 30-36.
- Yeshaya A. et Treister G. (1983). Pars plana vitrectomy for vitreous haemorrhage and retinal vein occlusion. *Ann Ophthalmol* 15 : 615-617.
- Yu D.Y., Cringle S.J., Su E. *et al.* (2005). Laser-induced changes in intraretinal oxygen distribution in pigmented rabbits. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 46 : 988-999.
- Zaninetti M., Petropoulos I.K. et Pournaras C.J. (2005). Rétinopathie diabétique vasoproliférante : complications vitréorétiniennes et photocoagulation rétinienne incomplète. *J Fr Ophthalmol*, 28 : 381-384.
- Zhao J., Sastry S.M., Spurduto R.D. *et al.* (1993). Arteriovenous crossing patterns in branch retinal vein occlusion. The Eye Disease Case-Control Study Group. *Ophthalmology*, 100 : 423-428.
- Zybelmann R., Rozenman Y. et Rourm S. (1981). Functional occlusion of a cilioretinal artery. *Ann Ophthalmol* : 1269-1272.

MICROANGIOPATHIES ISCHÉMIQUES

Les microangiopathies ischémiques rétinienne se développent dans le cadre de multiples affections impliquant des processus angiogéniques, conséquence des altérations concomitantes du réseau vasculaire rétinien. Les plus communes sont la rétinopathie diabétique, l'hypertension artérielle, les occlusions veineuses rétinienne, mais on les observe également lors de l'évolution de la rétinopathie actinique, la drépanocytose, les atteintes de l'artère carotidienne et l'ischémie rétinienne, les rétinopathies inflammatoires et les vascularites.

Les formes primaires des microangiopathies se manifestent lors des divers stades évolutifs de la maladie de Coats, d'anévrysmes miliaires de Leber ou de Reese, ou encore au cours de la maladie de von Hippel et des télangiectasies idiopathiques juxtafovéolaires.

Pour la plupart d'entre elles, elles affectent essentiellement le réseau capillaire de la périphérie de la rétine, la microangiopathie maculaire étant essentiellement secondaire aux affections systémiques ou à des formes spécifiques, telles que les télangiectasies idiopathiques juxtafovéolaires.

La plupart des microangiopathies ischémiques secondaires affectent à la fois le réseau capillaire à la périphérie et au pôle postérieur.

Les microangiopathies ischémiques sont principalement liées à des maladies affectant le débit vasculaire de la rétine, entraînant dans un premier temps une ischémie capillaire localisée à la périphérie rétinienne puis s'étendant progressivement vers le pôle postérieur.

I – MICROANGIOPATHIES ASSOCIÉES À L'ISCHÉMIE

C. J. Pournaras, E. Mendrinou

Les microangiopathies sont essentiellement liées à l'ischémie circulatoire vers la périphérie, observées au cours de l'évolution des pathologies systémiques qui affectent le réseau capillaire, comme la rétinopathie diabétique, les hémoglobinopathies, les syndromes d'hyperviscosité, les pathologies vasculaires rétinienne comme les occlusions veineuses, la rétinopathie de la prématurité, les pathologies inflammatoires affectant la paroi vasculaire ou au cours de l'évolution de pathologies dégénératives héréditaires. Elles sont la conséquence d'atteintes traumatiques iatrogènes, telles que la rétinopathie radique ou la chirurgie de décollement de rétine (tableau 23-1). Les principales microangiopathies ischémiques rétinienne seront développées dans ce chapitre.

SYNDROME D'ISCHÉMIE OCULAIRE

Le syndrome d'ischémie oculaire, caractérisé par une baisse importante du débit oculaire, essentiellement lié à une pathologie carotidienne ou une artériosclérose prononcée dans l'artère ophtalmique, se manifeste par une multitude de symptômes décrits dans le chapitre 16. La périphérie rétinienne y est particulièrement vulnérable ; elle développe progressivement des zones d'ischémie rétinienne, de microangiopathie rétinienne et parfois de néovascularisation. D'autres causes possibles d'ischémie oculaire seraient la maladie de Takayasu et l'artérite à cellules géantes ; les pathologies

du collagène et les artérites oblitérantes seraient également des causes du syndrome d'ischémie oculaire.

RÉTINOPATHIE DIABÉTIQUE

Étant donné l'importance de la rétinopathie diabétique en tant que problème de santé publique, des recommandations issues de nombreuses études ont permis d'améliorer considérablement la prise en charge des diverses complications liées à la rétinopathie et la maculopathie diabétique. Les lésions initiales de la microangiopathie diabétique consistent en des zones de non-perfusion capillaire et de perméabilité anormale (fig. 23-1). Les divers aspects d'évolution de la microangiopathie diabétique sont développés au chapitre 13.

OCCLUSIONS VEINEUSES RÉTINIENNES

Dans l'évolution des occlusions veineuses rétinienne, une microangiopathie ischémique peut survenir en présence d'une perfusion capillaire pendant la phase aiguë de cette pathologie. Étant donné les complications potentielles liées à l'ischémie rétinienne, son identification peut guider la surveillance et permettre d'agir à temps pour prévenir des complications. Une microangiopathie ischémique

Tableau 23-I

Microangiopathies ischémiques rétinienne.

| | | |
|--|--|--|
| 1. Pathologies associées à l'ischémie rétinienne | Diminution du débit sanguin oculaire | I. Syndrome d'ischémie oculaire II. Fistule carotido-caverneuse |
| | Diminution du débit sanguin rétinien | I. Obstruction de vaisseaux de grand calibre – Occlusion artérielle rétinienne – Occlusion veineuse rétinienne II. Occlusion/perde de capillaires rétiniens A. Rétinopathie diabétique B. Rétinopathie hypertensive C. Hémoglobinopathies D. Syndromes d'hyperviscosité E. Vascularites 1. Lupus érythémateux systémique 2. Maladie d'Eales 3. Maladie de Behçet 4. Sclérose en plaques F. Rétinopathie de la prématurité G. Rétinopathie radique H. Décollement rétinien de longue durée I. Dégénérescences périphériques héréditaires 1. Vitréorétinopathie exsudative familiale 2. Dégénérescence vitréorétinienne en « flocons de neige » 3. Hérérodystrophie chorio-rétino-vitréenne J. Incontinentia pigmenti K. Rétinite pigmentaire |
| 2. Pathologies inflammatoires sans ischémie rétinienne | Pars planite Sarcoïdose Choriorétinopathie de type <i>birdshot</i> | |
| 3. Télangiectasies primaires périphériques ou maculaires | I. Télangiectasies rétiniennes primaires ou maladie de Coats II. Télangiectasies rétiniennes idiopathiques juxtafovéolaires | |

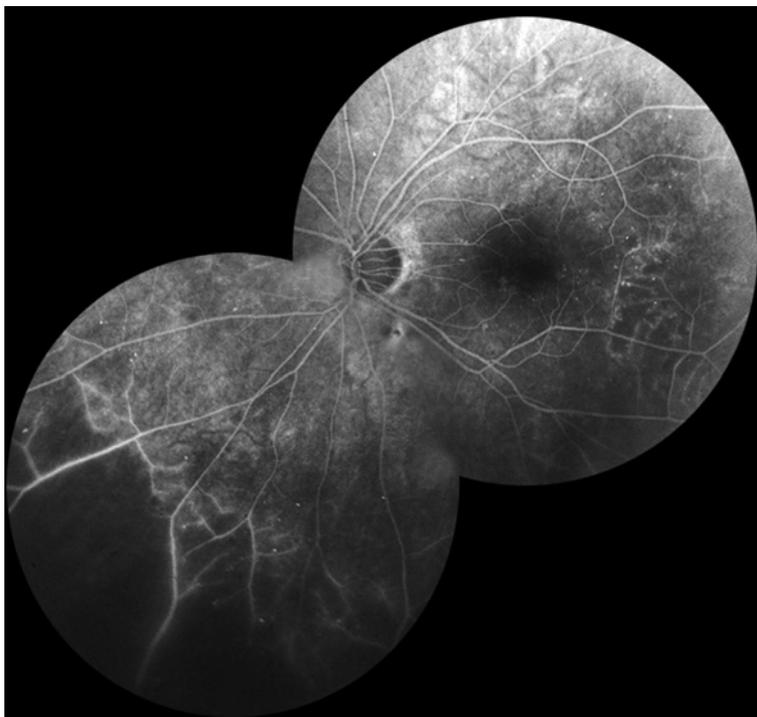


Fig. 23-1 – Microangiopathie diabétique non proliférante sévère associée à une microangiopathie ischémique, mieux observée dans le quadrant nasal inférieur.

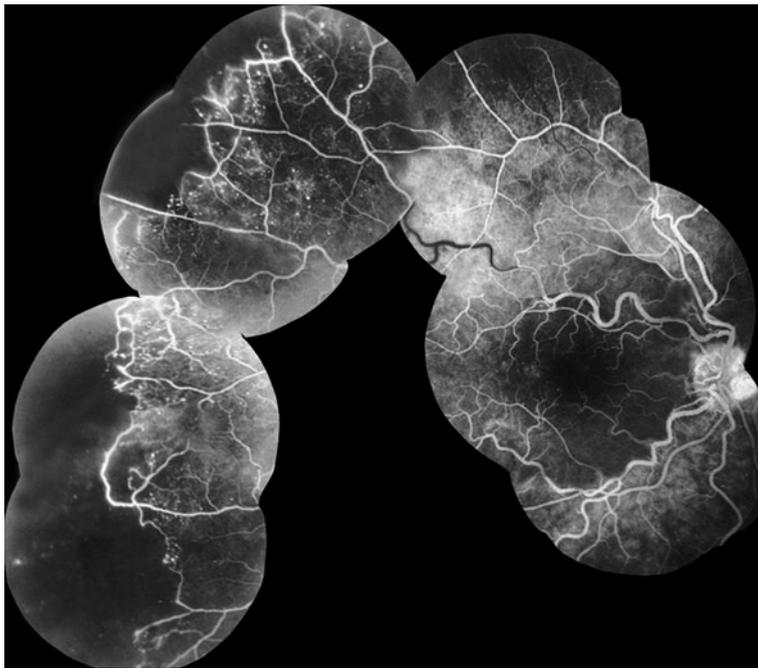


Fig. 23-2 – Territoires de non-perfusion capillaire observés au cours de l'évolution d'une occlusion de la veine centrale de la rétine (OVCR) de forme régressive.
La résolution de stase veineuse est associée à une ischémie de la périphérie rétinienne sur 360° partiellement visible sur cette angiographie à la fluorescéine.

à la périphérie de la rétine est souvent difficile à identifier, si elle n'est pas systématiquement recherchée au moyen d'une angiographie à la fluorescéine (fig. 23-2). Les recommandations de prise en charge de la phase aiguë, la surveillance et les traitements potentiels des séquelles des occlusions veineuses sont développés au chapitre 22.

SYNDROMES D'HYPERVISCOSITÉ

Ils sont essentiellement liés à des maladies systémiques, telles que les leucémies, les polyglobulies, les macroglobulinémies de Waldenström, la cryoglobulinémie et les myélomes multiples (cf. chapitre 15). Bien que les syndromes d'hyperviscosité affectent tout le réseau capillaire, aussi bien au niveau de la conjonctive que de l'épiscière, de la sclère et de la choroïde, le réseau capillaire rétinien périphérique semble néanmoins plus vulnérable, ce qui entraîne le développement de zones d'ischémies, de *shunts* artérioveineux et d'une néovascularisation.

Parmi les diverses formes d'hémoglobinopathies, la drépanocytose représente l'hémoglobinopathie la plus fréquente, entraînant une microangiopathie périphérique tout comme les complications qui en découlent. Une classification des hémoglobinopathies liées à la drépanocytose a été décrite par Goldberg en 1971 :

- Stade 1 : occlusions artériolaires périphériques.
- Stade 2 : anastomoses artérioveineuses périphériques.
- Stade 3 : prolifération néovasculaire rétinienne.
- Stade 4 : hémorragies vitréennes.
- Stade 5 : décollement de rétine.

La drépanocytose associée à une anomalie de l'hémoglobine C (HbC) est souvent liée à des complications microvasculaires sévères, telles que la néovascularisation de la périphérie et les hémorragies vitréennes, et à des complications vitréorétiniennes liées à un décollement de rétine. Les altérations rétinienne non proliférantes liées à l'ischémie du réseau capillaire de la périphérie incluent le développement des taches couleur saumon — qui représentent des hémorragies péri- ou intrarétiniennes superficielles —, des cicatrices

choriorétiniennes rondes noirâtres associées à des dépôts d'hémossidérine, à une hyperplasie de l'épithélium pigmentaire.

La microangiopathie proliférante liée à l'ischémie capillaire survient à la bordure du territoire ischémique, à la limite des régions rétinienne perfusées. Les complications vitréorétiniennes sont liées au développement progressif du tissu fibrovasculaire à partir des néovaisseaux pré-rétiniens et à sa contraction ; les conséquences associées surviennent sous forme d'hémorragies d'un hémato vitré (fig. 23-3) ou de tractions vitréorétiniennes entraînant des décollements localisés.



Fig. 23-3 – Patient présentant une microangiopathie ischémique liée à une drépanocytose. a. Hémato vitré lié à une néovascularisation pré-rétinienne équatoriale à la frontière entre les territoires perfusés et ischémiques. b. Hyperfluorescence à partir du lacis néovasculaire.

Maladie d'Eales

La maladie d'Eales, décrite pour la première fois en 1880 par Henry Eales, affecte habituellement des hommes jeunes, par ailleurs en bonne santé, entre vingt et trente ans. La maladie est le plus souvent bilatérale et se manifeste principalement dans le sous-continent indien (Biswas *et al.*, 2002).

L'étiopathogénie de la maladie d'Eales apparemment multi-factorielle, n'a pas encore été élucidée (Biswas *et al.*, 2002). Contrairement à la périphlébite idiopathique, la maladie de Eales a été considérée initialement comme une atteinte primitive et non inflammatoire de la paroi des vaisseaux périphériques de la rétine (Spitznas *et al.*, 1975). Une association avec diverses maladies systémiques a été rapportée. Plus spécifiquement, le rôle du génome du *Mycobacterium tuberculosis* a été évoqué (Madhavan *et al.*, 2000, 2002), ainsi qu'une association avec certains haplotypes HLA (Biswas *et al.*, 1997). Une composante auto-immune à médiation cellulaire contre des antigènes rétiens a été également proposée (Saxena *et al.*, 1999).

Une classification en quatre stades a été établie selon des critères fondoscopiques et angiographiques afin d'évaluer la sévérité de la maladie et surveiller l'efficacité du traitement (Saxena et Kumar, 2004) :

- Stade 1a : périphlébite des vaisseaux de petit calibre associée à des hémorragies rétinienne superficielles.
- Stade 1b : périphlébite des vaisseaux de grand calibre associée à des hémorragies rétinienne superficielles.
- Stade 2a : non-perfusion capillaire de la périphérie rétinienne.
- Stade 2b : néovascularisation prérétinienne/néovascularisation papillaire.
- Stade 3a : prolifération fibrovasculaire.
- Stade 3b : hémato vitré.
- Stade 4a : décollement de la rétine tractionnel ou combiné tractionnel/rhématogène.
- Stade 4b : rubéose irienne, glaucome néovasculaire, cataracte, atrophie optique.

Cliniquement, trois phases d'évolution de la maladie peuvent être distinguées :

- Une phase inflammatoire, pendant laquelle apparaît une périvasculite rétinienne active, qui affecte plus souvent les veines que les artères, et est localisée au niveau de la périphérie rétinienne, plus

rarement au pôle postérieur (variante centrale de la maladie, rare) (fig. 23-4). Les veines peuvent être tortueuses et s'accompagner d'exsudats périveineux et d'hémorragies superficielles rétinienne.

- Une phase ischémique, caractérisée par une ischémie rétinienne alors que les veines rétinienne paraissent sclérosées et irrégulières. Une hyperpigmentation le long des veines et des « shunts » anastomotiques artérioveineux ou veinoveineux peuvent être observés. Cette phase de vascularite « guérie » peut coexister avec des foyers actifs de la phase inflammatoire de la maladie.

- Une phase proliférante, compliquée de néovascularisation papillaire et/ou prérétinienne responsable d'hémato vitré récidivant. Une néovascularisation rétinienne périphérique a été rapportée dans 36 % à 84 % des cas (Biswas *et al.*, 2002) (fig. 23-5, 23-6 et 23-7). Dans les formes avancées de la maladie, un décollement de la rétine tractionnel ou combiné tractionnel/rhématogène et un glaucome néovasculaire peuvent compliquer le tableau clinique et aboutir au ptosis bulbi.

Les patients sont souvent asymptomatiques durant la phase initiale de périvasculite. Une baisse visuelle significative peut survenir en cas d'hémato vitré, de décollement de la rétine ou en présence de complications maculaires. Ces dernières consistent essentiellement en un œdème maculaire, des exsudats maculaires, une membrane épirétinienne et, plus rarement, l'hémorragie prémaculaire, le trou maculaire ou la fibrose sous-maculaire (fig. 23-7) (Biswas *et al.*, 2002).

Le traitement et le pronostic visuel dépendent du stade clinique au moment de la présentation. Les patients présentant les stades 1 à 3 ont une acuité visuelle finale entre 20/15 et 20/40, alors que ceux avec un stade 4b ont souvent une acuité visuelle entre 20/200 et 20/400 (Saxena et Kumar, 2007).

Autres

Diverses vascularites rétinienne, d'origine infectieuse ou associées à des pathologies systémiques, se manifestent par le développement de microangiopathies ischémiques, essentiellement à la périphérie rétinienne. Elles incluent les manifestations liées à la sarcoidose, à la maladie de Behçet et aux collagénoses, comme le lupus érythémateux systémique. Parmi les vascularites d'origine infectieuse, la tuberculose oculaire, la maladie de Lyme et des vascularites d'origine virale herpétique ou rétinites à CMV, tout comme des rétinites non nécrosantes qui peuvent se manifester par des occlusions capillaires périphériques (cf. chapitre 14).

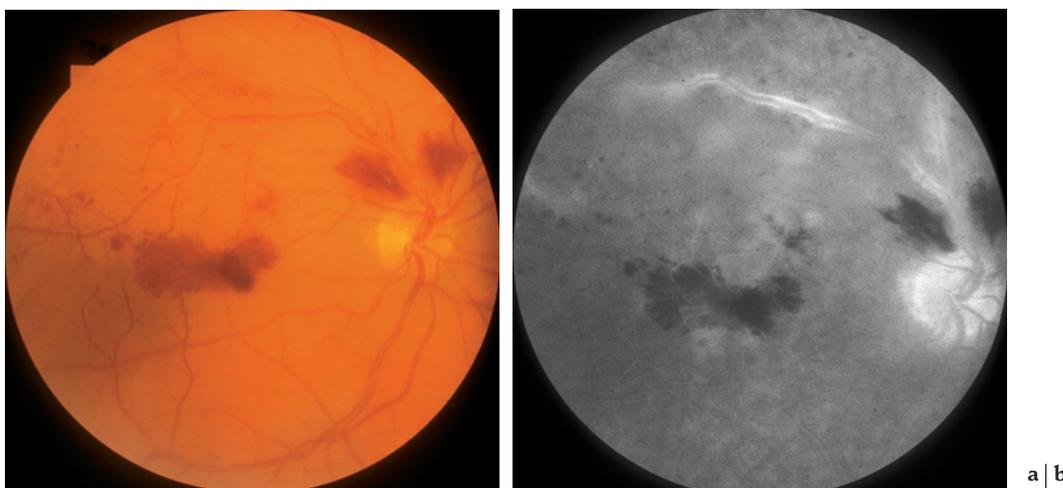


Fig. 23-4 – **Maladie d'Eales, stade 1b.** **a.** Photographie couleur du fond d'œil. Les veines temporailes majeures sont engainées — mieux visible au niveau de la veine temporale supérieure —, associées à des hémorragies en flammèches périrapillaires et à des hémorragies maculaires. Notez les altérations microvasculaires en temporal de la fovéa. **b.** Angiographie à la fluorescéine. Il existe une imprégnation de la veine temporale supérieure avec diffusion du colorant, associée à des hémorragies en flammèches périrapillaires et à des hémorragies maculaires. La rétine avoisinante montre également une perméabilité anormale.



Fig. 23-5 – *Maladie d'Eales, stade 2b*. Photographie couleur de la périphérie rétinienne. Notez les nombreuses hémorragies rétinienne superficielles et les boucles vasculaires dilatées situées sur la partie supérieure de l'image correspondant à des néovaisseaux.

RÉTINOPATHIE DE LA PRÉMATURITÉ

PHYSIOPATHOLOGIE, ASPECTS CLINIQUES

B. Rossillion

La rétinopathie de la prématurité (ROP, *Retinopathy of Prematurity*) a été décrite pour la première fois en 1942 par Terry (Terry, 1942). Il s'agissait alors d'une description d'un stade cicatriciel dépassé, qui a par la suite, été nommé fibroplasie rétrolentale. La première épidémie a eu lieu dans les années quarante/cinquante avec l'utili-

sation non contrôlée de l'oxygène chez les prématurés. Le rôle potentiellement toxique de l'oxygène sur le réseau vasculaire rétinien immature a alors été avancé par Campbell (Campbell, 1951). Cela a mené à une restriction de l'utilisation de l'oxygène permettant un arrêt de cette première épidémie après environ une décennie. Depuis lors, les preuves accumulées sur l'implication de l'oxygène ont permis d'en faire une meilleure utilisation chez les prématurés, permettant de réduire considérablement l'incidence de la rétinopathie de la prématurité, sans cependant pouvoir l'éradiquer. Depuis la fin des années soixante jusqu'à aujourd'hui, nous assistons à une seconde épidémie liée à la survie de prématurés de plus en plus immatures et de petits poids. On parle de troisième épidémie pour décrire la situation de pays en voie de développement avec revenu moyen (Amérique latine, certains pays d'Europe de l'Est, etc.) où un certain niveau de technologie permet une augmentation de la survie de prématurés de plus en plus immatures mais avec des ressources limitées pour les soins (Gilbert et al., 1997).

Les grandes études, *The International Classification of Retinopathy of Prematurity* — ICROP, 1984 (Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity, 1984) et 1987 (*The International Committee for the Classification of the Late Stages of Retinopathy of Prematurity*, 1987) — et *Trial of Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity* — CRYO-ROP (Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group, 1988, 2001a, 2001b ; *Multicenter Trial of Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity*, 2001) —, ont eu un immense impact sur la compréhension et la prise en charge de la rétinopathie de la prématurité. Depuis, la connaissance de la pathogenèse ainsi que les traitements ont continuellement progressé. En raison de l'amélioration des soins, l'âge gestationnel auquel les enfants survivent ne cesse de s'abaisser, confrontant les cliniciens à de grands prématurés. Cependant, nous n'assistons pas à une augmentation concomitante de l'incidence de la rétinopathie de la prématurité dans les pays industrialisés, alors que c'est le cas dans les pays en voie de développement (Gilbert et al., 2005).

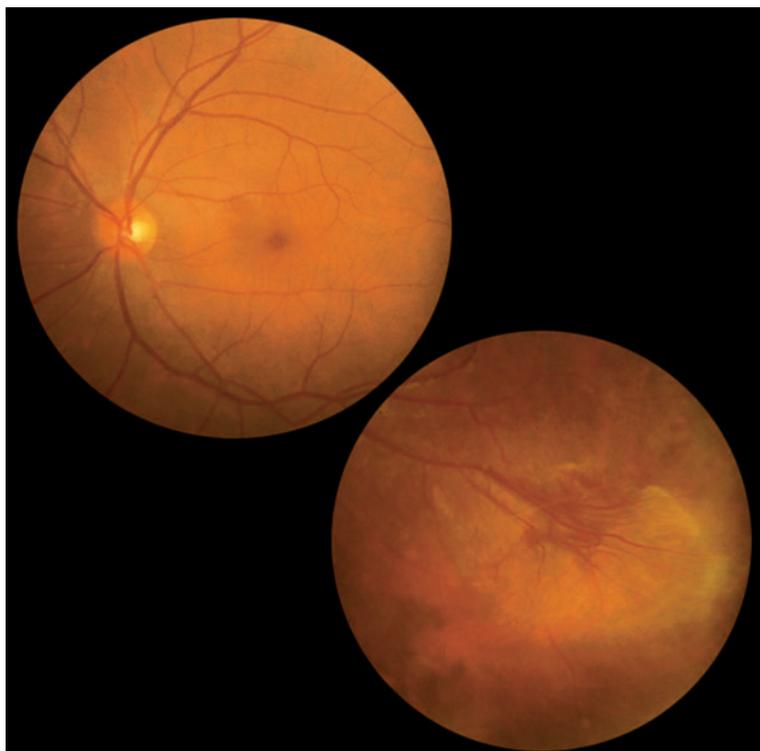


Fig. 23-6 – *Maladie d'Eales, stade 3a*.
a. Photographie couleur montrant les néovaisseaux prérétiniens périphériques. **b.** Angiographie à la fluorescéine. Notez la diffusion du colorant à partir des terminaisons arborescentes des néovaisseaux qui se développent à la limite d'une zone d'ischémie rétinienne.

a | b



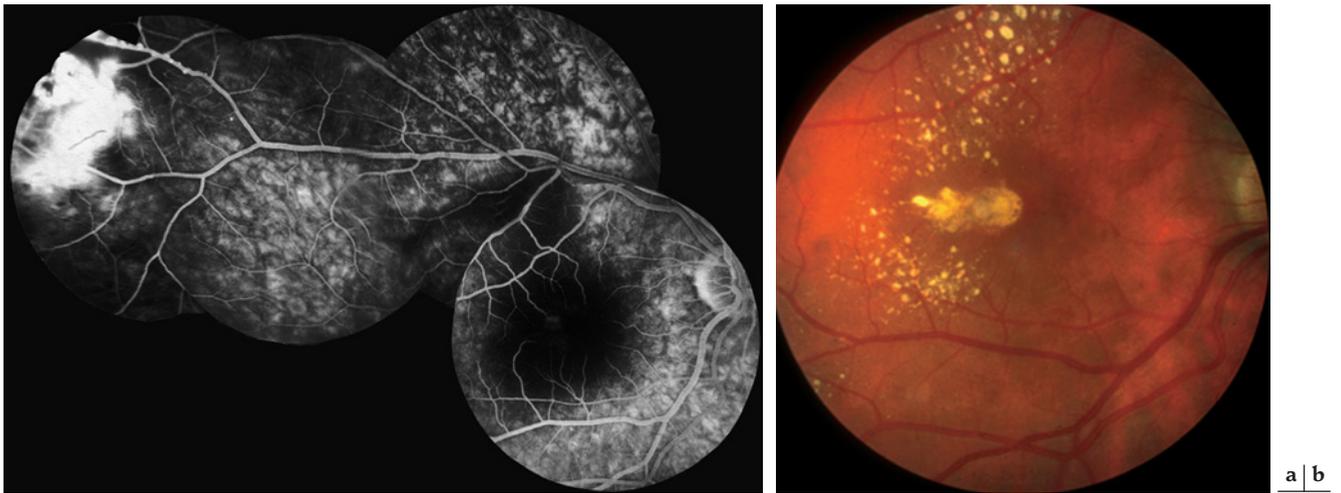


Fig. 23-7 – **Maladie d'Eales proliférante.** **a.** Angiographie à la fluoresceïne. Notez les boucles néovasculaires à la périphérie du quadrant supéro-temporal avec diffusion du colorant. Une des branches périphériques de la veine temporale supérieure est irrégulière, avec un aspect moniliforme et une imprégnation de sa paroi. **b.** Photographie couleur du fond d'œil. Notez les nombreux exsudats lipidiques au niveau du pôle postérieur qui s'accumulent en une plaque lipidique centro-maculaire.

Physiopathologie

La rétinopathie de la prématurité est une pathologie biphasique comprenant : dans une phase initiale, une inhibition de la croissance de la neurorétine et de la vascularisation, s'accompagnant même d'une perte de vaisseaux ; puis, dans une seconde phase, une prolifération vasculaire incontrôlée. Afin de mieux comprendre le processus physiopathogénique, le développement physiologique de la vascularisation doit être connu.

Les vaisseaux rétiniens commencent à migrer depuis le nerf optique vers l'ora serrata aux environs de la seizième semaine et celle-ci est atteinte en nasal vers trente-six semaines et en temporal aux alentours des trente-neuvième à quarante et unième semaines (Ashton, 1970). Le fondement de l'apparition d'une rétinopathie de la prématurité est lié à cette vascularisation incomplète et aux conséquences de l'arrêt du développement vasculaire. Chez les prématurés, sous l'effet de l'hyperoxie relative de l'environnement extra-utérin, ainsi que de l'oxygénothérapie, la croissance vasculaire, qui devrait se poursuivre *in utero*, se ralentit et cesse. *In utero*, le sang est normalement saturé en oxygène à 70 %, alors que dans l'air ambiant il l'est à 100 %. Par conséquent, la pression artérielle d'oxygène *in utero* est de 30 mmHg, alors qu'un bébé exposé à l'air ambiant aura une pression artérielle d'oxygène de 60 à 100 mmHg. Au fur et à mesure que la maturation progresse, la rétine non vascularisée devient métaboliquement de plus en plus active, ce qui conduit à l'hypoxie en l'absence d'un système de vascularisation adéquat. La première phase de la rétinopathie de la prématurité se produit depuis la naissance jusqu'à environ trente à trente-deux semaines d'âge gestationnel. La seconde phase se caractérise par une néovascularisation induite par l'hypoxie et débute aux environs des trente-deuxième à trente-quatrième semaines. La connaissance des mécanismes en cause provient majoritairement des études animales. En effet, de nombreux animaux, tels que la souris, les rats ou les chatons, possèdent une rétine incomplètement vascularisée à la naissance. Lors de la première phase, les facteurs de croissance sont insuffisants, tandis que dans la seconde, on les trouve en excès.

Le rôle du facteur de croissance vasculaire endothélial (VEGF) a été clairement établi dans la pathogenèse de la rétinopathie de la prématurité (Adamis *et al.*, 1996 ; Donahue *et al.*, 1996 ; Stone *et al.*, 1996). Le VEGF est une cytokine pouvant être induite par l'hypoxie (Plate *et al.*, 1992) et un mitogène de la cellule endothé-

liale vasculaire (Kim *et al.*, 1993). Son expression a été retrouvée chez l'homme au niveau des cellules de Müller et des astrocytes (Lutty *et al.*, 1996) et il est nécessaire à une croissance vasculaire normale. Le VEGF est exprimé en réponse à l'hypoxie créée par l'augmentation de la demande en oxygène de la rétine se développant antérieurement aux vaisseaux en progression (Stone *et al.*, 1995 ; Pierce *et al.*, 1996). Les vaisseaux croissent en direction de ce stimulus de VEGF. Au fur et à mesure que des nouveaux vaisseaux se forment et que l'hypoxie rétinienne diminue, l'expression du VEGF et la croissance vasculaire sont réduites par un mécanisme de rétroaction (Stone *et al.*, 1995). Des taux élevés d'oxygène diminuent l'expression du VEGF, entraînant une régression des capillaires rétiniens, alors qu'une hypoxie relative induit une élévation de l'expression du VEGF pouvant contribuer à une angiogenèse anormale (Aiello *et al.*, 1994 ; Pierce *et al.*, 1996). Lors de la phase I de la rétinopathie de la prématurité, l'hyperoxie supprime l'expression de VEGF, provoquant un arrêt de la croissance vasculaire et une régression des vaisseaux préexistants (Shih *et al.*, 2003). Dans la phase II de la rétinopathie de la prématurité, il existe une augmentation de l'expression du VEGF suite à la perte vasculaire induite par l'oxygène et à l'hypoxie consécutive, qui va conduire à une néovascularisation (Smith *et al.*, 1994 ; Pierce *et al.*, 1995). Les taux de VEGF sériques mesurés sont significativement plus élevés chez des prématurés avec des stades 3 et des rétinopathies « seuil » (cf. *infra*) que chez ceux avec une rétinopathie moins avancée (Hellstrom *et al.*, 2001). La différence maximale observée était à trente-six semaines d'âge gestationnel, ce qui correspond à l'âge d'apparition moyen d'une néovascularisation active dans le stade seuil.

Outre le VEGF, d'autres facteurs, tels que l'*Insulin-like Growth Factor* (IGF-1) ou le *Transforming Growth Factor* β_1 (TGF β_1), sont importants pour la régulation de l'angiogenèse (Mandriota *et al.*, 1996 ; Lofqvist *et al.*, 2006) (fig. 23-8). Dans le modèle murin, l'IGF-1 est essentiel pour le développement d'une vascularisation rétinienne normale en promouvant la survie des cellules endothéliales via le VEGF. Hellström *et al.* ont, entre autres, démontré l'implication de l'IGF-1 (Hellstrom *et al.*, 2001).

L'IGF-1 et l'IGF-2 sont essentiels pour la croissance et le développement du fœtus pendant tous les stades de la grossesse (Langford *et al.*, 1998). Les taux d'IGF-1 augmentent en particulier de façon significative au troisième trimestre de la grossesse. Une naissance

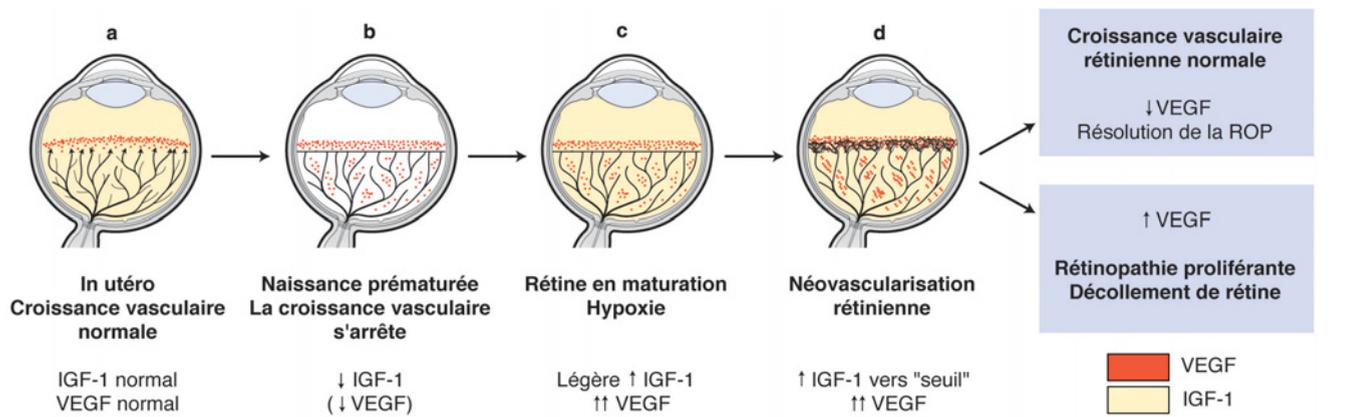


Fig. 23-8 – Représentation schématique du contrôle du VEGF et de l'IGF-1 dans le développement vasculaire lors de la rétinopathie de la prématurité (Hellstrom et al., 2004). **a.** In utero, le VEGF est retrouvé à l'extrémité croissante des vaisseaux. L'IGF-1 est suffisant pour permettre la croissance vasculaire. **b.** Lors de naissance prématurée, l'IGF-1 n'est pas maintenu aux taux in utero et la croissance vasculaire cesse malgré la présence de VEGF au niveau de l'extrémité croissante des vaisseaux. La survie et la prolifération des cellules endothéliales sont compromises. Avec un taux d'IGF-1 bas et l'arrêt de la croissance vasculaire, une ligne de démarcation se forme à l'extrémité des vaisseaux. Une exposition à de fortes concentrations d'oxygène fait diminuer le taux de VEGF, contribuant à l'inhibition de la croissance vasculaire. **c.** Le prématuré grandit et la rétine non vascularisée devient hypoxique. Le taux de VEGF augmente dans la rétine et le vitré. Avec la maturation, le taux d'IGF-1 augmente doucement. **d.** Lorsque le taux d'IGF-1 atteint un seuil à 34 semaines d'âge gestationnel, la survie et la prolifération des cellules endothéliales démarrent sous l'effet des taux élevés de VEGF vitréens. Une néovascularisation se produit au niveau de la ligne de démarcation, en direction du vitré. Si les taux de VEGF vitréens chutent, une croissance vasculaire rétinienne normale peut survenir. La concentration d'oxygène supprime l'expression de VEGF, qui cesse d'être produit en quantité excessive. Si l'hypoxie (et des taux élevés de VEGF) persiste, la néovascularisation et la fibrose se poursuivent, pouvant conduire à un décollement de rétine (D'après Smith L.E. (2005), Biol Neonate. Avec l'autorisation de l'éditeur).

prématurée au début du troisième trimestre s'accompagne d'une perte de l'IGF-1 maternel et les taux sériques chez les prématurés sont inférieurs à ceux des fœtus restés *in utero* (Lineham et al., 1986). Après la naissance, les prématurés ne sont plus capables de produire des quantités suffisantes d'IGF-1 (Giudice et al., 1995), ce qui constitue un élément critique dans une phase de développement tissulaire rapide et, en particulier, pour la croissance rétinienne et cérébrale (Hellstrom et al., 2003). Des taux sériques bas d'IGF-1 semblent jouer un rôle important dans l'arrêt précoce de la croissance rétinienne, ce qui provoquerait la rétinopathie de la prématurité (Smith, 2005). Cette hypothèse a été confirmée par une étude prospective longitudinale dans laquelle les taux sériques bas initiaux chez des prématurés montraient une corrélation avec le développement ultérieur d'une rétinopathie, rétinopathie d'autant plus sévère que les taux étaient plus bas et pendant une durée prolongée (Hellstrom et al., 2003). Une autre étude longitudinale chez les prématurés a aussi permis de montrer une corrélation existant entre les taux d'IGF-1 et la progression de la rétinopathie de la prématurité vers le stade seuil (Lofqvist et al., 2006).

Le TGFβ₁ a un effet régulateur sur le VEGF et joue également un rôle important dans les processus de cicatrisation chez le fœtus (Krummel et al., 1988 ; Sancho et al., 1997). Durant le développement vasculaire rétinien, la concentration de TGFβ₁ augmente entre les semaines trente-six et quarante d'âge gestationnel.

Une publication récente (Lofqvist et al., 2007) a permis de déterminer le rôle *in vivo* de l'IGFBP3 (*Insulin-like Growth Factor Binding Protein 3*), dont les taux élevés sont associés, chez la souris et chez les prématurés, à un risque réduit de rétinopathie de la prématurité.

Facteurs de risque

De nombreux facteurs ont été mis en cause. Cependant, pour certains d'entre eux, il est difficile de déterminer s'ils jouent un rôle individuel ou cumulatif.

L'incidence et la sévérité de la rétinopathie de la prématurité sont clairement liées au poids de naissance et à l'âge gestationnel (Flynn,

1983 ; Keith et Kitchen, 1984 ; Flynn, 1987 ; Ng et al., 1988 ; Fielder et Levene, 1992). Cependant, bien que ces deux paramètres soient hautement corrélés, la relation n'est pas linéaire. Si l'âge gestationnel est parfois imprécis, le poids de naissance représente un facteur prédictif puissant pour la rétinopathie de la prématurité (Darlow et al., 1992 ; Fielder et al., 1992 ; Schaffer et al., 1993 ; McColm et Fleck, 2001).

Comme observé initialement dans les unités de néonatalogie (Campbell, 1951 ; Patz et al., 1952) puis par des études sur des modèles animaux (Ashton et al., 1953 ; Patz, 1954), l'oxygène est un facteur de risque majeur pour le développement d'une rétinopathie de la prématurité. Cependant, la rétinopathie peut aussi survenir chez des prématurés n'ayant jamais reçu d'oxygène ou chez ceux qui présentent des atteintes cardiaques cyanogènes (Lucey et Dangman, 1984). De plus, certaines études indiquent une relation entre hypoxie néonatale et rétinopathie de la prématurité, et, dans le modèle animal, l'ischémie peut conduire aux mêmes modifications rétinienne que l'hyperoxie (Ashton et Henkind, 1965 ; Lucey et Dangman, 1984 ; Ng et al., 1989). Dans la seconde moitié des années cinquante, l'abaissement des taux d'oxygène a réduit l'incidence de rétinopathie de la prématurité mais il ne l'a pas éliminée. De plus, il a été mis en relation avec une augmentation de la mortalité et de la morbidité neurologiques. La possibilité par la suite de mesurer les gaz artériels a permis de montrer une association significative entre la durée de pression d'oxygène transcutanée de plus de 80 mmHg et l'incidence et la sévérité de la rétinopathie (Flynn et al., 1992). En outre, des fluctuations des niveaux d'oxygène artériel augmenteraient le risque de développer une rétinopathie, le taux d'oxygène étant particulièrement critique lors des quatre à six premières semaines après la naissance (Cunningham et al., 1995 ; York et al., 2004). Si l'on compare le taux de rétinopathie de la prématurité en fonction du seuil du taux de saturation de l'oxygène, on constate une incidence largement augmentée de rétinopathie lorsque le taux est de 94 % à 98 % comparé à un taux de 70 % à 90 %, sans augmentation de morbidité neurologique dans ce groupe (Tin et al., 2001 ; Tin et Wariyar, 2002).

Chez le prématuré, l'acidose a été associée au développement de la rétinopathie de la prématurité (Brown et al., 1987 ; Prendiville et

Schulenburg, 1988). Elle provoque une dilatation vasculaire, augmentant le taux d'oxygène dans les tissus rétinien.

D'autres facteurs de risque ont été mis en cause, comme la vitamine E et l'exposition à la lumière. Les enfants prématurés ont des taux sanguins de vitamine E faibles, mais les études cliniques donnent des résultats contradictoires et l'efficacité d'une supplémentation en vitamine E n'est pas prouvée (Phelps et al., 1987 ; Johnson et al., 1995). Les études menées sur la réduction de la lumière n'ont pas permis non plus la mise en évidence d'un effet bénéfique sur la progression de la rétinopathie de la prématurité, ni chez la souris (Wesolowski et Smith, 1994) ni en clinique (Reynolds et al., 1998). Des études récentes suggèrent un rôle possible d'un taux élevé de glucose (Garg et al., 2003 ; Blanco et al., 2006 ; Ertl et al., 2006).

L'origine ethnique jouerait vraisemblablement un rôle. Les enfants d'origine caucasienne et d'origine hispanique risquent de développer une rétinopathie de la prématurité plus agressive, alors que les enfants afro-américains semblent avoir moins de probabilité d'avoir une quelconque rétinopathie de la prématurité et de la voir évoluer vers un décollement de rétine (Saunders et al., 1997).

Les différences de prévalence, selon l'origine ethnique, ainsi que le fait que certaines rétinopathies régressent alors que d'autres progressent, sous des conditions cliniques apparemment identiques, font évoquer une implication de facteurs génétiques. Cependant, pour le moment, il n'a pas été établi de facteur génétique évident, ni pour le développement de la rétinopathie de la prématurité ni pour son évolution. L'hypothèse d'un polymorphisme génétique semble intéressante (Csak et al., 2006 ; Holmstrom et al., 2007).

Les naissances multiples ne représentent pas en soi un facteur de risque. Cependant, un risque augmenté a été décrit lors de jumeau de naissance chez le jumeau le plus petit (Fellows et al., 1995 ; Blumenfeld et al., 1998).

Incidence et prévalence

Dans les pays industrialisés, la rétinopathie de la prématurité est l'une des trois causes principales de cécité/malvoyance chez les enfants (Steinkuller et al., 1999). On estime une incidence de 3 % à 8 % dans les pays industrialisés et de 40 % dans les pays en voie de développement (Gilbert et al., 1997 ; Jacobson et al., 1998 ; Gilbert et Foster, 2001).

L'étude multicentrique CRYO-ROP a permis de recueillir, entre janvier 1986 et novembre 1987, les données les plus contributives en ce qui concerne l'observation de l'histoire naturelle de la rétinopathie de la prématurité (Palmer et al., 1991). Quatre mille prématurés de poids de naissance inférieur à 1 251 g ont été recrutés. Une rétinopathie de la prématurité a été retrouvée chez 78 % des enfants dont le poids de naissance se situait entre 751 g et 1 000 g et chez 47 % dont le poids à la naissance variait entre 1 001 g et 1 250 g. L'incidence des stades 3 chez les prématurés de moins de 1 250 g était d'environ 18 %, parmi lesquels 6 % ont atteint un stade seuil et ont nécessité un traitement (Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group, 1988). Des études ultérieures tendent à montrer une baisse de l'incidence et de la sévérité de la rétinopathie de la prématurité comparées aux chiffres retrouvés dans l'étude CRYO-ROP de 1988. L'incidence de la rétinopathie chez les prématurés de moins de 1 251 g, par exemple, était de 34 % dans une étude réalisée par Hussain et al. (1999), comparée à 65,8 % dans l'étude CRYO-ROP.

Aspects cliniques

Classification

En 1984, le comité pour la classification internationale de la rétinopathie de la prématurité a divisé les phases aiguës de la

rétinopathie de la prématurité en cinq stades (*The Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity*, 1984) :

– Le stade 1 est une ligne de démarcation fine, plate, gris blanc, séparant la rétine vascularisée et la rétine avasculaire (fig. 23-9a).

– Au stade 2, cette ligne devient proéminente, c'est-à-dire qu'elle progresse en direction du vitré et s'élargit. Elle apparaît plutôt rosée. De petites touffes de tissu néovasculaire, communément dénommées « pop-corn », peuvent être observées postérieurement à la ligne (fig. 23-9b).

– Le stade 3 voit la progression du tissu fibrovasculaire postérieur à la ligne en direction du vitré. Selon l'importance de l'extension intravitréenne, il peut être subdivisé en stades « léger », « modéré » et « sévère » (fig. 23-9c).

– Le stade 4 est caractérisé par un décollement de rétine, soit périphérique (4a) soit impliquant la macula (4b). Ces décollements sont en général concaves et orientés de façon circonférentielle (fig. 23-9, d₁ et d₂).

– Le stade 5 est le stade ultime de décollement de rétine total, nommé auparavant fibroplasie rétrolentale (fig. 23-9e). Il s'agit de décollements tractionnels, rarement exsudatifs, en forme d'entonnoir. La forme de cet entonnoir permet également des subdivisions selon qu'il se positionne plutôt antérieurement ou postérieurement :

- S'il est ouvert à la fois antérieurement et postérieurement, le décollement apparaît concave et s'étend jusqu'au nerf optique.

- On retrouve aussi fréquemment un entonnoir étroit antérieurement et postérieurement, et le décollement se situe juste en arrière du cristallin.

- Dans des cas plus rares, l'entonnoir est ouvert antérieurement mais étroit postérieurement.

- Enfin, un entonnoir étroit antérieurement et ouvert postérieurement constitue une forme peu commune.

En 2005, une mise à jour de la classification a inclus une forme particulièrement virulente observée chez les prématurés avec très petit poids de naissance : la rétinopathie de la prématurité postérieure agressive (AP-ROP, *Aggressive Posterior Retinopathy of Prematurity*) (*An International Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity*, 2005).

Rétinopathie de la prématurité postérieure agressive

Nommée aussi « *rush disease* » en raison de sa progression très rapide vers un stade 5 en l'absence de traitement, ou ROP de type II, elle est heureusement rare (Uemura Y. et al., 1974 ; Morizane, 1976 ; Soejima N. et al., 1976). Cette forme de rétinopathie de la prématurité est observée principalement en zone I mais peut aussi se trouver en zone II postérieure. Au pôle postérieur, les vaisseaux sont tortueux et dilatés dans les quatre quadrants de façon précoce et sans corrélation avec la sévérité de la rétinopathie périphérique. Ces changements vasculaires progressent rapidement et des shunts se produisent entre vaisseaux, ne se limitant pas uniquement à la frontière entre rétine vascularisée et rétine avasculaire. Cela peut entraîner une difficulté à distinguer artérioles et veinules, celles-ci apparaissant toutes deux tortueuses et dilatées. Des hémorragies peuvent être observées au niveau de la ligne. Une particularité de cette forme agressive est l'absence de progression classique du stade 1 au stade 3 ainsi que le fait qu'un seul examen suffisse en général à poser le diagnostic, une évaluation ultérieure n'étant pas nécessaire (Katz et al., 2000). Elle peut apparaître comme un réseau plat de néovascularisation entre rétine vascularisée et rétine avasculaire et s'étend de façon circonférentielle. Un vaisseau circonférentiel l'accompagne. Cette forme agressive de rétinopathie de la prématurité se caractérise par un mauvais pronostic anatomique et visuel, ainsi que par une mauvaise réponse au traitement laser (Kychenthal et al., 2006). En 2006, Kychenthal et al. ont trouvé

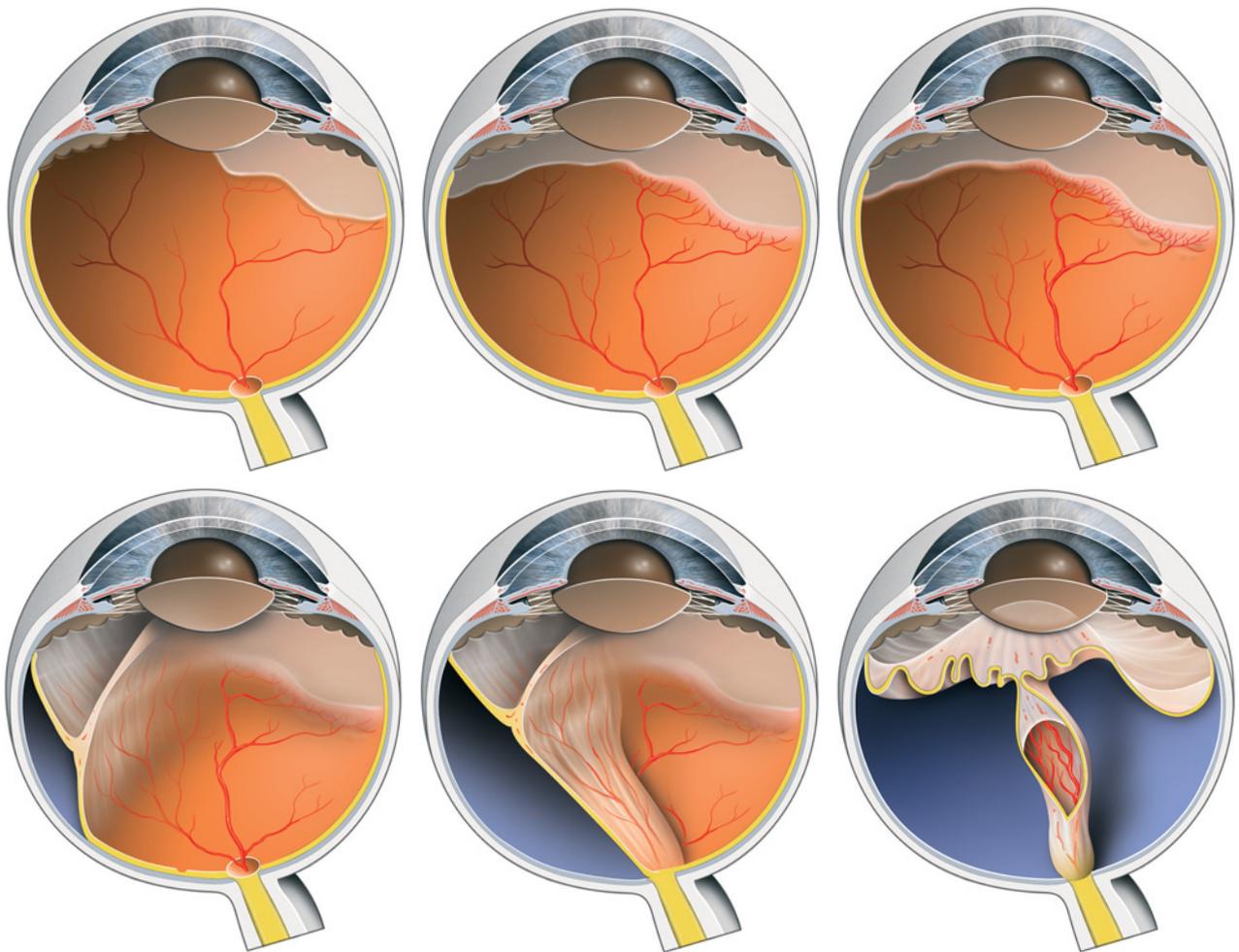


Fig. 23-9 – Représentation schématique du stade évolutif de la phase aiguë de la rétinopathie de la prématurité. a. Le stade 1 est caractérisé par une ligne de démarcation fine, blanchâtre, entre la rétine vascularisée et la zone périphérique avasculaire d'une coloration plutôt grisâtre. b. Au stade 2, la ligne de démarcation devient plus proéminente, d'aspect plutôt rosâtre, et le réseau vasculaire rétinien adjacent apparaît dilaté. c. Au stade 3, la progression du tissu fibrovasculaire devient plus proéminente vers la cavité ; une dilatation du réseau vasculaire apparaît vers le réseau vasculaire de la périphérie moyenne associée à une néovascularisation épirétinienne. Une dilatation du réseau vasculaire vers le pôle postérieur correspond à la « plus disease ». d. Le stade 4 est caractérisé par un décollement localisé à la périphérie rétinienne (d1) ou étendu à la zone maculaire (d2). e. Au stade 5 apparaît un décollement total de la rétine, associé à la formation d'un tissu fibrovasculaire rétro-cristallinien.

| | | |
|----|----|---|
| a | b | c |
| d1 | d2 | e |

qu'une intervention chirurgicale pour décollement de rétine avait été nécessaire dans 64 % des cas préalablement traités au laser lors de forme antérieure en zone I, alors que ce taux montait à 100 % lors des formes postérieures en zone I. Flynn et al. ont proposé que les mécanismes physiopathogéniques diffèrent entre cette forme « rush disease » en zone I et la rétinopathie de la prématurité en zone II (Flynn et Chan-Ling, 2006). Ils ont proposé que la pathologie en zone I corresponde à une vasculogénèse aberrante moins liée aux mécanismes dépendant du VEGF, ce qui expliquerait l'insensibilité au traitement laser.

« Plus disease »

On parle de « plus disease » en présence d'une tortuosité des artérioles rétinienne et d'une congestion veineuse au pôle postérieur, touchant au moins deux quadrants. Ce phénomène traduit l'activité de la rétinopathie de la prématurité et représente un signal d'alarme nécessitant un traitement dans la grande majorité des cas (Wallace et al., 2000 ; Early Treatment For Retinopathy Of Prematurity cooperative group, 2003). Dans les stades avancés, les vaisseaux iriens deviennent engorgés et la pupille ne dilate pas ou mal. Le vitré peut parfois devenir trouble. La présence d'un « plus disease »

se note avec un symbole « + » ajouté au stade de la rétinopathie (par exemple : « stade 3+ »).

La nouvelle classification fait aussi état d'un stade intermédiaire de dilatation et de tortuosité vasculaires précédant le « plus disease » et dénommé le « pré-plus disease » (An International Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity, 2005). Il s'agit d'une dilatation et d'une tortuosité anormales des vaisseaux du pôle postérieur ne répondant pas encore aux critères de sévérité du « plus disease » (fig. 23-10).

Localisation

La rétine est divisée en trois zones, toutes centrées sur le nerf optique. La zone I est centrée sur la papille et son rayon est égal à deux fois la distance fovéa-papille. La zone II se trouve dans le prolongement de la zone I et est limitée par l'ora serrata en nasal et l'équateur en temporal. La zone III correspond au croissant de rétine se prolongeant jusqu'à l'ora serrata en temporal (fig. 23-11). Il faut être prudent avant d'assurer qu'il s'agit bien d'une atteinte limitée à la zone III. En effet, chez certains prématurés, en particulier ceux avec des yeux légèrement pigmentés, l'observation peut

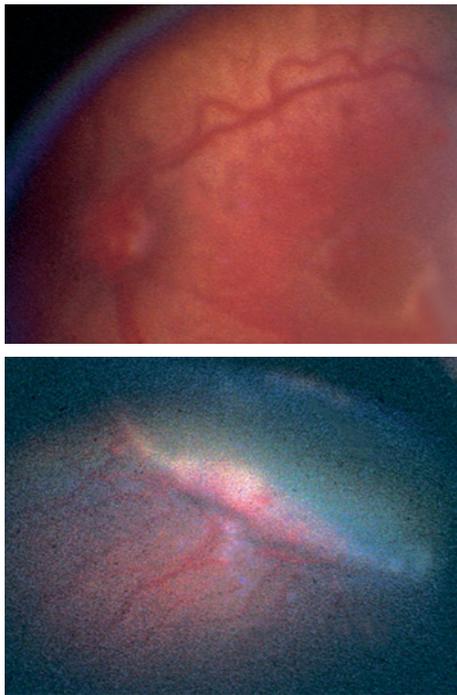


Fig. 23-10 – « Plus disease ». a. Présence d'une tortuosité des artérioles rétiniennes et d'une congestion veineuse au pôle postérieur, touchant au moins deux quadrants. b. Aspect caractéristique de lésions rétiniennes au stade 3. On observe le tissu fibrovasculaire proéminent à la limite entre les territoires rétiniens ischémiques et non ischémiques, associé à la dilatation du réseau vasculaire rétinien adjacent. (Pr C.J. Pournaras, Clinique universitaire d'ophtalmologie, Genève).

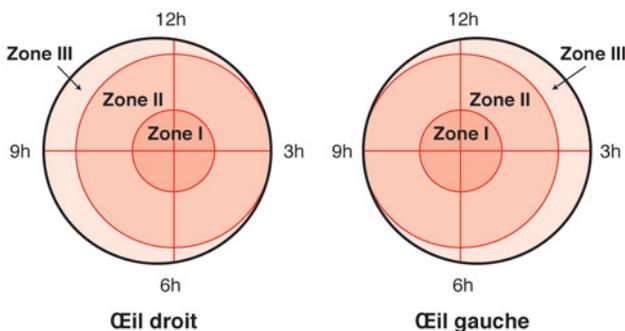


Fig. 23-11 – Représentation schématique des trois zones rétiniennes.

prêter à confusion, et les vaisseaux rétiniens sont si fins à leur terminaison qu'ils peuvent être très difficiles à voir, ou alors les vaisseaux choroïdiens peuvent être confondus avec des vaisseaux rétiniens (Palmer, 2006).

On décrit la rétinopathie de la prématurité en termes de secteurs horaires touchés, secteurs correspondant à 30°.

Âge et site d'apparition

La majorité des rétinopathies de la prématurité apparaît entre trente-deux et trente-cinq semaines d'âge gestationnel, et ceci quel que soit l'âge gestationnel au moment de la naissance. La rétinopathie de la prématurité est donc plus liée au stade de maturité du développement de l'enfant, dépendant de l'âge gestationnel, qu'à un temps donné après la naissance (fig. 23-12) (Palmer et al., 1991 ; Fielder et al., 1992 ; Steinkuller et al., 1999). Par ailleurs, l'évolution dépend, elle aussi, de l'âge gestationnel et il est possible

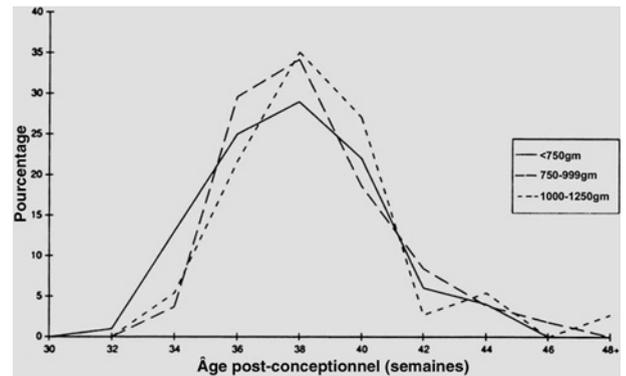


Fig. 23-12 – Âge gestationnel au moment du diagnostic de rétinopathie de la prématurité « seuil ». Pour trois catégories différentes de poids de naissance, l'âge moyen est aux environs de 37 semaines d'âge post-conceptionnel.

de donner une moyenne d'âge gestationnel auquel les différents stades de rétinopathie de la prématurité risquent d'apparaître (Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group, 1990) :

- Stade 1 : 34 semaines.
- Stade 2 : 35 semaines.
- Stade 3 : 36 semaines.
- Stade 3 seuil : 37 semaines.

En 2000, Coats et al. ont observé, quant à eux, que les enfants dans la catégorie des plus petits poids de naissance développaient une rétinopathie de la prématurité plus précocement, vers trente-cinq semaines d'âge post-conceptionnel, en comparaison avec les trente-sept semaines trouvées dans l'étude CRYO-ROP (Coats et al., 2000). Cette différence semble provenir du fait que le stade nommé pré-seuil lors de l'étude CRYO-ROP s'est révélé être plutôt un stade seuil ainsi qu'en relation avec l'influence des rétinopathies de la prématurité en zone I.

La sévérité dépend de la zone touchée, avec un risque d'atteindre un stade seuil de 54 % si la zone I est incomplètement vascularisée, s'abaissant à 8 % lorsque les vaisseaux ont atteint la zone II, alors que le risque devient quasiment inexistant en zone III (Schaffer et al., 1993 ; Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group, 1994 ; Kivlin et al., 1996).

Chez les grands prématurés, la rétinopathie commence de façon préférentielle au niveau de la rétine nasale, alors que c'est la rétine temporale qui sera plus volontiers en cause chez les prématurés moins immatures (Fielder et al., 1992). Au départ, les quadrants verticaux sont moins fréquemment impliqués, n'étant généralement touchés que lorsque la rétinopathie de la prématurité évolue défavorablement.

Régression et résolution

En l'absence d'évolution vers un stade 3, tous les stades 1 et 2 régressent. Il y a tout d'abord stabilisation, puis la ligne change de couleur, passant du rose saumon au blanc (Repka et al., 2000). Elle progresse de la zone I à II ou de la zone II à III ou disparaît. Les vaisseaux progressent alors vers la périphérie. Le taux de régression reflète l'âge gestationnel (Repka et al., 2000). Cependant, dans certains cas, une absence de vascularisation vers l'ora serrata est observée. Les lésions vasoproliférantes deviennent fibrosées.

Les stades 3 régressent ou non en fonction de la sévérité de l'atteinte. Un étirement des structures du pôle postérieur traduit une mauvaise régression. Selon Repka et al., 74 % de toutes les rétinopathies de la prématurité ont commencé à involuer vers quarante semaines d'âge gestationnel et 90 % à quarante-quatre

semaines (Repka et al., 2000). Par la suite, on peut trouver un certain nombre de modifications anatomiques au niveau vasculaire ou rétinien, telles que des remaniements de l'épithélium pigmentaire ou des tractions vitréorétiniennes (tableau 23-II). Des changements circonférentiels de l'interface vitréorétinienne sous forme de lignes fines ou plus proéminentes peuvent apparaître. Les phénomènes de traction peuvent entraîner des distorsions de l'architecture fovéale jusqu'à un déplacement important des vaisseaux, en général du côté temporal, s'accompagnant fréquemment d'un étirement de la rétine sur le nerf optique et conduisant à une ectopie maculaire. Des décollements de rétine tractionnels ou rhexmatogènes, rarement exsudatifs, peuvent survenir comme complications tardives (fig. 23-13). Des territoires avasculaires rétinien, des branchements anormaux de vaisseaux avec formation d'arcades ainsi que des vaisseaux télangiectasiques traduisent des anomalies vasculaires cicatricielles involutives.

Des changements anatomiques cicatriciels, impliquant le vitré antérieur et la rétine, peuvent entraîner un glaucome par fermeture de l'angle irido-cornéen ainsi qu'à une décompensation cornéenne.

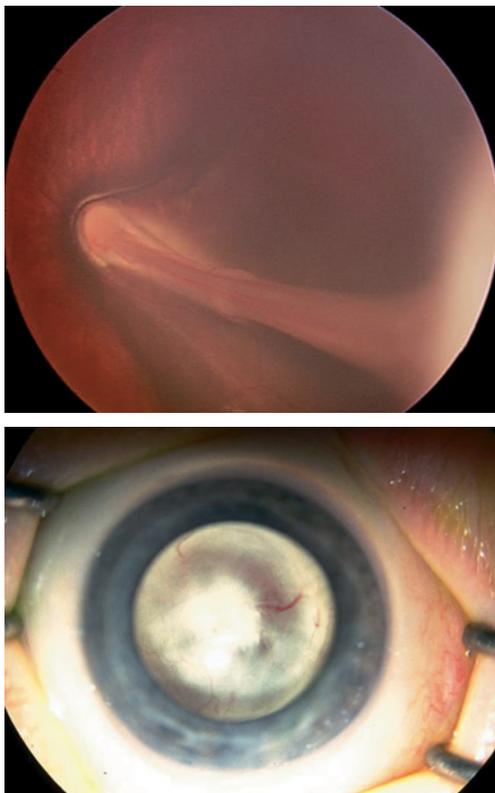


Fig. 23-13 – **Rétinopathie de la prématurité.** a. Stade 4 de fibroplasie rétro-cristallinienne indiquant la formation d'un pli rétinien partant du pôle postérieur vers la périphérie, où une structure fibrovasculaire blanchâtre apparaît. b. Au stade 5 cicatriciel, un tissu fibrovasculaire est visible en arrière du cristallin, associé à un décollement total de la rétine. (Dr G. Caputo, Service d'ophtalmologie, Fondation Adolphe de Rothschild, Paris.)

Dépistage

Les recommandations de dépistage ont récemment évolué grâce à l'amélioration de la connaissance et de la compréhension de la rétinopathie de la prématurité (Section on Ophthalmology American Academy of Pediatrics et al., 2006). Les critères de sélection sont les suivants :

- poids de naissance inférieur à 1 500 g ;
- âge gestationnel de 32 semaines ou moins ;

Tableau 23-II
Changements cicatriciels lors de la rétinopathie de la prématurité (*The International Committee for the Classification of the Late Stages of Retinopathy of Prematurity, 1987*).

| | | |
|--------------------------------|-------------|--|
| Changements périphériques | Vasculaires | Défaut de vascularisation de la rétine périphérique Vaisseaux anormaux avec branchements non dichotomiques Arcades vasculaires avec connexion circonférentielle Vaisseaux télangiectasiques |
| | Rétiens | Changements pigmentaires Changements de l'interface vitréorétinienne Rétine fine Plis périphériques Membranes rétinien attachées ou non à la rétine Dégénérescence en palissade Déchirure Décollement de rétine tractionnel/ rhexmatogène |
| Changements au pôle postérieur | Vasculaires | Tortuosité Étirement des vaisseaux de l'arcade temporale Diminution de l'angle d'insertion de l'arcade temporale principale |
| | Rétiens | Changements pigmentaires Distorsion ou ectopie maculaire Étirement et plissement de la rétine en région maculaire vers la périphérie Changements de l'interface vitréorétinienne Membrane épirétinienne Déplacement de la rétine sur le nerf optique Décollement de rétine tractionnel/ rhexmatogène |

- poids de naissance compris entre 1 500 g et 2 000 g, âge gestationnel au-delà de 32 semaines si supplément en oxygène.

Le premier examen est maintenant recommandé à quatre semaines de vie, à l'exception des plus grands prématurés, chez lesquels il varie en fonction de l'âge gestationnel à la naissance (tableau 23-III) (Chow et al., 2003).

Les examens de contrôle doivent avoir lieu sur la base de la rétinopathie trouvée au premier dépistage classifiée selon la classification internationale (Fierston, 2006) :

- Une semaine ou moins lors de :
 - stade 1 ou 2 en zone I ;
 - stade 3 en zone II.
- Une à deux semaines lors de :
 - vascularisation immature zone I sans rétinopathie de la prématurité ;
 - stade 2 en zone II ;
 - rétinopathie de la prématurité en régression en zone I.
- Deux semaines lors de :
 - stade 1 en zone II ;
 - régression d'une rétinopathie de la prématurité en zone II.

Tableau 23-III
Âge pour l'examen initial en fonction de l'âge gestationnel à la naissance.

| Âge gestationnel à la naissance en semaines | Âge pour l'examen initial en semaines | |
|---|---------------------------------------|---------------|
| | Post-menstruel | Chronologique |
| 22 | 31 | 9 |
| 23 | 31 | 8 |
| 24 | 31 | 7 |
| 25 | 31 | 6 |
| 26 | 31 | 5 |
| 27 | 31 | 4 |
| 28 | 32 | 4 |
| 29 | 33 | 4 |
| 30 | 34 | 4 |
| 31 | 35 | 4 |
| 32 | 36 | 4 |

- Deux à trois semaines lors de :
 - vascularisation immature en zone II sans rétinopathie de la prématurité ;
 - stade 1 ou 2 en zone III ;
 - rétinopathie de la prématurité en régression en zone III.

Méthode d'examen

L'examen ophtalmologique doit être effectué à l'aide d'un ophtalmoscope indirect avec une loupe de 20 ou 30 dioptries. La dilatation pupillaire est obtenue par l'instillation de tropicamide à deux reprises et de phényléphrine 2,5 % une fois, à débiter une heure avant l'examen. Après une goutte d'oxybuprocaine 0,4 %, un écarteur à paupière est mis en place et l'œil peut être déplacé à l'aide d'un indentateur. Cet examen représente un stress pour les prématurés. L'administration de saccharose 10 % permet de réduire l'élévation de la pression artérielle et du rythme cardiaque, bien que ceci soit controversé (Boyle *et al.*, 2006 ; Carbajal *et al.*, 2002 ; Grabska *et al.*, 2005 ; Mitchell *et al.*, 2004 ; Stevens *et al.*, 2004).

Par ailleurs, grâce aux images digitales grand angle pouvant être réalisées désormais avec les nouvelles technologies dans les unités de néonatalogie, il est possible que le dépistage soit effectué par du personnel médical non médecin ou par un médecin peu expérimenté, qui peut ensuite analyser les images avec un spécialiste. Les résultats de l'étude PHOTO-ROP comparant le dépistage avec photographie grand angle et ophtalmoscopie indirecte ont été récemment publiés (Balasubramanian *et al.*, 2006).

TRAITEMENT DE LA RÉTINOPATHIE DE LA PRÉMATURITÉ

G. Caputo

Le principe du traitement est de détruire les zones ischémiques rétiniennes afin de faire régresser les néovaisseaux extrarétiniens et supprimer leurs complications tractionnelles.

La prise en charge de la rétinopathie de la prématurité a servi d'exemple dans de nombreuses spécialités par la qualité des différents essais cliniques randomisés qui ont conduit à la stratégie

thérapeutique actuelle. Ils ont permis notamment de définir précisément à quel moment il convenait de traiter la rétinopathie, afin de se situer dans le meilleur rapport bénéfice/risque pour l'enfant.

Ce traitement est fondé sur la surveillance du développement vasculaire rétinien au cours des premières semaines de vie et le dépistage précoce de la rétinopathie. La difficulté de ce dépistage, outre sa réalisation pratique, réside dans la faible proportion d'enfants qu'il convient de traiter au bon moment, afin d'éviter l'évolution vers un décollement de rétine changeant radicalement le pronostic fonctionnel et anatomique de l'affection.

L'histoire naturelle de la rétinopathie de la prématurité montre que les stades 1 et 2 régressent dans plus de 90 % des cas sans traitement (Schulenburg *et al.*, 1987 ; Fielder *et al.*, 1992), en l'absence d'atteinte postérieure de la zone I et de stade « + ». Une prise en charge thérapeutique sera nécessaire dans les stades 3 ou « + », et sera chirurgicale dans les stades 4 et 5.

Définition du stade seuil

La réalisation de l'étude CRYO-ROP, dont les premiers résultats ont été publiés en 1988 puis en 1990 (*Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group*, 1988 ; Palmer, 1990) a permis de définir le stade seuil de la rétinopathie de la prématurité à partir d'une population de quatre mille quatre-vingt-dix-neuf enfants de moins de 1251 g et de moins de 32 semaines d'aménorrhée étudiés de manière rigoureuse dans vingt-trois centres américains : il a été défini comme correspondant au stade où la probabilité d'évolution négative de la maladie est de 50 % : cinq méridiens atteints non contigus ou huit méridiens contigus au stade 3+, touchant la zone I ou II.

Le traitement historique : la cryothérapie

La photocoagulation à l'arc xenon a été le premier traitement proposé en 1968 (Nagata, 1968), suivi par la cryothérapie largement étudiée au cours des décennies suivantes.

Proposée en 1972 à la fois aux États-Unis et au Japon, le doute sur son efficacité a subsisté jusqu'à la publication du premier rapport préliminaire de l'étude CRYO-ROP mettant en évidence son effet indiscutable (*Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group*, 1988). Les différentes publications qui ont suivi ont permis de confirmer les résultats tant anatomiques que fonctionnels (tableau 23-IV) (Palmer, 1990 ; *Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group*, 2001b ; *Multicenter Trial of Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity*, 2001 ; Palmer *et al.*, 2005 ; Dobson *et al.*, 2006).

Complications

Un œdème conjonctival et des paupières est souvent observé. Des migrations pigmentaires sous-maculaires ont été décrites, ainsi qu'une fréquence plus élevée de myopie secondaire. Des hémorragies intravitréennes ont également été rapportées. La cryoapplication s'avère peu efficace sur les rétinopathies postérieures touchant la zone I, avec des résultats fonctionnels et anatomiques limités. Cependant, la proportion de patients efficacement traités par cryothérapie et présentant une acuité visuelle de plus de 20/40 reste faible dans les différentes études, ce qui souligne les limites de ce traitement.

Le traitement moderne : la photocoagulation au laser

La photocoagulation au laser est devenue le traitement de référence de la rétinopathie de la prématurité. Mieux tolérée que la cryoappli-

Tableau 23-IV
Résultats de l'étude CRYO-ROP.

| | Résultats anatomiques (% d'échec*) | | | | Résultats fonctionnels (acuité < 20/200) | |
|-----------------|------------------------------------|--------|--------|--------|--|--------|
| | 3 mois | 1 an | 5 ans | 10 ans | 5 ans | 10 ans |
| Groupe contrôlé | 51,4 % | 47,4 % | 45,4 % | 47,9 % | 45,4 % | 62,1 % |
| Groupe traité | 31,1 % | 25,7 % | 26,9 % | 27,2 % | 26,9 % | 44,4 % |

* Ont été considérés comme échecs, les yeux présentant un décollement de rétine du pôle postérieur ou plus étendu.

cation, notamment sous anesthésie topique, elle induit moins de myopie secondaire — 15 % après laser contre 47 % après cryoapplication — et donne des résultats fonctionnels supérieurs à la cryothérapie (Algawi et al., 1994 ; Knight-Nanan et O'Keefe, 1996 ; Connolly et al., 2002). Cette efficacité est notamment observée dans les rétinopathies postérieures touchant la zone I et sans bourrelet, classiquement de pronostic plus réservé de par leur potentiel évolutif.

Étant donné son efficacité, seules quelques études randomisées de faible effectif ont été nécessaires pour affirmer sa supériorité, notamment en termes de tolérance, par rapport à la cryoapplication (McNamara et al., 1991 ; White et Repka, 1997 ; Connolly et al., 1998 ; Pearce et al., 1998 ; Banach et al., 2000 ; Shalev et al., 2001 ; Ng et al., 2002).

Réalisation pratique

Réalisée sous anesthésie générale le plus souvent, une photocoagulation confluyente des zones rétiniques non vascularisées en avant du bourrelet périphérique est pratiquée (Banach et al., 2000). Elle peut être réalisée au laser argon ou au laser diode transscléral (Hunter et Repka, 1993 ; Seiberth et al., 1997) qui rend la photocoagulation de l'extrême périphérie plus aisée. Les méridiens horizontaux en regard des vaisseaux ciliaires sont évités pour ne pas léser les vaisseaux ciliaires. La photocoagulation est entreprise en utilisant un ophtalmoscope indirect ou des lentilles grand champ pédiatriques en s'aidant d'une indentation douce (fig. 23-14).

Résultats

La rétinopathie régresse dans 85 % à 90 % des yeux traités et une acuité visuelle supérieure à 20/40 est observée dans plus de 70 % des cas (Fleming et al., 1992 ; Capone et al., 1993 ; Axer-Siegel et al., 2000 ; Reccan et al., 2003).

Complications

Ont été observés : des cataractes dans 1 % des cas, notamment lors de l'administration transpupillaire, et des cas d'ischémie du seg-

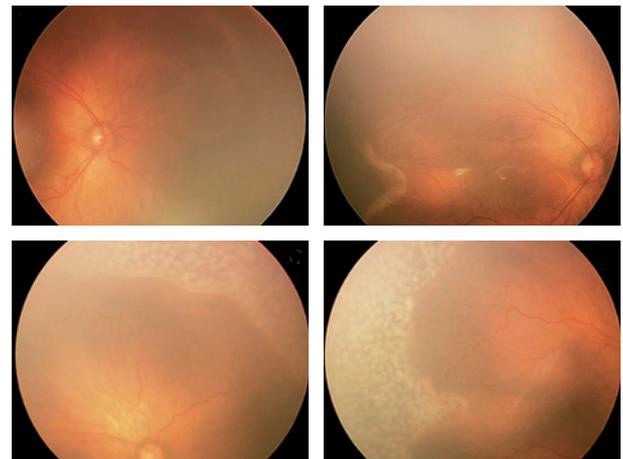


Fig. 23-14 – Rétinopathie de la prématurité. a. et b. Stade 3+ avant l'application des photocoagulations par laser. c. et d. Aspect des mêmes territoires après l'application de spots de photocoagulation confluentes. a. et c. Périphérie nasale. b. et d. Périphérie temporale.

ment antérieur à la suite de photocoagulations transscclérales (Campolattaro et Lueder, 1995 ; Simons et al., 1998 ; Ferrone et al., 2001 ; Kaiser et Trese, 2001).

Indications actuelles : traitement précoce de la rétinopathie de la prématurité

Étant donné l'efficacité du traitement au laser de la rétinopathie de la prématurité au stade seuil, des auteurs ont proposé de réaliser le traitement plus précocement afin d'en améliorer encore les résultats. L'étude ETROP (*Early Treatment for Retinopathy of Prematurity*) a vu ses résultats définitifs publiés en 2003 (tableau 23-V), définissant les nouveaux critères de traitement qui doivent maintenant préva-

Tableau 23-V
Résultats de l'étude ETROP.

| | n | Échec anatomique à 9 mois | Échec fonctionnel à 9 mois (< 1,85 c/d) |
|---------------------------------------|-----|---------------------------|---|
| Traitement au stade seuil | 357 | 15,6 % | 19,6 % |
| Traitement précoce | 361 | 9,1 % | 14,5 % |
| Rétinopathie de la prématurité zone 1 | | | |
| Traitement au seuil | 108 | 29 % | 30,4 % |
| Traitement précoce | 108 | 18,2 % | 21,3 % |

loir dans la prise en charge de la rétinopathie de la prématurité (*Early Treatment for Retinopathy of Prematurity cooperative group, 2003*).

Le stade de pré-seuil auquel les yeux ont été traités est défini comme le stade ayant un risque d'évolution vers le seuil supérieur à 15 %. Un algorithme utilisant différents critères pouvant constituer des facteurs de risque (poids de naissance, terme, oxygénothérapie) et des facteurs aggravants (race, grossesse gémellaire, complications) permet de calculer ce risque (Onofrey et al., 2001). Dans cette population à risque supérieur à 15 % d'évolution vers le seuil, deux types ont pu ensuite être identifiés en fonction du bénéfice d'un traitement précoce au laser :

- Type 1 :
 - Rétinopathie de stade « + » ou 3 en zone I.
 - Rétinopathie de stade 2+ ou 3+ en zone II.
- Type 2 :
 - Rétinopathie de stade 1 ou 2 en zone I.
 - Rétinopathie de stade 3 en zone II.

Cette classification donne plus de valeur au critère « + », traduisant le caractère très actif de l'angiogenèse. Les rétinopathies pré-seuil de type 1 ont un bénéfice anatomique et fonctionnel à recevoir un traitement au laser précoce et sont maintenant l'indication de choix du traitement de la rétinopathie de la prématurité après dépistage. Les rétinopathies pré-seuil de type 2 sont traitées en cas d'évolution vers le type 1 ou le stade seuil, constatée par une surveillance bihebdomadaire.

L'utilisation de ces critères induit le traitement de 3 % d'yeux supplémentaires, par rapport aux critères seuil. L'étude ETROP doit se poursuivre sur six ans pour une évaluation anatomique et fonctionnelle à long terme des yeux traités.

Traitements généraux

Plusieurs études contrôlées ont infirmé le rôle de certains facteurs ou traitements adjuvants proposés.

La vitamine E qui, par son effet antioxydant, diminue significativement le taux de rétinopathie de stade 3+, au prix d'un risque de sepsis et d'hémorragie intraventriculaire augmenté, reste controversée (Johnson et al., 1989). L'étude randomisée STOP-ROP n'a pas montré d'efficacité de la supplémentation des enfants en oxygène en cas d'hypoxie et de rétinopathie patente (*Supplemental Therapeutic Oxygen for Prethreshold Retinopathy Of Prematurity (STOP-ROP) a randomized controlled trial, 2000*). Le traitement par surfactant semble diminuer le taux de rétinopathies sévères, probablement du fait de l'amélioration de l'état pulmonaire de l'enfant, mais des études contrôlées restent nécessaires (Pennefather et al., 1996).

Autres traitements : anti-angiogéniques

Le rôle des facteurs angiogéniques, particulièrement du VEGF sécrété par la rétine ischémique, reste primordial. L'utilisation de molécules anti-VEGF comme le bevacizumab en injections intravitréennes a été proposée dans les formes postérieures agressives de la maladie touchant la zone I, avec une efficacité certaine (Sangtam et al., 2007 ; Shah et al., 2007). Aucune étude contrôlée n'est encore disponible (Quiroz-Mercado et al., 2007 ; Travassos et al., 2007). Étant donné l'efficacité du laser dans le traitement de la rétinopathie de la prématurité, et les risques des molécules anti-angiogéniques sur le développement vasculaire oculaire et général de l'enfant — notamment pulmonaire —, son utilisation reste limitée au cadre d'études contrôlées.

Traitement chirurgical des stades 4 et 5 de la rétinopathie de la prématurité

L'évolution vers un stade 4 et 5 de la rétinopathie de la prématurité marque un tournant dans le pronostic fonctionnel de la maladie.

Moment de la chirurgie

L'évolution de la rétinopathie d'un stade 4a à 5 va être d'autant plus marquée et rapide que la photocoagulation des zones avasculaires a été incomplète. La présence d'un stade « + », d'un trouble vitréen et d'une élévation du bourrelet sont des facteurs prédictifs de la nécessité d'une chirurgie pour éviter l'évolution vers un stade 4b (Hartnett, 2003).

La généralisation de la vitrectomie préservant le cristallin donnant de bons résultats anatomiques et fonctionnels conduit à réaliser la chirurgie le plus précocement possible lors de l'apparition d'un stade 4a. Cependant, la présence d'un stade « + » très actif peut rendre l'acte chirurgical difficile avec un risque de saignement per- et postopératoire important, conduisant à l'échec du traitement. Dans de tels cas, reporter la chirurgie après la phase hyperaiguë de la rétinopathie donne de meilleurs résultats.

Une photocoagulation préalable des zones avasculaires est préférable et permet de passer le cap de l'angiogenèse floride.

Cerclage

Le cerclage a été le premier traitement proposé dans les stades 4, avec des résultats anatomiques et fonctionnels variables. Il est peu agressif, préserve le cristallin et agit par soulagement des tractions périphériques rétinienne. Une réapplication anatomique est obtenue dans 70 % des cas de stade 4 et dans 40 % des stades 5 (Trese, 1994 ; Hinz et al., 1998). Une bande type 240 (2,5 – 0,6 mm) est habituellement mise en place à l'équateur du globe pour limiter sa migration. Des ponctions de chambre antérieure permettent de normaliser le tonus. Une myopie secondaire en est souvent la conséquence et une section du cerclage est réalisée entre six mois et un an pour réduire l'effet de strangulation et permettre la croissance du globe. Il est de moins en moins utilisé dans le décollement précoce au profit de la vitrectomie seule, l'association à cette dernière n'ayant pas prouvé de bénéfice (Hartnett et al., 2004).

Vitrectomie

La vitrectomie présente l'avantage de diminuer la charge intraoculaire en facteurs angiogéniques, de libérer directement les tractions pré-rétiniennes et de permettre une réapplication rétinienne et maculaire plus rapide. La vitrectomie préservant le cristallin est la procédure de choix, permettant de ne pas rajouter le facteur amblyogène supplémentaire de l'aphaquie (Capone et Trese, 2001). Ses résultats sont d'autant meilleurs qu'il s'agit d'une rétinopathie peu active, essentiellement fibreuse, après évolution d'une photocoagulation rétinienne incomplète (fig. 23-15).

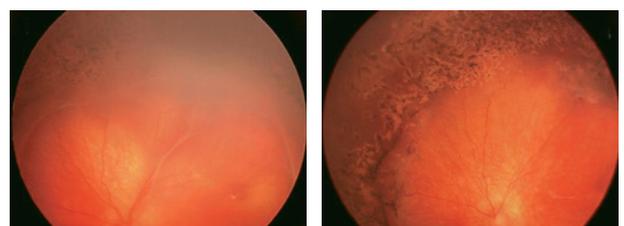


Fig. 23-15 – Rétinopathie de la prématurité : vitrectomie. **a** Évolution vers un stade 4a après laser. **b** Aspect postopératoire.

Vitrectomie préservant le cristallin : en pratique

Afin de limiter les risques rétiens, l'utilisation de deux voies est préférable. Elles sont réalisées à 1 mm du limbe, en associant une infusion éclairante et le vitréotome. Leur localisation sera adaptée à l'étendue de la fibrose présente. Les vecteurs de contraction circonconférentielle, antéro-postérieure vitréorétinien et vitréopapillaire, sont diminués par le geste opératoire. Des instruments de 25 gauges peuvent également être utilisés avec des résultats similaires (Gonzales et al., 2006).

Résultats de la vitrectomie préservant le cristallin

Les études publiées rapportent un taux de réapplication de 90 % dans les stades 4a chez les opérateurs entraînés, permettant des récupérations fonctionnelles importantes du fait de la qualité de l'état maculaire obtenu (Capone et Trese, 2001 ; Luna et al., 2003 ; Hubbard et al., 2004 ; Lakhanpal et al., 2005, 2006b ; Sears et Sonnie, 2007). Environ 75 % des enfants ont une acuité visuelle supérieure ou égale à 20/80 après chirurgie (Moshfeghi et al., 2004 ; Prenner et al., 2004).

Dans les stades 4b, le but de la chirurgie est d'obtenir une réapplication rétinienne minimisant la déformation maculaire. Celle-ci est obtenue dans 85 % à 92 % des cas. Les résultats fonctionnels sont cependant plus limités (Hubbard et al., 2004 ; Lakhanpal et al., 2005, 2006a).

Chirurgie des stades 4b sévères et 5

L'indentation seule ne donnant que peu de succès, la vitrectomie est le traitement de choix de ces stades. Dans les cas sévères, la préservation du cristallin n'est pas réalisable du fait de la prolifération fibreuse antérieure adhérente à sa face postérieure.

Les sclérotomies sont souvent faites au limbe du fait du risque de blessure rétinienne et le cristallin aspiré en totalité avec une ablation prudente de la capsule permettant un accès à toute la fibrose rétrolentale. Une dissection bimanuelle à la pince et aux ciseaux dégage progressivement la rétine jusqu'à la papille. L'obtention d'un plan rétinien lisse n'est pas aisée, mais ne constitue pas un objectif exclusif. Certains auteurs ont proposé l'utilisation de plasmine en préopératoire pour faciliter la dissection du plan vitréen, ou l'utilisation de viscoélastique dans la séparation des plans (Joshi et al., 2006 ; Tsukahara et al., 2007). Le respect de la vascularisation perméable parfois détachée du plan rétinien permet de préserver au mieux la physiologie rétinienne. L'enjeu peropératoire essentiel est d'éviter de créer des déchirances iatrogènes mises en évidence par un effet *schlieren*, qui compromettent définitivement le résultat anatomique du fait de l'importance de la rétraction rétinienne présente. La dissection doit notamment être très prudente en périphérie antérieure où le plan rétinien est très proche de la fibrose. L'intervention se termine sans tamponnement ou avec de l'air ou un mélange gazeux. Une iridectomie périphérique sera réalisée en inférieure au moins. L'approche chirurgicale doit être modeste, ne visant qu'à retirer la composante tractionnelle du décollement, et non une réapplication rétinienne immédiate, celle-ci intervenant progressivement dans les semaines suivantes en cas d'évolution favorable (fig. 23-16).

Une approche antérieure « à ciel ouvert » initialement proposée par Schepens, permet de prendre en charge des yeux présentant une opacité cornéenne centrale du fait de l'effondrement de la chambre antérieure (Hirose et al., 1993). Elle est utile également en cas de fibrose épaisse observée après saignement. Après une trépanation cornéenne, la dissection extensive de la fibrose antérieure est plus aisée dans tous les quadrants, mais la dissection postérieure s'avère plus délicate et incomplète. L'intervention est terminée par le repositionnement de la cornée trépanée (fig. 23-17). L'utilisation de micro-écarteurs à iris permettant d'accéder à

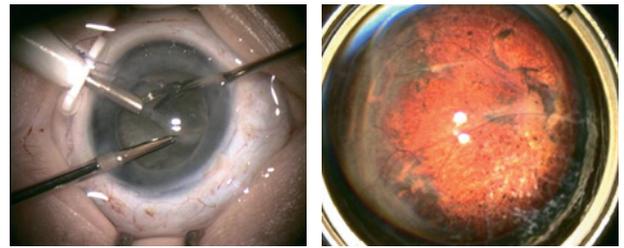


Fig. 23-16 – Rétinopathie de la prématurité : vitrectomie sans préservation du cristallin. a. Dissection peropératoire d'un stade 5. b. Six mois postopératoire. Acuité visuelle : 1/10.

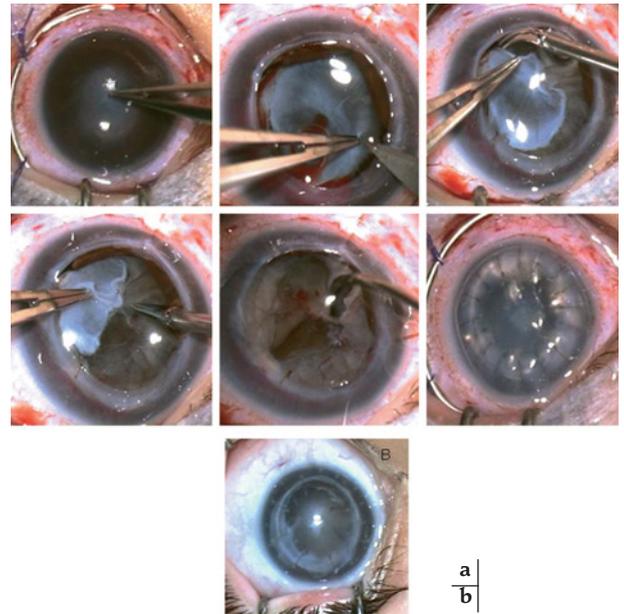


Fig. 23-17 – Rétinopathie de la prématurité : vitrectomie « à ciel ouvert ». a. Temps opératoires successifs de vitrectomie « à ciel ouvert » dans un stade 5 avec opacité cornéenne. Séparation du tissu fibrovasculaire et repositionnement de la cornée trépanée. b. Aspect à six mois postopératoire.

toute la surface de la prolifération antérieure dans l'approche « fermée » limite également l'intérêt de cette technique plus délabrante pour le segment antérieur avec un pronostic de ce fait plus réservé. Enfin, l'endoscopie apporte des avantages comme outil supplémentaire d'analyse peropératoire de la configuration complexe et tortueuse de ces décollements, permettant de limiter les risques en complétant la dissection dans des endroits inaccessibles.

Résultats anatomiques

Un succès est défini dans la littérature comme une réapplication rétinienne du pôle postérieur, la présence de plis « secs » étant fréquente malgré une intervention bien conduite et une évolution satisfaisante. Dans 50 % à 75 % des cas, une amélioration anatomique peut être obtenue après vitrectomie à globe fermé, et dans 39 % lorsqu'une chirurgie « à ciel ouvert » est réalisée (Zilis et al., 1990 ; Er, 2004 ; Cusick et al., 2006 ; Lakhanpal et al., 2006b).

Complications

En dehors des complications habituelles de ce type de chirurgie, l'hypertonie secondaire à la fois liée à l'aphaïque, à une néovascularisation ou à une fermeture progressive de l'angle, peut être

observée sur le long terme dans les yeux opérés. Mal équilibrée par un traitement médical, un cycloaffaiblissement peut être proposé pour traiter l'hypertonie sur ces yeux fragiles. Enfin, des redécolllements tardifs rhéghmatogènes ont été observés plusieurs années après le traitement initial (Hartnett et al., 1993).

Résultats fonctionnels

Les résultats fonctionnels semblent corrélés à la durée du décollement de rétine. Les meilleures acuités visuelles sont obtenues lorsque l'enfant est opéré entre quatre et six mois, alors que le pronostic fonctionnel est moins bon au-delà d'un an. Dans les stades 5, Zilis retrouve un suivi des objets dans 11 % des cas traités avec succès (Zilis et al., 1990), alors que Fuchino observe une réponse avec une acuité visuelle chiffrable dans dix-sept cas sur vingt et un (Fuchino et al., 1995). Sur vingt-six yeux, Droste obtient une réponse dans 38 % des cas aux cartes de Teller (Droste et Trese,

1995). Enfin, Hartnett confirme le meilleur score visuel des yeux opérés avec succès par rapport à l'observation (Hartnett, 2003).

Conclusion

La rétinopathie de la prématurité dispose d'un traitement très efficace en l'absence de décollement de rétine, ce dernier changeant radicalement le pronostic fonctionnel de la maladie. Le dépistage du stade pré-seuil de la maladie pouvant bénéficier d'une photocoagulation constitue un enjeu de santé publique majeur. Les nouveaux anti-angiogéniques constituent certainement une voie d'avenir. Ils sont en évaluation, du fait de risques potentiels généraux pour le développement de ces enfants, mais sont un outil de plus dans les formes agressives postérieures. La chirurgie des stades évolués, bien que de pronostic limité, apporte certainement une vision à l'enfant plus utile que pour un adulte, notamment dans ses apprentissages.

À RETENIR

- ✓ Dans les pays industrialisés, la rétinopathie de la prématurité est l'une des trois causes principales de cécité/malvoyance chez les enfants.
- ✓ La rétinopathie de la prématurité comprend deux phases :
 - la première phase se produit depuis la naissance jusqu'à environ trente ou trente-deux semaines d'âge gestationnel et se caractérise par une inhibition de la croissance de la neurorétine et de la vascularisation.
 - la seconde phase se caractérise par une néovascularisation induite par l'hypoxie et débute aux environs des trente-deuxième à trente-quatrième semaines.
- ✓ L'oxygénothérapie est un facteur de risque majeur pour le développement d'une rétinopathie de la prématurité. Le VEGF et l'IGF-1 sont les principaux acteurs dans la pathogenèse de la rétinopathie de la prématurité.
- ✓ L'incidence et la sévérité de la rétinopathie de la prématurité sont liées au poids de naissance et à l'âge gestationnel. Cette rétinopathie est divisée en cinq stades de sévérité.
- ✓ La rétinopathie de la prématurité postérieure agressive est une forme particulièrement virulente observée chez les prématurés avec très petit poids de naissance, associée à un mauvais pronostic.
- ✓ La présence d'une tortuosité des artérioles rétinienne et d'une congestion veineuse au pôle postérieur, touchant au moins deux quadrants, définit le « plus disease », noté « + ».
- ✓ L'évolution naturelle des stades 1 et 2 de la rétinopathie de la prématurité se fait vers la régression en l'absence de progression vers un stade 3. Les stades 3 régressent ou non en fonction de la sévérité de l'atteinte.
- ✓ Une prise en charge thérapeutique sera nécessaire dans les stades 3 ou « + ». La photocoagulation au laser est le traitement de référence. Le dépistage du stade pré-seuil de la maladie pouvant bénéficier de la photocoagulation est essentiel. Dans les stades 4 et 5, le traitement sera chirurgical.

MICROANGIOPATHIE RADIQUE

L. Chamot, L. Zografos

Les différentes structures oculaires présentent une sensibilité variable aux radiations ionisantes. Le tissu nerveux de la rétine, comme celui du système nerveux central et du nerf optique, est relativement résistant aux radiations ionisantes. Leur apport vasculaire, en revanche, y est particulièrement sensible. La rétinopathie et la neuropathie optique radiques sont donc principalement des vasculopathies.

ÉPIDÉMIOLOGIE ET CLINIQUE

Rétinopathie radique

La rétinopathie radique se présente habituellement comme une microangiopathie occlusive d'apparition retardée et lentement évolutive qui ressemble beaucoup cliniquement à la rétinopathie

diabétique ainsi qu'à une variété d'autres rétinopathies associées à des phénomènes occlusifs, telles que les rétinopathies secondaires à une hypertension artérielle, à des occlusions veineuses ou à une drépanocytose. Elle survient après une période de latence, généralement entre six mois et trois ans après l'irradiation (Brown et al., 1982 ; Guyer et al., 1992 ; Gragoudas et al., 1999). Mais des délais aussi court qu'un mois (Char et al., 1977) et aussi long que vingt-deux ans (Axer-Siegel et al., 1989) avant la découverte des lésions ont été rapportés. La période de latence est généralement légèrement plus longue en cas de téléthérapie avec haut fractionnement de la dose qu'après brachythérapie ou radiothérapie externe non ou hypofractionnée (Brown et al., 1982 ; Durkin et al., 2007).

Le risque de rétinopathie dépend de la dose totale d'irradiation et de son fractionnement. Par ailleurs, plus grande est la surface de rétine irradiée, plus bas est le seuil de déclenchement d'une rétinopathie. C'est probablement la raison pour laquelle de plus faibles doses d'irradiation sont suffisantes pour produire des dommages radiques avec une irradiation externe conventionnelle qu'avec une irradiation focale (Brown et al., 1982).

La dose totale d'irradiation capable d'induire des altérations vasculaires rétinienne, en particulier maculaires, est de l'ordre de 40 à 50 Gy (Brown *et al.*, 1982 ; Parsons *et al.*, 1994b ; Gragoudas *et al.*, 1999 ; Gunduz *et al.*, 1999). Parfois, cependant, la vascularisation rétinienne peut être sensible à des doses d'irradiation beaucoup plus faibles et des cas de rétinopathie radique ont été rapportés pour des doses inférieures à 15 Gy (Elsas *et al.*, 1988 ; Quinn et Clemett, 1993). Pour des doses supérieures à 50 Gy, le risque de rétinopathie augmente de façon exponentielle (Parsons *et al.*, 1994a, 1994b). Dans une étude portant sur des patients ayant reçu une irradiation externe, l'incidence de rétinopathie était de 50 % pour des doses comprises entre 45 et 54,99 Gy, de 83 % entre 55 et 64,99 Gy ; elle atteignait 100 % pour des doses supérieures à 65 Gy, alors qu'aucun patient ayant reçu moins de 45 Gy n'a présenté de rétinopathie (Parsons *et al.*, 1994b). L'augmentation du fractionnement réduit le risque de complications actiniques (Coucke *et al.*, 1993 ; Parsons *et al.*, 1994b).

Le risque de rétinopathie est aggravé par la présence d'affections vasculaires systémiques telles qu'une hypertension artérielle et, plus particulièrement, un diabète (Brown *et al.*, 1982 ; Amoaku et Archer, 1990a ; Viebahn *et al.*, 1991 ; Parsons *et al.*, 1994b ; Gragoudas *et al.*, 1999 ; Gunduz *et al.*, 1999 ; Mauget-Faysses *et al.*, 1999 ; Kumar et Palimar, 2000 ; Gupta *et al.*, 2007). Dans une étude statistique portant sur le risque de rétinopathie actinique après protonthérapie pour mélanome choroïdien, Gragoudas *et al.* ont observé que le risque était doublé par la présence d'un diabète (Gragoudas *et al.*, 1999). La réponse à l'irradiation peut par ailleurs être potentialisée par certains agents chimiothérapeutiques (Chan et

Shukovsky, 1976 ; Chacko, 1981 ; Mewis L, 1982 ; Lopez *et al.*, 1991 ; Parsons *et al.*, 1994b). La grossesse a également été suspectée d'être un facteur aggravant (Kumar et Palimar, 2000 ; Spaide *et al.*, 2002), de même qu'une mutation du gène *ATM* porté par le chromosome 11, responsable de l'ataxie télangiectasique (Mauget-Faysses *et al.*, 2003). Par ailleurs, certaines observations parlent en faveur d'un risque de maculopathie radique augmenté chez les patients plus jeunes (Gragoudas *et al.*, 1999).

À l'ophtalmoscopie, la rétinopathie radique présente un aspect et un décours caractéristiques qui reflètent tout un spectre d'atteintes vasculaires, portant en premier lieu sur la sphère capillaire avant celle des gros troncs, et comprenant notamment des phénomènes d'occlusion, d'incompétence, de prolifération et de profondes altérations de l'architecture. Dans les stades précoces, on observe généralement des petits foyers de télangiectasies et de microanévrismes et, souvent, des petites hémorragies rétinienne, des exsudats, un œdème maculaire, des nodules cotonneux (fig. 23-18).

Si l'irradiation a été suffisamment importante, la rétinopathie progresse, avec extension des territoires d'occlusion vasculaire. On peut alors observer, d'une part, une intensification des phénomènes exsudatifs liés aux anomalies microvasculaires qui se sont développées en bordure des territoires ischémiques (fig. 23-19) et, d'autre part, le développement de proliférations vasculaires rétinienne (fig. 23-20), papillaires ou iriennes, susceptibles de donner naissance à une hémorragie vitréenne, à un glaucome néovasculaire ou à un décollement rétinien tractionnel. Hormis des lésions occlusives survenant sur un territoire tumoral irradié — qui ne font pas partie de la rétinopathie radique au sens strict —, l'atteinte des gros troncs



Fig. 23-18 – Images ophtalmoscopique et angiographique un an et demi après protonthérapie pour un mélanome choroïdien paramaculaire. a. Présence d'exsudats cotonneux maculaires et périmaculaires. b. Ils sont caractérisés par une hypofluorescence en angiographie à la fluorescéine.

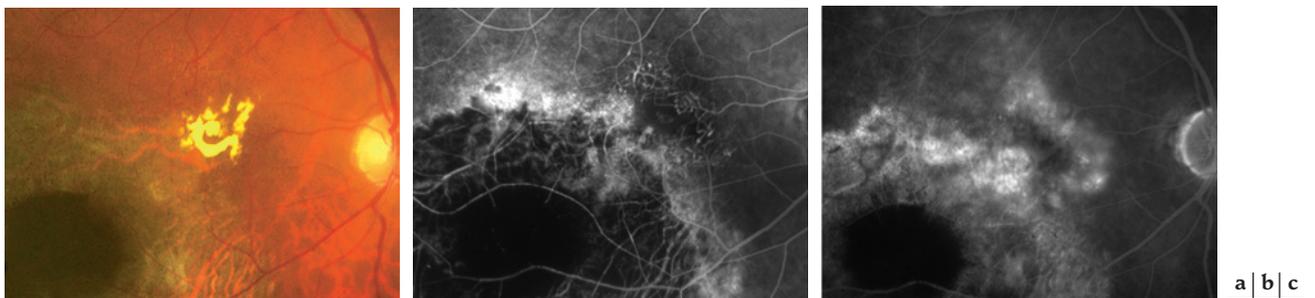


Fig. 23-19 – Status sept ans après protonthérapie pour un mélanome choroïdien paramaculaire. a. Image ophtalmoscopique. Accumulation de dépôts lipidiques maculaires en bordure de la cicatrice tumorale. b. et c. Images angiographiques. Présence, en secteur maculaire, de plages de non-perfusion capillaire, de microanévrismes et de télangiectasies, avec diffusion du produit de contraste dans les temps tardifs.



Fig. 23-20 – Rétinopathie radique proliférante bilatérale trois ans après téléthérapie pour carcinome des fosses nasales gauches. Assemblage photographique montrant des proliférations vasculaires prérétiniennes en éventail, développées en bordure d'une ischémie étendue de la périphérie rétinienne nasale de l'œil gauche.

est plus rare. Elle est alors généralement associée à une neuropathie optique. Quelques cas d'occlusion de l'artère (Hayreh, 1970 ; Noble, 1994) ou de la veine centrale (Cogan, 1950 ; Liu et Wen, 2007) ont été rapportés. On peut observer par ailleurs des plages d'altérations de l'épithélium pigmentaire ou d'atrophie chorioretinienne, souvent de type lobulaire ou triangulaire, plus particulièrement au voisinage des tumeurs oculaires traitées par irradiation focale (Hayreh, 1970 ; Elmassri, 1986 ; Archer, 1993).

L'angiographie à la fluorescéine met généralement bien en évidence les plages de non-perfusion capillaire, image la plus constante et caractéristique de la rétinite radique, de même que les télangiectasies, les microanévrismes, les proliférations néovasculaires, ainsi que les altérations des parois vasculaires avec imprégnation ou fuite de colorant (fig. 23-1, 23-22 et 23-23).

L'angiographie au vert d'indocyanine est généralement de peu d'utilité dans le diagnostic et la prise en charge de la rétinite radique. Elle a cependant permis de mieux préciser les altérations vasculaires choroïdiennes qui, comme pour la rétine, concernent prioritairement les vaisseaux de petit calibre. On observe des plages d'hypoperfusion ou de non-perfusion de la choriocapillaire qui peuvent être topographiquement indépendantes des zones ischémiques rétinienne ou, parfois, de petites plages d'imprégnation tardive de colorant (Amoaku et al., 1995 ; Midena et al., 1996). L'angiographie au vert d'indocyanine a par ailleurs permis de mettre en évidence des télangiectasies ou des dilatations sacculaires (Amoaku et al., 1995 ; Mauget-Fayssse et al., 1999 ; Spaide et al., 2002), l'oblitération d'une veine vortiqueuse avec remodelage circulatoire et drainage vers une autre vortiqueuse, via un réseau collatéral (Takahashi et al., 1998), ainsi que des néovascularisations choroïdiennes (Parsons et al., 1994b ; Amoaku et al., 1995 ; Spaide

et al., 2002) ou, dans un cas, sous-rétinienne de type prolifération angiomateuse (RAP, *Retinal Angiomatosis Proliferation*) (Anzai et al., 2006).

Pour certains auteurs, le terme de chorioretinopathie radique refléterait mieux les dommages causés par l'irradiation que celui de rétinite radique (Elmassri, 1986 ; Midena et al., 1996).

Les répercussions fonctionnelles de la rétinite radique sont très variables, dépendant notamment de la localisation et de l'étendue des lésions, de la prédominance de la composante ischémique ou œdémateuse, de la survenue de complications néovasculaires et de la réponse au traitement. Souvent asymptomatique dans les stades précoces, elle peut conduire à la perte totale de la vision, en passant par quelques métamorphopsies ou une diminution plus ou moins marquée de l'acuité visuelle.

Dans le but de faciliter l'évaluation du pronostic et de l'efficacité d'éventuels traitements, différentes classifications ont été proposées. L'une, s'inspirant de celle appliquée à la rétinite diabétique, distingue trois catégories : minime (« *background* »), préproliférante et proliférante (Kaiser, 1999). Une classification en quatre stades a été proposée récemment, orientée sur le pronostic fonctionnel et prenant notamment en compte la localisation maculaire ou extramaculaire de l'atteinte, ainsi que l'étendue de l'ischémie rétinienne (supérieure ou inférieure à cinq diamètres papillaires) (Finger et Kurli, 2005).

Neuropathie optique radique

L'irradiation du segment postérieur de l'œil ou de l'orbite peut provoquer une neuropathie optique, soit isolée, soit associée à une rétinite actinique. Elle survient habituellement entre six mois et

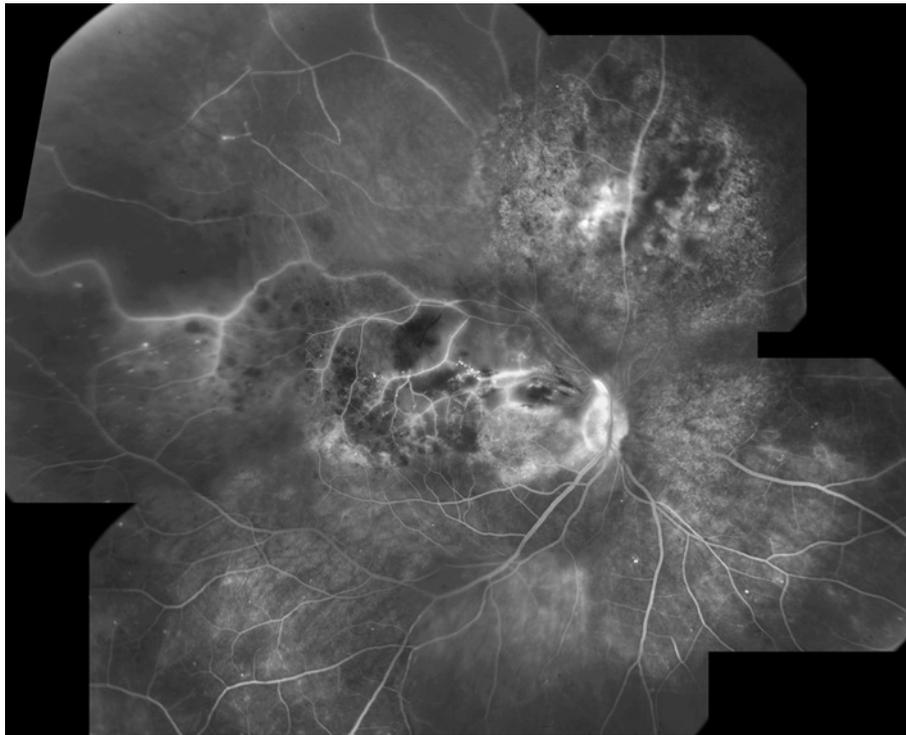


Fig. 23-21 – Status un an et demi après protonthérapie pour un mélanome choroidien suprapapillaire. Image angiographique composite montrant des plages étendues de non-perfusion au pôle postérieur ainsi qu'en périphérie supérieure, témoignant de l'occlusion de capillaires et de vaisseaux de plus gros calibre. Certains tronçons vasculaires présentent des phénomènes d'imprégnation et de diffusion de colorant.

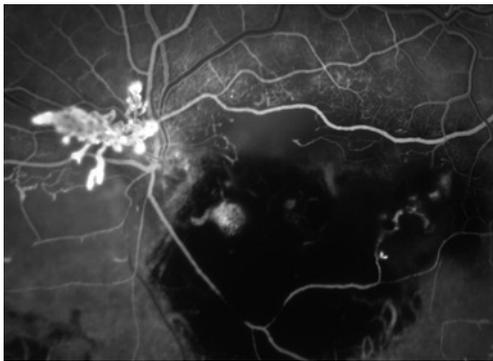


Fig. 23-22 – Status quatre ans après protonthérapie pour un mélanome choroidien parapapillaire et paramaculaire. Angiographie montrant des territoires étendus de non-perfusion, non seulement sur la cicatrice tumorale, mais aussi à son voisinage, ainsi que des télangiectasies et un bouquet néovasculaire épipapillaire.

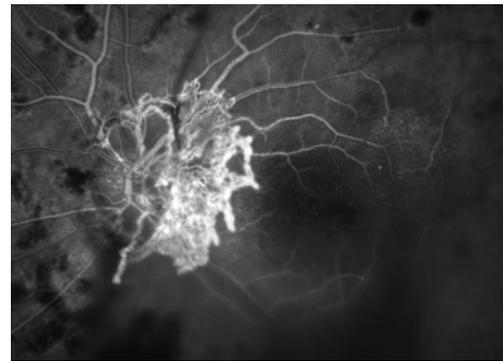


Fig. 23-23 – Image angiographique montrant un important réseau néovasculaire épipapillaire un an et demi après protonthérapie pour un mélanome choroidien situé en périphérie temporale chez une patiente diabétique de 31 ans. Développement précoce d'une rétinopathie radique rapidement proliférante, sur ischémie rétinienne globale. Absence de signe de rétinopathie diabétique dans l'œil adelphe.

cinq ans après le traitement mais, parfois, beaucoup plus tardivement. L'aspect de la papille dépend de la portion du nerf qui a reçu la plus haute dose d'irradiation. Il peut être normal ou ne présenter qu'une discrète pâleur si la neuropathie est rétrobulbaire. Si l'atteinte est antérieure, l'ophtalmoscopie montre au stade aigu un œdème papillaire de type ischémique, des nodules cotonneux sur la papille ou à sa proximité immédiate, des hémorragies superficielles puis, au stade subaigu, des exsudats lipidiques (fig. 23-24a). L'angiographie à la fluorescéine peut mettre en évidence, outre l'effet écran dû aux hémorragies, des zones de non-perfusion capillaire dans les temps précoces, et une exsudation dans les séquences tardives (fig. 23-24b).

Comme pour la rétinopathie, le risque d'atteinte dépend de la dose totale et du fractionnement de l'irradiation, et également de la longueur du segment nerveux irradié. Lors de radiothérapie par faisceau de protons, la dose tolérée par le nerf optique a été estimée à moins de 30 Gy (Zografos et al., 1998 ; Gragoudas et al., 1999).

En cas de radiothérapie externe conventionnelle et en l'absence de facteurs aggravants, le risque semble faible pour des doses cumulatives inférieures à 50 Gy (Lessell, 2004) ou 60 Gy (Parsons et al., 1996). Pour des doses plus élevées, il semble surtout dépendre de la dose par fraction, le seuil se situant aux environs de 1,9 Gy (Parsons et al., 1994a, 1996). En ce qui concerne les doses uniques



Fig. 23-24 – Neuropathie optique radio-induite trois ans après protonthérapie pour un petit mélanome choroidien du pôle postérieur. a. Image ophtalmoscopique. Cédème hémorragique de la papille et volumineux exsudats cotonneux. **b.** Image angiographique. Les hémorragies font écran à la fluorescence profonde. Imprégnation et diffusion du produit de contraste par les parois vasculaires dans la partie centro-temporale de la papille.

délivrées par radiochirurgie stéréotaxique, le seuil se situe entre 8 et 10 Gy (Carvounis et Katz, 2003 ; Lessell, 2004).

La neuropathie radique se stabilise en général après quelques mois. Dans la forme antérieure, l'œdème papillaire, les hémorragies et les exsudats se résolvent, faisant place à une atrophie partielle ou totale. On assiste parfois à une récupération fonctionnelle, généralement incomplète. L'acuité résiduelle se situe habituellement aux environs de 1/10, mais la fonction peut être beaucoup plus basse ou même totalement perdue. Les chances de récupération sont plus faibles et le pronostic visuel plus sombre pour les atteintes postérieures (Lessell, 2004 ; Levy et Miller, 2006).

PATHOLOGIE ET PATHOGÉNIE

Les premières descriptions en microscopie optique rapportaient la présence d'un épaissement fibrillaire ou hyalin des parois capillaires et artériolaires (Howard, 1966 ; Dhermy et Coscas, 1978 ; Egbert et al., 1980 ; Brown et al., 1982) (fig. 23-25a). Mais l'analyse histopathologique après digestion à la trypsine ainsi que la microscopie électronique ont montré que les modifications observées le plus précocement consistaient en une perte des cellules endothéliales et un rétrécissement de la lumière des capillaires, avec préservation relative des péricytes (Archer et al., 1991). Dans les rétines plus affectées, les péricytes sont aussi touchés et les capillaires sont réduits à des tubes acellulaires constitués de membrane basale, rétrécis ou collabés. Certains capillaires et artérioles sévèrement endommagés sont recanalisés par des néovaisseaux parfois fenestrés constitués de cellules endothéliales hypertrophiques, ainsi que de péricytes qui ont élaboré leur propre membrane basale à l'intérieur de celle des vaisseaux atrophiques (Archer et al., 1991). Les

télangiectasies sont caractérisées par un tissu adventitial très dense (Archer et al., 1991). Une prolifération myo-intimale ainsi qu'un épaissement de la lame élastique ont été observés à l'examen des artères ciliaires postérieures avec, parfois, importante réduction de leur lumière (Egbert et al., 1980). Il a par ailleurs aussi été décrit une prolifération myo-intimale de l'artère centrale (Egbert et al., 1980). L'atteinte de la rétine prédomine généralement au niveau des couches internes, en raison de leur dépendance à la circulation rétinienne. On peut observer notamment des débris hémorragiques, de la fibrine, des altérations kystiques des couches nucléaire interne et plexiforme externe, une perte des cellules ganglionnaires et la présence de cellules gliales hypertrophiques (Perrers-Taylor, 1965 ; Ross et al., 1973 ; Dhermy et Coscas, 1978 ; Brown et al., 1982 ; Boozalis et al., 1987 ; Archer et al., 1991) (fig. 23-25a). Il a aussi été décrit des plages d'occlusion de la choriocapillaire accompagnées d'altérations de l'épithélium pigmentaire et de la rétine externe sus-jacents (Sefau et al., 2003). Par ailleurs, des proliférations néovasculaires intra- ou sous-rétiniennes (Boozalis et al., 1987 ; Anzai et al., 2006), épirétiniennes, épipapillaires (fig. 23-25b) ou iriennes sont souvent retrouvées à l'examen histopathologique, ces complications constituant souvent le principal motif de l'énucléation.

Des études cliniques, microscopiques et expérimentales sur les lésions débutantes de la rétinopathie radique ont conduit Archer, Amoaku et al. à désigner la cellule endothéliale des capillaires comme la cible première des radiations ionisantes et de développer une hypothèse pathogénique (Amoaku et Archer, 1990b ; Archer

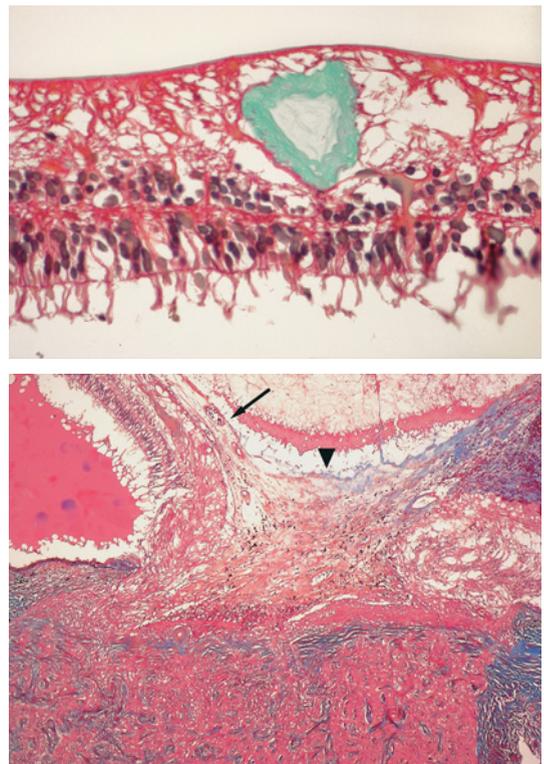


Fig. 23-25 – Exemples histopathologiques de rétinopathie radique. a. Portion de rétine montrant un vaisseau occlus dont la paroi est acellulaire et présente un important épaissement hyalin. Dégénérescence microkystique de la rétine interne. Relativement bonne préservation des noyaux des photorécepteurs. (Trichrome de Masson ; $\times 400$.) **b.** Stade avancé de rétinopathie proliférative avec membrane fibrovasculaire épipapillaire (tête de flèche) et épirétinienne (flèche). (Trichrome de Masson ; $\times 40$.)

et al., 1991 ; Archer, 1993). Une dose suffisante pour entraîner une rétinopathie produit des modifications immédiates au niveau moléculaire avec effet sur la membrane cellulaire, sur la synthèse des protéines et, surtout, sur l'ADN nucléaire. Des cellules endothéliales, en nombre proportionnel à la dose reçue, meurent, soit parce qu'elles sont impliquées dans le processus mitotique (mort mitotique), soit en raison de dommages trop importants de leur noyau ou d'autres éléments cellulaires clés (mort interphasique). Cette première vague de morts cellulaires entraîne la migration et la division des cellules endothéliales adjacentes, dont une partie peut avoir subi des dommages radiques qui mèneront à une deuxième vague de morts cellulaires. Cette séquence événementielle se répète jusqu'à ce que les cellules endothéliales saines ne soient plus capables de maintenir la continuité de l'endothélium, ce qui déclenche la cascade de la coagulation et conduit à l'occlusion vasculaire. Le stress hémodynamique augmente alors au niveau des capillaires voisins dont certains peuvent également avoir déjà subi des pertes endothéliales, avec comme conséquence de nouvelles vagues de morts cellulaires et d'occlusions vasculaires. Les capillaires situés en bordure des territoires occlus sont soumis à une importante surcharge et, si leur support pariétal a également subi des altérations radiques, ils peuvent développer des télangiectasies. Le délai de latence des manifestations cliniques de la rétinopathie radique refléterait la faible proportion de cellules engagées dans le processus mitotique à un moment donné.

L'atteinte préférentielle des péricytes dans le diabète s'ajoute à l'atteinte endothéliale radique et constitue, par conséquent, un facteur aggravant pour la rétinopathie radique.

L'examen microscopique de la neuropathie radique montre également la présence de vaisseaux aux parois épaissies et hyalinisées dont la lumière est souvent réduite ou oblitérée (Ross et al., 1973 ; Kline et al., 1985). Des télangiectasies ont aussi été observées (Fishman et al., 1976). On décrit par ailleurs des plages de nécrose, contenant parfois des cellules inflammatoires, ainsi que divers degrés de perte axonale, de démyélinisation et de gliose (Ross et al., 1973 ; Harris et Levene, 1976 ; Kline et al., 1985). La pathogenèse de la neuropathie radique n'est pas clairement établie, mais elle semble être à la fois de nature vasculaire et neuropathique. Comme pour l'atteinte rétinienne, de nombreux indices plaident en faveur d'une origine prioritairement vasculaire et désignent la cellule endothéliale comme la cible privilégiée, à l'origine des manifestations radio-induites de type retardé au niveau de la substance blanche du système nerveux central et du nerf optique en particulier (Hopewell, 1998 ; Levin et al., 2000). Il est cependant aussi possible qu'intervienne une atteinte précoce des cellules gliales dont l'effet serait retardé en raison de leur faible taux de renouvellement, comme c'est le cas pour les cellules endothéliales (Miller, 2004). Une étude expérimentale a montré que les radiations ionisantes pouvaient provoquer une lésion précoce du nerf optique, caractérisée essentiellement par une réaction fibrogliale composée principalement d'astrocytes altérés, dont l'importance dans la pathogénie de la neuropathie optique radique n'a pas été déterminée (Wolfensberger et al., 2002).

TRAITEMENT

En l'absence d'études randomisées sur la prise en charge des complications de la vasculopathie radique, il n'existe pas de directives thérapeutiques standardisées. Il est généralement d'usage, en raison de leur grande ressemblance clinique, de s'inspirer de l'éventail et des critères thérapeutiques appliqués à la rétinopathie diabétique ou aux occlusions veineuses.

Prévention et traitement de la prolifération vasculaire

Elle sera réalisée le plus souvent par une photocoagulation sectorielle ou panrétinienne dans le but de détruire les zones ischémiques rétinienne étendues susceptibles de donner naissance à des néovascularisations rétinienne ou irienne, ou de provoquer leur régression si celles-ci se sont déjà développées (Chaudhuri et al., 1981 ; Thompson et al., 1983 ; Kinyoun et al., 1988 ; Kinyoun et al., 1996 ; Finger et Kurli, 2005). La thérapie anti-angiogénique (anti-VEGF) aura probablement, selon notre expérience personnelle, également sa place dans le traitement de la prolifération vasculaire secondaire à la rétinopathie radique.

Traitement de la maculopathie œdémateuse

En cas de maculopathie radique de forme purement œdémateuse, une photocoagulation maculaire focale ou en grille peut parfois s'avérer bénéfique sur la fonction visuelle (Kinyoun et al., 1988, 1995 ; Axer-Siegel et al., 1989 ; Amoaku et Archer, 1990b). L'effet est toutefois souvent limité et non permanent (Hykin et al., 1998).

Une réduction de l'œdème maculaire a été rapportée dans quelques cas à la suite d'injection intravitréenne de triamcinolone (Sutter et Gillies, 2003 ; Shields et al., 2005 ; Kocak et al., 2006) ou d'anti-VEGF par voie locale intravitréenne (Finger et Chin, 2007 ; Ziemssen et al., 2007) ou systémique (Solano et al., 2007). Ces substances connues pour réduire la perméabilité vasculaire sont utilisées pour le traitement d'œdème maculaire d'autres origines, en particulier diabétique, et leur usage pourrait être étendu au traitement de l'œdème radique. Cependant, leur place dans cette indication, éventuellement en association à d'autres modalités thérapeutiques ou sous d'autres formes galéniques pour ce qui concerne la triamcinolone, reste encore à définir.

Maculopathie radique ischémique

Aucune approche thérapeutique efficace n'est connue à ce jour pour la maculopathie de forme ischémique, dont le pronostic visuel est très défavorable.

Traitement de la neuropathie optique radique

Certains cas de neuropathie optique radique antérieure peuvent être associés à une occlusion vasculaire rétinienne provoquant une ischémie étendue. Dans de tels cas, la photocoagulation panrétinienne permettra d'éviter l'évolution vers des proliférations vasculaires papillaires ou iriennes et leurs complications hémorragiques et glaucomateuses.

En ce qui concerne la neuropathie optique elle-même, les corticoïdes systémiques et les anticoagulants ont été souvent utilisés. Il n'existe cependant aucune étude contrôlée démontrant leur efficacité.

L'oxygénothérapie hyperbare est parfois utilisée dans le traitement de certaines formes de radionécrose, en particulier osseuse, cartilagineuse et cérébrale. Des résultats fonctionnels appréciables ont été rapportés dans quelques cas de neuropathie optique consécutive à une irradiation externe (Guy et Schatz, 1986 ; Borruat et al., 1993, 1996) et, à notre connaissance, dans un seul cas de neuropathie optique antérieure consécutive à une

brachythérapie (Gall *et al.*, 2007). L'efficacité de ce traitement n'est toutefois pas démontrée (Roden *et al.*, 1990 ; Levin *et al.*, 2000). Ce traitement est par ailleurs coûteux, de réalisation complexe et non dénué d'effets secondaires (Wang *et al.*, 2003a). Dans un cas, son application concomitante à la radiothérapie a été soupçonnée d'avoir eu un effet aggravant sur la rétinopathie radique (Stanford, 1984). Un tel traitement pourrait être réservé à des cas d'atteinte bilatérale avec risque élevé de cécité, pour autant qu'il puisse être instauré précocement.

À RETENIR

- ✓ La rétinopathie radique se présente comme une microangiopathie occlusive d'apparition retardée et lentement évolutive.
- ✓ Elle survient après une période de latence variable, généralement entre six mois et trois ans après l'irradiation.
- ✓ Le risque de rétinopathie dépend de la dose totale d'irradiation, de son fractionnement, de la surface de rétine irradiée, de la présence ou non d'une pathologie vasculaire systémique, en particulier d'un diabète. La chimiothérapie est aussi un facteur de risque.
- ✓ Elle se caractérise par des télangiectasies, des microanévrismes, des hémorragies rétinienne, des exsudats, des territoires d'occlusion vasculaire pouvant aller jusqu'au développement des néovaisseaux, d'un glaucome néovasculaire ou d'un décollement rétinien tractionnel.
- ✓ Une choroïdopathie radique peut lui être associée.
- ✓ La neuropathie optique radique peut être rétrobulbaire ou antérieure et évolue vers l'atrophie papillaire. Sa pathogenèse semble être à la fois de nature vasculaire et neuropathique.
- ✓ Le traitement des complications radiques est variable et dépend de leur nature.

II – TÉLANGIECTASIES PRIMAIRES

MALADIE DE COATS

A. Balmer, F. Munier, L. Zografos

Décrite la première fois en 1908 (Coats, 1908), la maladie de Coats, ou télangiectasies rétinienne primaires, est une rétinopathie exsudative rare, généralement unilatérale, affectant le plus souvent des enfants de sexe masculin, non héréditaire et probablement congénitale. La lésion primitive est vraisemblablement une anomalie localisée et évolutive du développement de la paroi de vaisseaux rétiniens. Les manifestations cliniques peuvent varier selon l'étendue des lésions vasculaires, l'importance des phénomènes exsudatifs et la durée d'évolution de la maladie (Reese, 1956 ; Bonnet, 1980 ; Gastaud, 2001 ; Shields et Shields, 2002 ; Balmer, 2005). Les anévrysmes miliaires de Leber (Leber, 1912) constituent le tout premier stade de l'anomalie. Ils se caractérisent par des télangiectasies primaires localisées, une fuite de liquide limitée et des exsudats absents ou modérés. On parle de maladie de Coats lorsque les lésions vasculaires primaires sont étendues et associées à des exsudats importants.

Les télangiectasies rétinienne idiopathiques juxtafovéolaires constitueraient une autre forme de télangiectasies primaires mais affectant l'adulte et limitées à la région maculaire (Woods et Duke, 1963 ; Gass et Oyakawa, 1982 ; Noble et Carr, 1984 ; Zografos, 1987).

Les télangiectasies rétinienne peuvent être aussi une manifestation secondaire de maladies vasculaires systémiques, notamment du diabète et des occlusions rétinienne veineuses.

Dans une étude expérimentale chez le rat, des résultats prometteurs ont été obtenus dans la prophylaxie de la neuropathie optique radique avec des inhibiteurs de l'enzyme de conversion (Kim *et al.*, 2004).

Par ailleurs, comme pour les autres formes de vasculopathie radique oculaire, les anti-VEGF pourraient également avoir leur place dans le traitement de la neuropathie radique, sous forme intravitréenne ou même systémique, selon le site de l'atteinte nerveuse (Finger et Chin, 2007).

PRÉSENTATION CLINIQUE

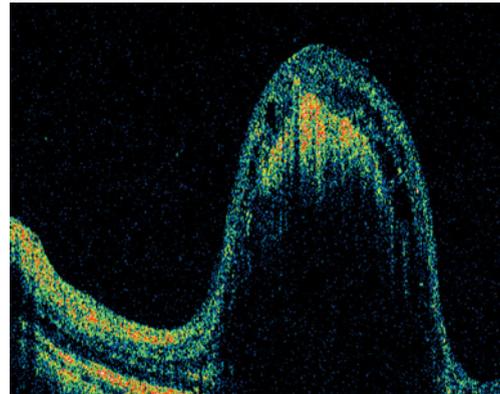
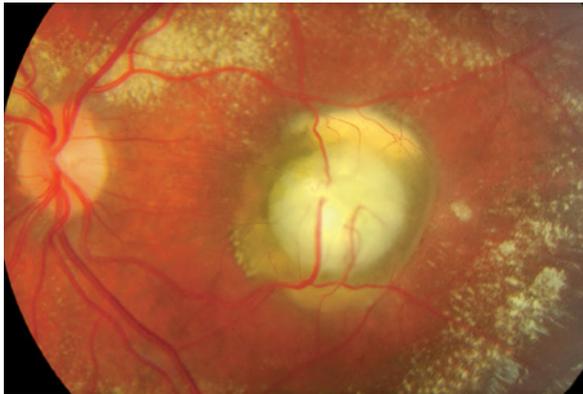
La maladie de Coats est presque exclusivement unilatérale. Les formes bilatérales rapportées dans la littérature ne sont pas toutes convaincantes (Mandava, 1999 ; Shields et Shields, 2002). Près de 80 % des cas sont des garçons. L'âge moyen au diagnostic se situe vers huit à dix ans, mais la maladie peut être découverte au cours de la première année de vie ou chez l'adulte au-delà de la cinquantaine, selon l'étendue des anomalies vasculaires (Gomez Morales, 1965 ; Shields *et al.*, 2001a ; Maruoka *et al.*, 2005 ; Smithen *et al.*, 2005). Chez le très jeune enfant, curieusement, les lésions sont souvent très avancées au moment du diagnostic (Pau-leikhoff et Wessing, 1989 ; Shields et Shields, 2002). L'affection est rare, certainement plus rare que le rétinoblastome, mais son incidence réelle n'est pas connue. Elle ne présente aucun caractère héréditaire, familial, ethnique ou géographique connu. Il a été cependant décrit des cas de maladie de Coats chez des enfants nés après fertilisation *in vitro* (Solomon *et al.*, 1999).

Une baisse de vision, un strabisme ou une leucocorie sont les signes qui amènent le plus souvent à consulter. La leucocorie est une manifestation tardive reflétant une accumulation importante d'exsudats au pôle postérieur (fig. 23-26). Certaines formes modérées peuvent être détectées au cours d'un examen de routine ou systématique. À l'inverse, les formes avancées peuvent se manifester par un décollement de rétine, une rubéose irienne ou une hétérochromie, des hémorragies intraoculaires, un glaucome néovasculaire, une pseudo-uvéite, voire un phthisis bulbi.



Fig. 23-26 – Leucocorie chez un garçon de 4 ans présentant une maladie de Coats avec atteinte maculaire pseudo-tumorale de l'œil gauche. a. Leucocorie gauche. b. Pseudo-tumeur maculaire. c. Tomographie en cohérence optique de la lésion maculaire. (D'après Balmer et al., Maladie de Coats et tégangiectasies primaires ou secondaires. EMC, Elsevier SAS, Paris.)

a
b | c



Trois types de lésions caractérisent principalement la maladie de Coats : les tégangiectasies rétiniennees, des dépôts exsudatifs, le décollement total de rétine.

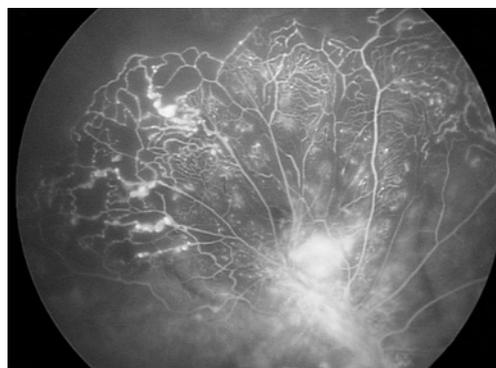
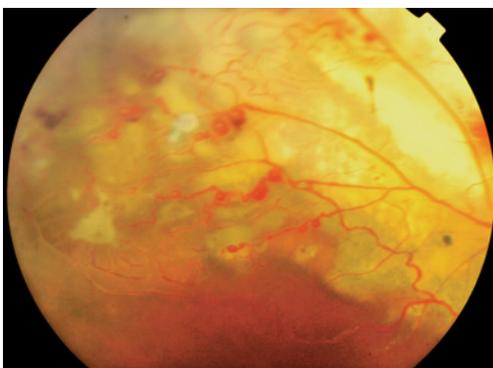
Tégangiectasies rétiniennees

Les tégangiectasies rétiniennees, constituées de dilatations fusiformes localisées en « chapelet » sur les vaisseaux rétiniennees, aussi bien artériels que veineux, siègent n'importe où sur la rétine mais avec une prédilection pour le quadrant temporal supérieur en zone équatoriale, imitant à l'angiographie de petites ampoules électriques (« light bulbs ») (Reese, 1956) (fig. 23-27).

Dépôts exsudatifs

Les dépôts exsudatifs jaunâtres en placards denses et étendus, brillants et souvent biréfringents, ou des guirlandes de petits

exsudats secs, parfois groupées en « ciel de traîne », dans le voisinage et à distance des anomalies vasculaires, sont situés dans et sous une rétine souvent œdémateuse. Ces exsudats migrent vers la région maculaire, prenant l'aspect d'« étoile maculaire » (fig. 23-28, a et b) et parfois même d'une masse pseudo-tumorale (Laqua et Wessing, 1983 ; Zografos, 1987 ; Balmer, 2005) (fig. 23-26b). La composition biochimique du liquide sous-rétinien comporte des taux élevés de protéines, d'albumine et de cholestérol mais des concentrations proches du plasma pour les autres composants, ce qui suggère un équilibre avec le sérum pour les petites molécules et un effet trappe pour les grandes au niveau de l'épithélium pigmentaire (Hsu et al., 2006). La présence d'une masse pseudo-tumorale ronde et centrée sur la macula, bien que rare, est caractéristique (fig. 23-26b). S'agit-il d'une simple accumulation de matériel exsudatif par gravitation pendant le sommeil dans une zone aux caractéristiques anatomiques propres, d'une métaplasie fibreuse secondaire, d'une manifestation phénotypique primaire de la maladie (Cahill et al., 2001) ?



a | b

Fig. 23-27 – Maladie de Coats de l'œil droit chez un garçon de 5 ans. a. Tégangiectasies et exsudats dans le quadrant temporal supérieur. b. Angiographie. Bouquet de tégangiectasies, disparition du réseau capillaire normal et zone d'ischémie.

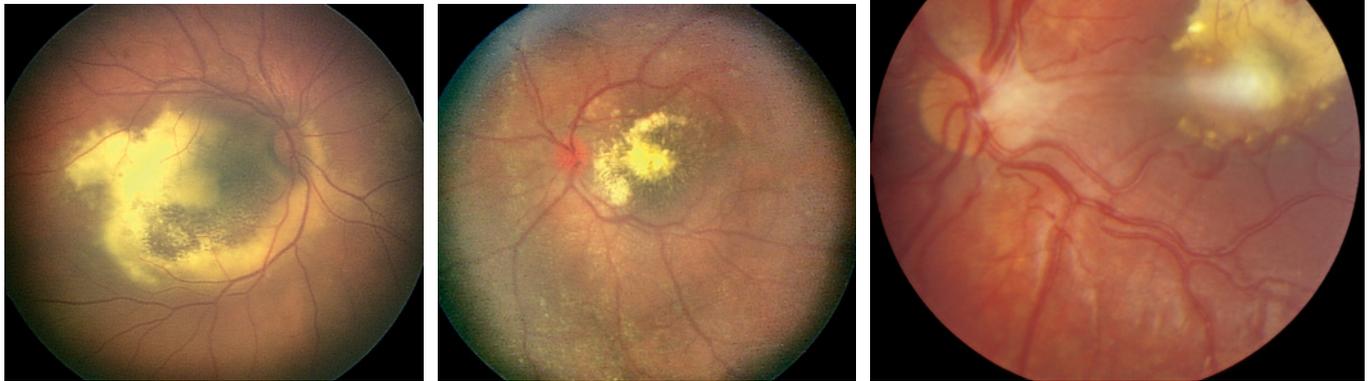


Fig. 23-28 – Trois cas de maladie de Coats avec exsudats maculaires. a. Exsudats maculaires massifs avec début de formation tumorale sphéroïdale. b. Exsudats maculaires de forme stellaire. c. Métaplasie fibreuse et membrane épirétinienne avec traction papillomaculaire. **a | b | c**

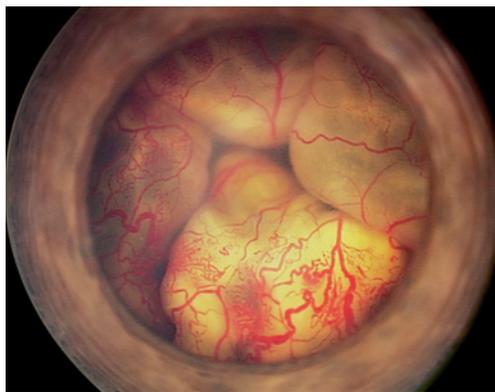


Fig. 23-29 – Décollement de rétine total chez un garçon de 14 mois atteint de la maladie de Coats compliquée d'une rubéose irienne.

Décollement total de la rétine

Si, au stade d'exsudation massive, aucun traitement n'est instauré, le liquide sous-rétinien va soulever la rétine et entraîner progressivement son décollement total (fig. 23-29).

Autres

D'autres anomalies vasculaires rétiniennes particulièrement bien visibles à l'angiographie (Gass, 1987), peuvent compléter le tableau : boucles vasculaires, néovaisseaux, vaisseaux tortueux, anévrysmes, microanévrismes, plages d'occlusion vasculaire, shunts artérioveineux, hémorragies vitréorétiniennes (fig. 23-30). Une métaplasie fibreuse de l'épithélium pigmentaire peut se produire, en particulier dans la région maculaire (fig. 23-28c), accompagnée parfois de calcifications, voire d'ossification (Manschot et Bruijn, 1967 ; Chang *et al.*, 1984 ; Pe'er, 1988 ; Senft *et al.*, 1994 ; Miller *et al.*, 2004). Des membranes épirétiniennes ont été rapportées (Wolfensberger *et al.*, 1995 ; Desai *et al.*, 1996 ; Machemer, 1996).

Parfois, des particules de cholestérol peuvent migrer de l'espace sous-rétinien périphérique vers l'avant du globe et entraîner une cholestérolose de la chambre antérieure (Shields *et al.*, 1995).

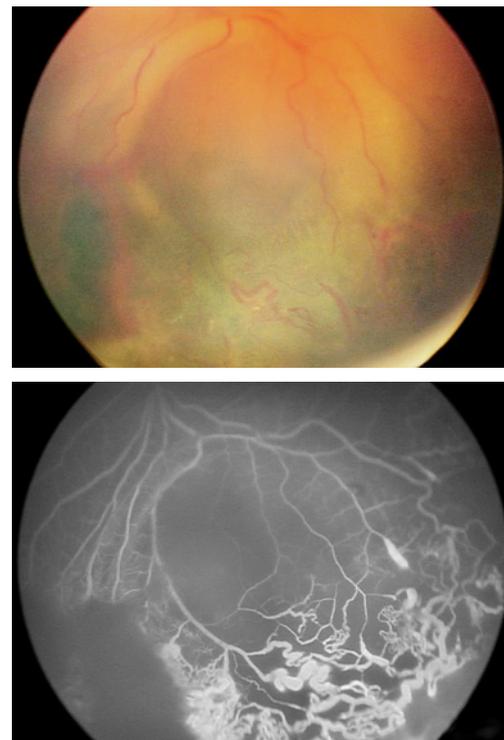


Fig. 23-30 – Angiographie à la fluorescéine d'un garçon de 5 semaines porteur d'une maladie de Coats de l'œil droit. a. Télangiectasies dans le quadrant temporal inférieur. b. Angiographie. Dilatations vasculaires boudinées, boucles vasculaires, anévrysmes, plages d'occlusion vasculaire, shunts artérioveineux. **a | b**

Anévrysmes miliaires de Leber

Les anévrysmes miliaires de Leber (Leber, 1912, 1916) constituent une forme de télangiectasies limitée à la périphérie de la rétine. Longtemps asymptomatiques, ils sont découverts plus tard dans la vie, vers la trentaine, à l'occasion d'une atteinte fonctionnelle. Aujourd'hui, les anévrysmes miliaires de Leber sont assimilés à une forme précoce et limitée de la maladie de Coats.

HISTOIRE NATURELLE

L'évolution naturelle de la maladie de Coats est le plus souvent lentement progressive (Gomez Morales, 1965). Une stabilisation peut être observée, comme peuvent alterner des régressions spontanées avec des phases d'exacerbation (Deutsch *et al.*, 1982 ; Wolfe et Hubbard, 2006). Mais l'aggravation des lésions est la règle : les bouquets isolés de télangiectasies dans le lit capillaire rétinien, localisés d'abord dans le quadrant temporal, ont naturellement tendance à s'étendre aux autres quadrants, entraînant un œdème et une exsudation lipidique intra- et sous-rétinienne dans la zone des anomalies vasculaires et, probablement, par gravitation dans l'aire maculaire, entraînant une perte de la vision centrale. Ces exsudats soulèvent progressivement la rétine jusqu'au décollement de rétine total exsudatif (Reese, 1956) (fig. 23-29). Il peut s'en suivre des hémorragies vitréorétiniennes, un glaucome néovasculaire, une uvéite et un phthisis bulbi, voire une cellulite orbitaire (Judisch et Apple, 1980). L'extension et la gravité du décollement de rétine secondaire sont plus marquées chez les jeunes enfants, en particulier chez les enfants de moins de trois ans (Haik, 1991 ; Char, 2000 ; Shields et Shields, 2002) (fig. 23-30).

CLASSIFICATION

Shields *et al.* (2001b) ont proposé une classification pratique en cinq stades, fondée sur les critères de sauvegarde anatomique du globe oculaire et de sa fonction (tableau 23-VI) :

- Le stade 1 est caractérisé par des télangiectasies seules.
- Le stade 2 est caractérisé par des télangiectasies et des exsudats :
 - stade 2A, si ces exsudats sont extrafovéolaires ;
 - stade 2B, si ces exsudats sont fovéolaires.
- Le stade 3 comporte un décollement de rétine exsudatif :
 - stade 3A, si le décollement est partiel, subdivisé en : stade 3A1 s'il est limité à la région extrafovéolaire, et stade 3A2 s'il est étendu à la région fovéolaire ;
 - stade 3B, si le décollement est total.
- Le stade 4 est caractérisé par un décollement de rétine total compliqué d'un glaucome.
- Le stade 5 est défini comme le stade terminal avancé avec une perte complète de la vision, un décollement de rétine total et, souvent, une cataracte et un phthisis bulbi.

Tableau 23-VI
Classification pronostique de la maladie de Coats (Shields *et al.*, 2001b).

| | |
|--------|--|
| 1. | Télangiectasies isolées |
| 2. | Télangiectasies et exsudats |
| 2.A. | Exsudats extrafovéolaires |
| 2.B. | Exsudats fovéolaires |
| 3. | Décollement de rétine exsudatif |
| 3.A. | Subtotal |
| 3.A.1. | Extrafovéolaire |
| 3.A.2. | Fovéolaire |
| 3.B. | Total |
| 4. | Décollement de rétine total et glaucome secondaire |
| 5. | Stade terminal avancé |

PHYSIOPATHOLOGIE

Il est généralement admis que le mécanisme pathogénique de la maladie de Coats est une désorganisation de la paroi vasculaire entraînant une perméabilité anormale des cellules endothéliales des capillaires rétinien (Tripathi et Ashton, 1971) et donc une rupture de la barrière hémato-rétinienne interne. Une nécrose des cellules endothéliales pathologiques produirait secondairement des dilata-tions irrégulières et des télangiectasies de la paroi vasculaire, des microanévrismes et des zones d'ischémie. Les médiateurs de l'angiogenèse de la famille VEGF sont certainement largement impliqués dans le processus (Luhmann *et al.*, 2005). Un taux de VEGF très élevé a été retrouvé dans le liquide sous-rétinien d'un enfant de deux ans porteur d'une maladie de Coats et l'injection intravitréenne d'un anticorps monoclonal anti-VEGF (pegaptanib) a permis de réduire ce taux et d'améliorer considérablement l'état clinique du patient (Sun *et al.*, 2007).

Ces modifications vasculaires localisées pourraient être liées à des mutations somatiques acquises du gène *NDP* (*Norrie Disease Protein*) (Black *et al.*, 1999 ; Luhmann *et al.*, 2005 ; Wang, 2005) sur le chromosome X en p11.2 entraînant, au niveau de la rétine en développement, une déficience en norrine, protéine qui jouerait un rôle critique dans la vasculogenèse rétinienne normale. La prédominance du sexe masculin pourrait s'expliquer par la localisation du gène *NDP* sur le chromosome X, l'apparition de la maladie dans l'autre sexe dépendant du jeu des mécanismes d'inactivation du X (lyonisation), peut-être combiné à d'autres facteurs par exemple hormonaux.

DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL

Le diagnostic différentiel majeur d'une maladie de Coats avancée chez l'enfant reste le rétinoblastome exophytique, exceptionnellement le rétinoblastome diffus infiltratif (Shields *et al.*, 2006), lorsque le décollement de rétine est total et masque les lésions sous-jacentes (fig. 23-31) (Haik, 1991 ; Shields et Shields, 2001). La leucocorie induite par les exsudats de la maladie de Coats est habituellement plus lumineuse et jaunâtre que la pupille blanche ou grise du rétinoblastome. Les deux affections se différencient aussi par l'âge, le sexe, la latéralité, l'hérédité, les télangiectasies, les exsudats, les calcifications. Le rétinoblastome touche essentiellement des enfants des deux sexes en bas âge ; il est bilatéral et héréditaire dans près d'un cas sur deux, présente presque toujours des calcifications caractéristiques mais rarement des télangiectasies et des exsudats. Dans les cas de maladie de Coats avancée avec décollement de rétine total, le diagnostic différentiel avec un rétinoblastome exophytique peut faire problème et nécessiter le recours à tous les examens complémentaires disponibles, y compris l'énucléation.

D'autres affections peuvent aussi évoluer comme une maladie de Coats et présenter des signes cliniques similaires : la rétinopathie de la prématurité (Tasman, 1976), l'hémangiome capillaire de la rétine (maladie de von Hippel-Lindau) (Valenzuela *et al.*, 2005), la vitréo-rétinopathie exsudative familiale, les pseudo-tumeurs vasculaires acquises de l'adulte, les occlusions veineuses, la maladie d'Eales, la toxoplasmose, la toxocarose oculaire, l'uvéite, l'endophtalmie, la persistance et hyperplasie du vitré primitif, la maladie de Norrie, la dysplasie rétinienne, l'incontinentia pigmenti, etc.

De nombreuses affections ou syndromes peuvent être associés à une rétinopathie exsudative proche de la maladie de Coats : la rétinite pigmentaire, double pathologie la plus connue et la plus souvent rapportée (Morgan et Crawford, 1968 ; Pruett, 1983 ; Khan

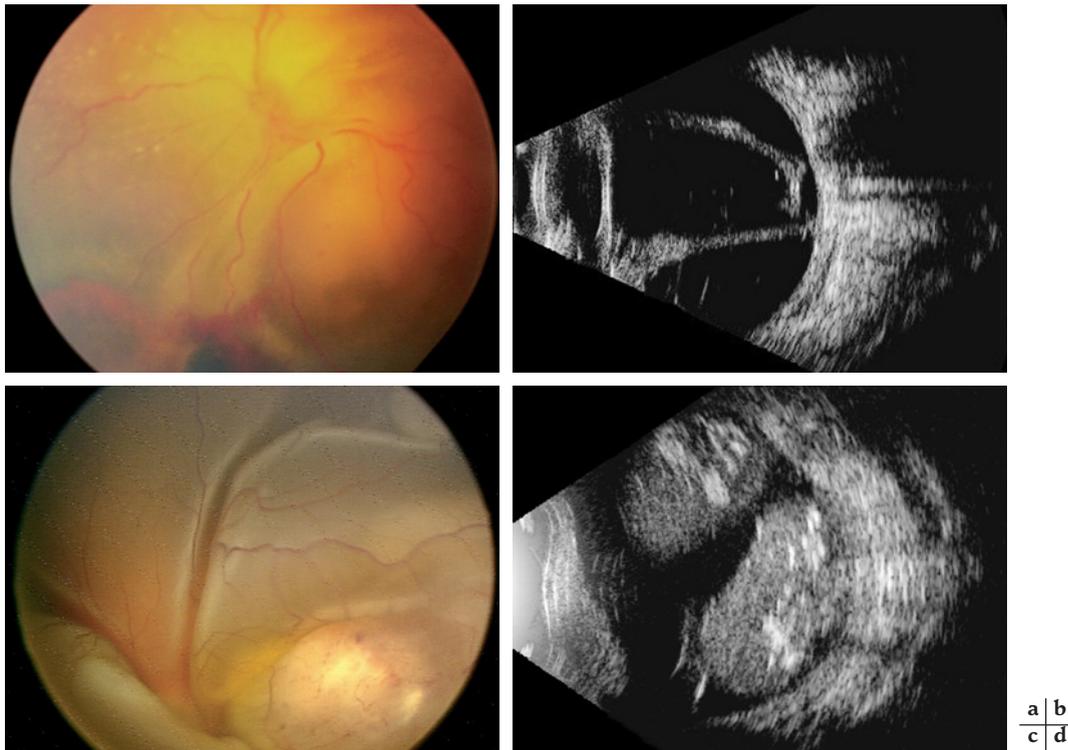


Fig. 23-31 – **Décollement de rétine total dans le cadre d'une maladie de Coats et dans le cadre d'un rétinoblastome.** **a.** et **b.** *Maladie de Coats.* **a.** Téliangiectasies inférieures visibles en surface du décollement de rétine dans le quadrant inférieur et début d'hémorragie. **b.** Échographie montrant un décollement total de la rétine sans masse ni calcifications. **c.** et **d.** *Rétinoblastome.* **c.** Décollement de rétine total sans dépôt ni anomalie vasculaire de surface. **d.** Échographie avec mise en évidence de deux masses rétinienues et de calcifications occupant une partie de la loge vitréenne.

et al., 1988 ; Straub, 1990 ; Kim et Kearney, 1997), les syndromes de Turner (Cameron et al., 1974 ; Beby et al., 2005), de Senior-Loken Schuman (Schuman et al., 1985), d'Alport (Kondra et al., 1983), d'Haller-Streiff (Newell et al., 1994), de Cornelia de Lange (Folk et al., 1981), du nævus épidermique (Burch et al., 1980), la délétion 13q12.1 (Genkova et al., 1986) et la trisomie 13 (Lueder, 2006), l'inversion péricentrique du chromosome 3 (Skuta et al., 1987), la dystrophie musculaire facio-scapulo-humérale (Gurwin et al., 1985 ; Bhushan et al., 1997 ; Cahill et al., 2001), le *Morning Glory Syndrome* ou papille en « fleur de liseron » (Kremer et al., 1985), l'association malformative connue sous l'acronyme de VATER ou VACTERL (webmaster@vaterconnection.org) (Hon et Ko, 2004).

EXAMENS DIAGNOSTIQUES

La présence de télangiectasies et d'exsudats rétinienues, décelés chez l'enfant à l'ophtalmoscopie du fond de l'œil, permet le plus souvent en milieux clairs un diagnostic de certitude au premier coup d'œil. Cet examen, pour être exhaustif, nécessite une anesthésie générale chez le tout petit. Lors de décollement total de la rétine ou de complications évolutives avancées, le recours à d'autres examens complémentaires est indispensable.

L'échographie (fig. 23-31, Atta et Watson, 1992) permet d'exclure la présence d'éventuelles masses sous-rélinienues et de calcifications, caractéristiques du rétinoblastome, bien que dans la maladie de Coats des calcifications soient exceptionnellement possibles (Chang et al., 1984 ; Miller et al., 2004).

L'angiographie (Spitznas et al., 1975 ; Gass, 1987) met en évidence, plus que ne le laisse imaginer l'ophtalmoscopie, toutes sortes d'anomalies vasculaires, des dilatations anévrysmales du lit capillaire, des artères et veines rélinienues, des *shunts* artériovei-

neux, des zones d'occlusion et des secteurs de non-perfusion (fig. 23-30). La perméabilité de la paroi des télangiectasies est très variable et les fuites sont confinées aux vaisseaux dilatés. En revanche, les exsudats ne montrent pas de fluorescence.

La tomodynamométrie permet de définir la morphologie des structures intraoculaires, de quantifier la densité de l'espace sous-rélinien, notamment les calcifications, et d'identifier sa vascularité, de détecter des anomalies de l'orbite et du cerveau, mais expose le patient aux rayons X (De Potter et al., 1996 ; Brenner et al., 2001).

Dans la maladie de Coats, le liquide sous-rélinien présente à l'imagerie à résonance magnétique (IRM) une hyperintensité homogène en pondération T₁ et T₂ par rapport au vitré de l'œil opposé (Mafee et al., 1989 ; Beets-Tan et al., 1994 ; De Potter et al., 1995, 1996 ; Edward et al., 1998). L'hyperintensité en T₁ est fonction de la concentration de cholestérol et de lipides dans l'exsudat qui ont un temps de magnétisation longitudinale rapide. La présence d'exsudats et de produits dérivés du sang est également responsable de l'hyperintensité du signal en T₂. Il n'y a pas de rehaussement du signal après injection de gadolinium. Dans le rétinoblastome, les tumeurs solides de plus de 2,00 mm d'épaisseur montrent une hyperintensité en T₁ et une hypo-intensité en T₂ par rapport au vitré et il existe un rehaussement du signal après injection de gadolinium.

La tomographie en cohérence optique (OCT) est une technique d'imagerie sans contacts particulièrement adaptée à l'enfant et plus sensible pour détecter un œdème maculaire ou du liquide sous-fovéolaire que ne le sont l'examen clinique ou l'échographie (Shields et al., 2004) (fig. 23-26b). C'est une technique utile pour le diagnostic, le bilan rélinien et le suivi.

Une cytoponction à l'aiguille fine proposée par certains dans des cas extrêmes (Jakobiec et al., 1979 ; Haik, 1991 ; O'Hara et al.,

1993 ; Shields *et al.*, 1993 ; Char, 2000 ; Shields *et al.*, 2001a) est une procédure difficile et potentiellement dangereuse (Karcioglu *et al.*, 1985 ; Robertson, 1997).

L'énucléation, dans les rares cas où le diagnostic de rétinoblastome n'a pu être exclu avec certitude, reste le dernier recours possible mais nécessaire, d'autant plus qu'il s'agit d'ordinaire d'yeux aveugles et douloureux (Steidl *et al.*, 1996 ; Shields *et al.*, 2002).

TRAITEMENT

Le but premier du traitement est de tarir la source d'exsudation par la destruction des anomalies vasculaires responsables. La cryocoagulation transscclérale (fig. 23-32), la photocoagulation (lasers) ou la diathermie, pratiquées avant l'apparition d'un décollement exsudatif ou après drainage du liquide sous-rétinien, permettent le plus souvent d'occlure les télangiectasies et de stopper le processus exsudatif. Les impacts laser sont appliqués directement sur les vaisseaux pathologiques ou en grille dans les zones ischémiques repérées à l'angiographie peropératoire. Les télangiectasies diffuses et étendues à tous les quadrants sont de préférence traitées à raison de deux quadrants en deux séances espacées de quatre semaines. Le traitement doit être impérativement répété jusqu'à destruction complète et définitive des lésions. Les exsudats se résorbent progressivement au cours des semaines et des mois qui suivent le traitement et une récupération fonctionnelle est possible. Des contrôles tous les trois ou quatre mois sont nécessaires pour juger de la nécessité d'un traitement complémentaire. Si les exsudats ont massivement envahi la macula, leur résorption peut faire place à une fibrose : la vision centrale est alors irrémédiablement perdue (cf fig. 23-28). Une excision chirurgicale précoce de ces exsudats sous-maculaires ou de la fibrose pourrait, comme dans le diabète,

améliorer le pronostic (Peyman *et al.*, 2006). À long terme, de nouvelles télangiectasies en rétine saine peuvent se former ou d'anciennes se réactiver, d'où la nécessité d'un suivi régulier toute la vie, une fois par an (Shields *et al.*, 2001b ; Shienbaum et Tasman, 2006 ; Adam *et al.*, 2007). Shields *et al.* ont rapporté un taux de récurrences de 7 % au cours d'une période de dix ans d'observation après la fin du traitement (Shields *et al.*, 2001b).

Au stade du décollement de rétine exsudatif étendu, les chances de récupération anatomique existent mais impliquent le recours à la chirurgie rétinienne lourde (Schmidt-Erfurth et Lucke, 1995 ; Devényi, 1998 ; Shields *et al.*, 2001b ; Wang *et al.*, 2003b). Les résultats fonctionnels dans ces cas sont souvent décevants. Cette chirurgie vitréorétinienne consiste en un drainage du liquide sous-rétinien, un cerclage éventuel, une vitrectomie, une injection de gaz ou de fluide, une photocoagulation ou une cryopexie en cours d'intervention, complétée ultérieurement si nécessaire.

Au stade 4, l'abstention thérapeutique est probablement préférable dans la mesure où l'œil est calme et non douloureux. En revanche, en présence d'un glaucome néovasculaire, de réactions inflammatoires ou de phthisis bulbi (stade 5), l'énucléation est inévitable pour des raisons de confort (douleurs) ou d'esthétique (rougeur, énophtalme).

Des perspectives thérapeutiques nouvelles s'ouvrent avec le développement des substances anti-angiogéniques (anti-VEGF). Des injections intravitréennes de bevacizumab ou de ranibizumab, fragments d'anticorps monoclonaux humanisés liant spécifiquement le VEGF-A, ont déjà été utilisées avec succès dans des formes avancées avec décollement de rétine total, rubéose et glaucome néovasculaire secondaire à des occlusions vasculaires chez l'adulte (Mason *et al.*, 2006) et dans la maladie de Coats chez l'enfant (Balmer, 2007 ; Sun *et al.*, 2007) (fig. 23-33).

Selon deux séries de la littérature publiées en 1989 et 2001 (Pauleikhoff et Wessing, 1989 ; Shields *et al.*, 2001b) et englobant

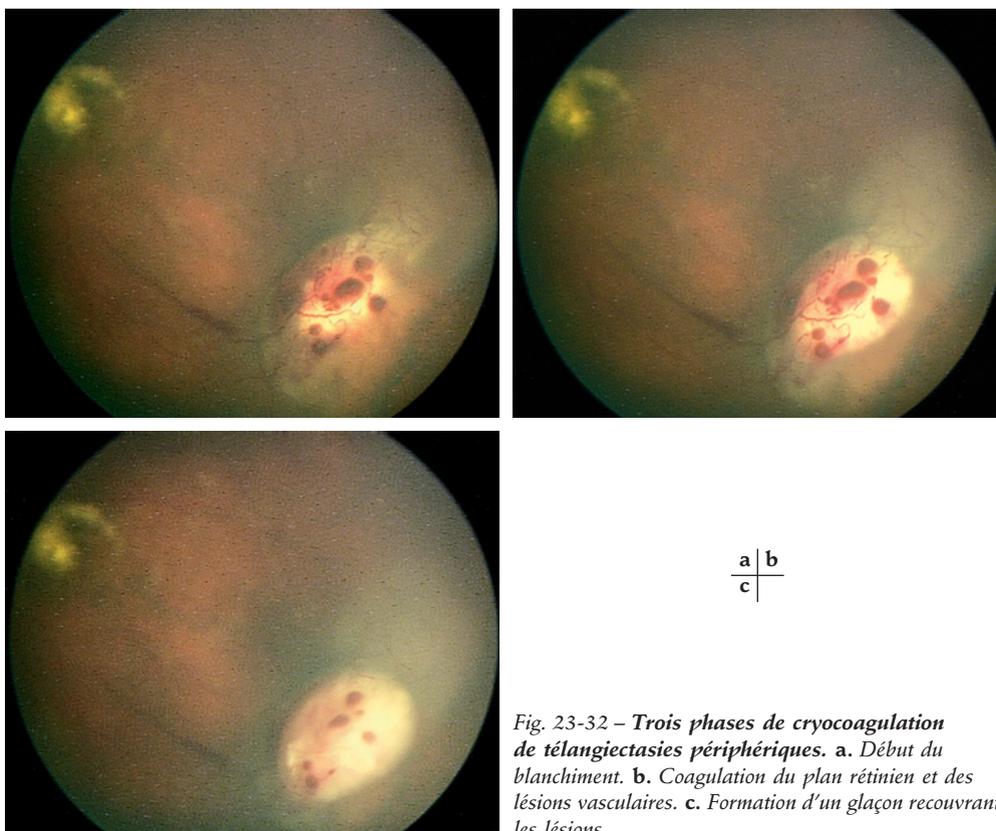


Fig. 23-32 – Trois phases de cryocoagulation de télangiectasies périphériques. a. Début du blanchiment. b. Coagulation du plan rétinien et des lésions vasculaires. c. Formation d'un glaçon recouvrant les lésions.

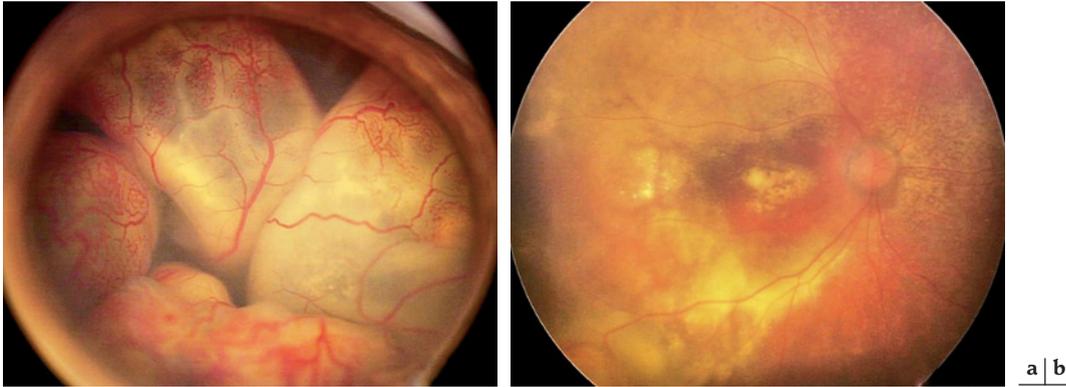


Fig. 23-33 – *Maladie de Coats avec décollement de rétine total et rubéose (stade 4) traités en première intention par injection intravitréenne de ranibizumab puis par cryo- et photocoagulation. a. Avant le traitement. b. État quatre mois après traitement ; réapplication totale de la rétine.*

respectivement quatre-vingt-dix et cent vingt-quatre yeux traités dans les règles, 61 % (Pauleikhoff et Wessing, 1989) et 76 % des yeux (Shields et al., 2001b) ont pu être stabilisés ou améliorés anatomiquement, tous stades confondus. Le taux d'énucléation était de 4,5 % (Pauleikhoff et Wessing, 1989) et 16 % (Shields et al., 2001b).

Si le pronostic vital de la maladie est comparable à celui de la population générale — il n'existe pas de lésions systémiques associées pouvant menacer la vie —, le pronostic fonctionnel est réservé et dépend surtout de la durée d'évolution et de l'âge du patient. Les décollements de rétine et les glaucomes néovasculaires surviennent plus fréquemment chez les enfants de moins de cinq ans, grevant d'autant le pronostic dans cette tranche d'âge (Shields et Shields, 2002).

CONCLUSION

Les télangiectasies rétiniennes constituent une entité clinique regroupant des manifestations différentes dans un même cadre nosologique dont le dénominateur commun est une altération de la paroi vasculaire primaire (congénitale) ou acquise.

On parle spécifiquement de maladie de Coats dans le cas de lésions vasculaires télangiectasiques primaires étendues, d'ordinaire unilatérales, associées à des exsudats importants et souvent à un décollement de rétine partiel ou total, survenant principalement chez le garçon dans sa première décennie ou chez le jeune adulte et pouvant conduire à la perte fonctionnelle totale, si le traitement est entrepris trop tardivement.

À RETENIR

- ✓ La maladie de Coats est une rétinopathie exsudative rare affectant le plus souvent les enfants de sexe masculin.
- ✓ Les signes d'appel sont une baisse visuelle, un strabisme ou une leucocorie.
- ✓ La forme précoce et limitée de la maladie de Coats correspond aux anévrysmes miliaires de Leber qui se situent en périphérie rétinienne.
- ✓ Les lésions caractéristiques de la maladie de Coats sont les télangiectasies rétiniennes, les dépôts exsudatifs et le décollement de la rétine qui peut être total.
- ✓ Les formes avancées peuvent se manifester par un glaucome néovasculaire, voire un phtisis bulbi. Une classification en cinq stades a été proposée.
- ✓ L'évolution est lentement progressive mais se fait vers l'aggravation. Le diagnostic différentiel doit être fait avec le rétinoblastome.
- ✓ Le traitement consiste en la photocoagulation, la cryocoagulation transclérale ou la diathermie des lésions et doit être répété jusqu'à leur destruction complète et définitive. La chirurgie vitréorétinienne s'impose en présence d'un décollement de rétine.

TÉLANGIECTASIES RÉTINIENNES IDIOPATHIQUES JUXTAFOVÉOLAIRES

H. Abouzeid, L. Zografos

Les télangiectasies rétiniennes, selon le terme introduit par Reese en 1956, représentent une anomalie vasculaire rétinienne caractérisée par une dilatation, une tortuosité et une altération de la paroi des capillaires de la zone maculaire ou de la périphérie rétinienne (Reese, 1956). En 1982, Gass et Oyakawa définissent les « télangiec-

tasies rétiniennes idiopathiques juxtafovéolaires » et les subdivisent en quatre groupes (Gass et Oyakawa, 1982) :

– Groupe 1 : touchant les hommes, avec atteinte unilatérale, télangiectasies limitées à la moitié temporale de la macula et exsudation lipidique intrarétinienne.

– Groupe 2 : touchant les hommes, avec atteinte bilatérale, télangiectasies symétriques limitées à la moitié temporale de l'aire fovéolaire et exsudation lipidique intrarétinienne minimale.

– Groupe 3 : touchant les deux sexes, avec une atteinte symétrique bilatérale de toute l'aire fovéolaire et exsudation lipidique intrarétinienne minimale.

– Groupe 4 : un cas décrit d'un homme avec télangiectasies symétriques bilatérales touchant tout l'arbre capillaire juxtafovéolaire associées à une pâleur du disque optique et une hyper-réactivité des réflexes ostéotendineux.

Bien que cette pathologie affecte le lit capillaire dans la majorité des cas, elle peut parfois concerner les artérioles et les veinules. Les télangiectasies juxtafovéolaires peuvent être soit congénitales et s'apparenter au large spectre de la maladie de Coats (cf. *supra*), soit acquises comme dans la majorité des cas et être ainsi observées à l'âge adulte. Les télangiectasies, qui peuvent être unilatérales ou bilatérales, s'accompagnent d'exsudation, d'hémorragies et de dépôts lipidiques engendrés par les vaisseaux incompetents et se manifestent par une baisse d'acuité visuelle, des métamorphopsies ou un scotome positif.

ÉTIOLOGIE

L'étiologie de cette anomalie vasculaire est encore indéterminée. Toutefois, les télangiectasies rétinienne idiopathiques juxtafovéolaires s'apparentent aux altérations vasculaires rencontrées dans la maladie de Coats (Coats, 1908), les anévrismes miliaires de Leber (Leber, 1912) et les télangiectasies périphériques pseudo-tumorales ; elles ont en commun avec la maladie de Coats et les anévrismes de Leber une prédominance masculine (Zografos, 1987). L'hypothèse de lésions vasculaires congénitales devenant symptomatiques au fil de l'âge est vraisemblable, bien que spéculative. L'étendue des lésions vasculaires qui couvre la presque totalité de la rétine dans la maladie de Coats explique la décompensation et le diagnostic précoces. Les anévrismes miliaires de Leber, localisés dans une partie de la périphérie rétinienne, sont découverts à un âge avancé ; leur décompensation peut être plus tardive. En revanche, l'âge moyen lors du diagnostic des télangiectasies rétinienne idiopathiques juxtafovéolaires, qui est de quarante-sept ans dans la série de Gass, est supérieur à celui des anévrismes miliaires de Leber (trente et un ans) et infirme cette hypothèse (Gass et Oyakawa, 1982). Des lésions vasculaires localisées en pleine fovéola devraient entraîner une symptomatologie précoce si elles étaient congénitales.

Le nombre limité des formes de transition est un autre aspect caractéristique de ces quatre entités cliniques. Les lésions vasculaires sont soit globales et étendues (maladie de Coats), soit localisées à la périphérie ou dans la zone paramaculaire temporale. Parmi les cas décrits, ceux qui présentent des télangiectasies dans plusieurs parties de la rétine sont rares.

La distribution des lésions sur la surface rétinienne dans les anévrismes miliaires, les télangiectasies juxtafovéolaires et les télangiectasies périphériques pseudo-tumorales, se fait de façon indépendante de la division de l'arbre vasculaire de la rétine. Cette particularité commune rapproche ces trois entités cliniques. Enfin, l'hypothèse d'une atteinte vasculaire comme *primum movens* des télangiectasies est remise en question par Gass (Gass et Blodi, 1993 ; Gass, 2000). En effet, dans les télangiectasies du groupe 2A (cf. *infra* « Classification »), on observe une perte de la vision centrale due à une atrophie des photorécepteurs en absence d'œdème maculaire cystoïde, ainsi qu'une hyperfluorescence à l'angiographie à la fluorescéine avant qu'une dilatation capillaire ne soit observée, ce qui suggère que l'anomalie primaire pourrait survenir dans les cellules neurales de la rétine ou les cellules de Müller.

Enfin, la description de télangiectasies du groupe 2A chez des jumeaux monozygotes de deux familles différentes évoque une possible composante génétique dans l'étiologie de cette affection (Menchini *et al.*, 2000 ; Siddiqui et Fekrat, 2005).

Association avec le diabète

L'hypothèse d'une association entre le diabète sucré et les télangiectasies idiopathiques juxtafovéolaires a pris forme à la suite d'une publication ayant trait aux caractéristiques histologiques de cette affection (Green *et al.*, 1980). Cette publication traite d'observations effectuées chez une femme de cinquante-huit ans. L'analyse histologique chez cette patiente, de manière surprenante, n'a pas révélé la présence de télangiectasies capillaires. En revanche, un épaississement de la paroi capillaire, attribué à une prolifération de la membrane basale, et un rétrécissement de la lumière capillaire ont été observés. Une importante dégénérescence des cellules endothéliales et des péricytes était manifeste, s'accompagnant de débris cellulaires accumulés dans la paroi capillaire. Ces altérations étaient présentes dans la zone parafovéolaire mais également à la périphérie rétinienne de manière toutefois moins marquée. Ainsi, les changements de la structure capillaire observés étaient similaires à ceux observés en cas de diabète ou d'intolérance au glucose. Néanmoins, la patiente en question n'avait pas d'anamnèse de diabète et une glycémie à jeun effectuée à deux reprises s'est révélée normale. La patiente n'a toutefois pas subi de tests d'intolérance au glucose et cette affection n'a pas pu être écartée.

Les renseignements fournis par l'examen histologique sont limités, car ceux-ci ont été pratiqués principalement sur des formes évoluées de la maladie. De plus, les globes ayant souffert généralement d'un glaucome secondaire, il est difficile de distinguer les altérations primaires des altérations secondaires de la paroi des capillaires.

En 1986, la thèse selon laquelle la cause des télangiectasies idiopathiques juxtafovéolaires serait une anomalie du métabolisme du glucose est encore une fois avancée (Chew *et al.*, 1986 ; Millay *et al.*, 1986). Dans une série de vingt-huit patients souffrant de télangiectasies idiopathiques juxtafovéolaires, 35 % avaient des tests d'intolérance au glucose perturbés (Millay *et al.*, 1986). Une autre publication décrit la même année cinq patients diabétiques avec rétinopathie diabétique non proliférante et télangiectasies parafovéolaires (Chew *et al.*, 1986). Bien que ces observations suggèrent une association entre le diabète sucré et la présence de télangiectasies idiopathiques juxtafovéolaires, des études de plus grande envergure sont nécessaires pour établir le lien exact éventuel entre ces deux maladies.

Une autre maladie systémique, la maladie cœliaque, pourrait également être associée aux télangiectasies idiopathiques juxtafovéolaires selon un cas décrit d'une femme de cinquante-trois ans, non diabétique, chez qui ces deux pathologies étaient présentes de manière concomitante (Lee *et al.*, 2004). Les auteurs de cet article émettent l'hypothèse qu'une dysfonction systémique de la perméabilité vasculaire pourrait être en cause, expliquant l'hypersensibilité au gluten et la décompensation de l'endothélium au niveau de la rétine.

CLASSIFICATION

Gass et Oyakawa ont élaboré en 1982 une première classification des télangiectasies rétinienne idiopathiques juxtafovéolaires fondées sur leurs observations cliniques et angiographiques (Gass et Oyakawa, 1982) ; mais, aujourd'hui, c'est la seconde classification, datant de 1993, qui fait foi (Gass et Blodi, 1993). Cette dernière se fonde sur une série de cent quarante patients et distingue trois groupes et six sous-groupes :

– Groupe 1 : télangiectasies congénitales unilatérales, touchant principalement les hommes, aisément visualisables et exsudation intrarétinienne, d'origine développementale (apparentée à la maladie de Coats).

- Groupe 1A : atteinte préférentielle de la partie temporale de la macula.
- Groupe 1B : zone de télangiectasies limitée à deux fuseaux horaires en regard de la zone avasculaire.
- Groupe 2 : télangiectasies bilatérales, occultes, exsudation intrarétinienne minimale.
 - Groupe 2A : forme acquise, avec dépôts cristallins rétinien superficiels ; le drainage des télangiectasies est assuré par des veinules présentant un trajet à angle droit dans les couches profondes de la rétine ; dans les cas avancés, on retrouve une hyperplasie en plaques de l'épithélium pigmentaire, une atrophie fovéolaire et le développement de néovascularisation sous-rétinienne. Les deux sexes sont touchés dans ce groupe qui représente la forme la plus fréquente.
 - Groupe 2B : forme familiale juvénile, sans dépôts cristalliniens rétinien superficiels ni veinules à angle droit ni hyperplasie en plaques de l'épithélium pigmentaire. Les hommes sont majoritaires dans ce groupe.
- Groupe 3 : télangiectasies acquises bilatérales, aisément visualisables, exsudation intrarétinienne minimale, occlusions capillaires étendues et maladie systémique associée.
 - Groupe 3A : les femmes sont majoritaires dans ce groupe.
 - Groupe 3B : présence d'une vasculopathie du système nerveux central. Les hommes sont majoritaires dans ce groupe.

PRÉSENTATION CLINIQUE

En pratique, les formes les plus fréquentes de télangiectasies rétiniennes idiopathiques juxtafovéolaires sont la forme unilatérale du groupe 1B, asymptomatique, qui se présente en majorité chez les hommes de plus de quarante ans, et la forme bilatérale du groupe 2A, retrouvée de manière égale chez les hommes et les femmes, en général entre l'âge de quarante et soixante ans. Alors que la forme unilatérale s'accompagne d'une atteinte maculaire qui peut menacer l'acuité visuelle (fig. 23-34 et 23-35), la forme bilatérale se manifeste par des hémorragies parafovéolaires, une hyperplasie de l'épithélium pigmentaire, la présence de veinules à angle droit et, occasionnellement, une néovascularisation sous-fovéolaire, quelques fois sans atteinte importante de l'acuité visuelle (fig. 23-36 et 23-37) mais généralement affectant sévèrement la vision.

La méthode d'investigation de choix est l'angiographie à la fluorescéine de la rétine qui permet de visualiser les zones d'exsudation à partir des télangiectasies et de poser le diagnostic.

L'introduction récente de la tomographie en cohérence optique (OCT) pourrait jouer un rôle grandissant dans la prise en charge des télangiectasies idiopathiques juxtafovéolaires. Cette méthode non invasive permet d'objectiver et de quantifier l'œdème maculaire, d'identifier des anomalies de l'épithélium pigmentaire et de la vascularisation intrarétinienne. L'une des observations les plus fréquentes à l'OCT est celle d'un kyste fovéal unique (Koizumi *et al.*, 2006 ; Paunescu *et al.*, 2006 ; Cohen *et al.*, 2007 ; Surguch *et al.*, 2007) : distinctement de l'œdème maculaire cystoïde et de ses multiples logettes, on observe plutôt à l'OCT une image de kyste solitaire confiné à la dépression fovéolaire.

Les hyperplasies en plaques de l'épithélium pigmentaire apparaissent à l'OCT comme des zones d'hyper-réflexivité engendrant une réduction de signal des structures sous-jacentes (Trabucchi *et al.*, 1999 ; Surguch *et al.*, 2007). Un amincissement de la fovéa peut également être observé dans des cas de télangiectasies idiopathiques juxtafovéolaires (Lee *et al.*, 2004 ; Surguch *et al.*, 2007) (fig. 23-36).

Récemment, l'utilisation de l'OCT a montré que l'épaississement de la rétine est variable dans cette pathologie et qu'il n'est pas toujours corrélé au degré d'exsudation observé à l'angiographie à la fluorescéine (Surguch *et al.*, 2007). De plus, ce fait est également observé par OCT à très haute résolution (Paunescu *et al.*, 2006). Cette dernière observation justifie dans certains cas la combinaison de l'angiographie à la fluorescéine et de l'OCT dans l'évaluation primaire et dans le suivi thérapeutique des télangiectasies idiopathiques juxtafovéolaires, de manière à établir de manière précise l'évolution d'un éventuel épaississement rétinien qui affecte de manière directe l'acuité visuelle. En outre, une autre observation intéressante faite à l'OCT est celle d'une atrophie de la rétine neurosensorielle dans les télangiectasies du groupe 2A (Koizumi *et al.*, 2006 ; Surguch *et al.*, 2007). Considérant le fait que le fonctionnement et la survie de la rétine neurosensorielle sont dépendants des cellules de Müller, on peut supposer que ces dernières jouent un rôle important dans la pathogénie de cette affection, davantage que les altérations vasculaires de la rétine seules, comme l'avait suggéré Gass (Gass et Blodi, 1993 ; Gass, 2000). L'apport de l'OCT à très haute résolution pourrait se révéler considérable à l'avenir, également dans la compréhension de la pathogenèse des télangiectasies idiopathiques juxtafovéolaires.

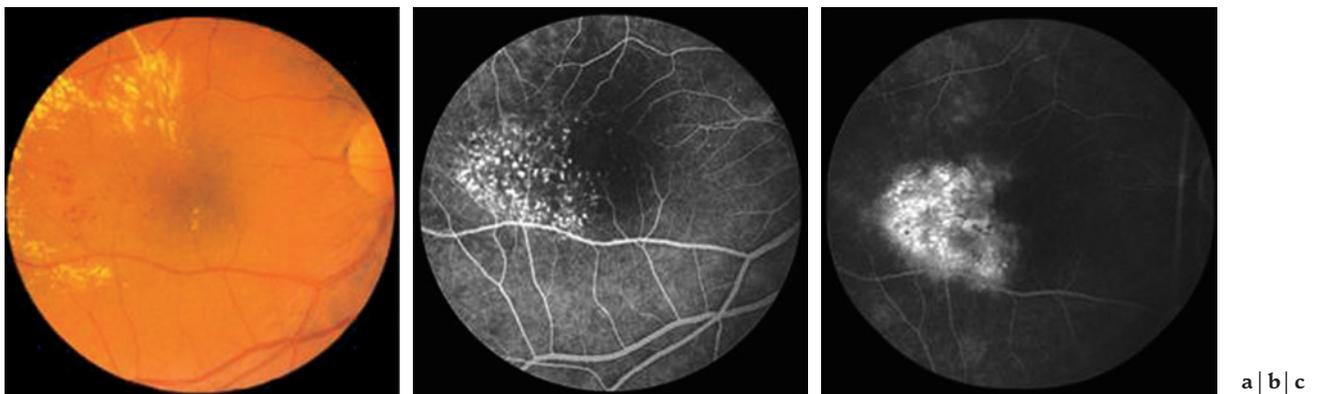


Fig. 23-34 – **Télangiectasies unilatérales du groupe 1A.** Homme de 41 ans, acuité visuelle de 0.5. **a.** Image photographique du fond d'œil avec télangiectasies clairement visibles et exsudation périlésionnelle. **b.** Angiographie à la fluorescéine, temps précoces. Les télangiectasies sont limitées à la partie temporale de la macula. **c.** Angiographie à la fluorescéine, temps tardifs. Exsudation intrarétinienne caractéristique du groupe 1A.

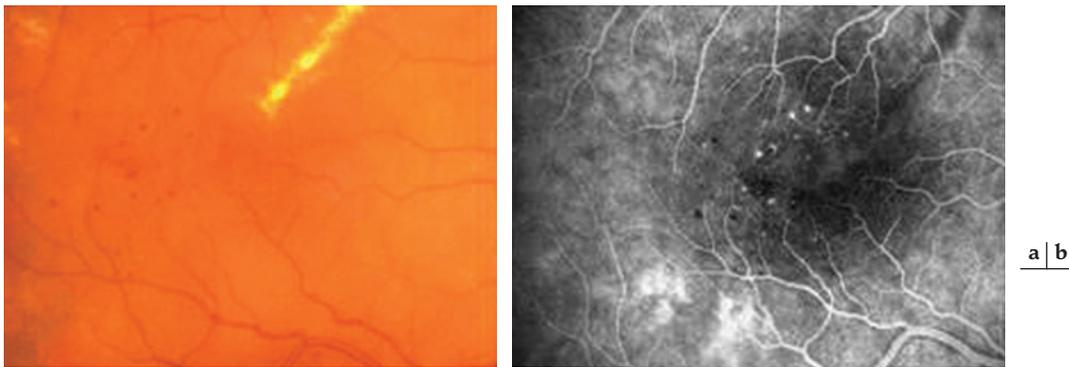


Fig. 23-35 – **Télangiectasies unilatérales du groupe 1B.** Homme de 52 ans, acuité visuelle de 0.6. **a.** Photographie couleur du fond de l'œil. Les télangiectasies sont aisément visualisables, confinées à une zone ne dépassant pas deux diamètres de disque, réparties aléatoirement dans la zone périfovolaire. **b.** Angiographie à la fluorescéine. Faible exsudation.

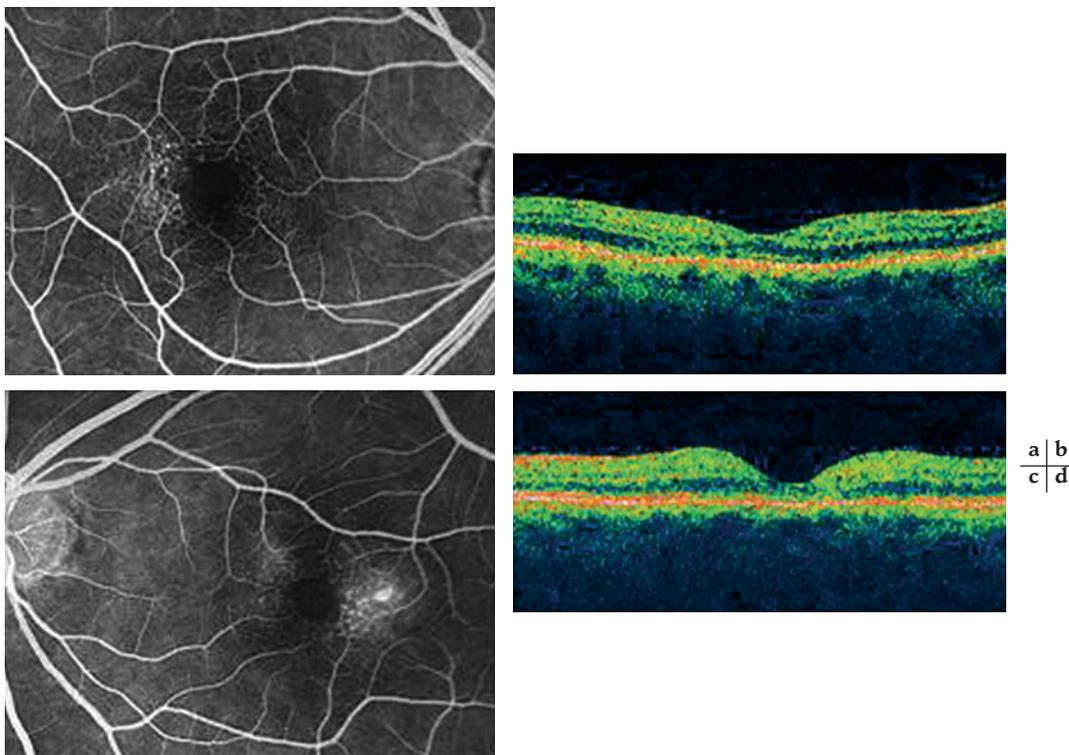


Fig. 23-36 – **Télangiectasies bilatérales du groupe 2A.** Femme de 44 ans, acuité visuelle de 0.6 à l'œil droit et de 0.5 à l'œil gauche. **a.** Angiographie à la fluorescéine de l'œil droit. On note la prééminence du réseau capillaire juxtafovolaire avec télangiectasies surtout en regard de veinules à angle droit. **b.** OCT de l'œil droit qui ne montre pas d'épaississement rétinien important, ce qui est inhérent au peu d'exsudation intrarétinienne typique du groupe 2A. **c.** Angiographie à la fluorescéine de l'œil gauche. Télangiectasies avec faible exsudation. **d.** OCT de l'œil gauche. Résidu d'un probable ancien kyste fovéal unique avec un amincissement fovéolaire notable.

DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL

Les télangiectasies rétinienne idiopathiques juxtafovolaire se distinguent des télangiectasies rétinienne secondaires localisées rencontrées dans les occlusions veineuses rétinienne ou la rétinopathie actinique. L'occlusion d'une branche veineuse rétinienne peut présenter différentes altérations capillaires, telles que télangiectasies, microanévrismes, dilatations sacculaires ou occlusions capillaires. On la distingue des télangiectasies rétinienne idiopathiques juxtafovolaire par le fait que la zone atteinte englobe tout le lit capillaire distal au croisement artérioveineux. La dilatation capillaire peut s'étendre légèrement dans la zone drainée par les veinules adjacentes consécutivement au développement d'une circulation veineuse collatérale.

La rétinopathie actinique peut également engendrer des télangiectasies secondaires ; toutefois, elle s'accompagne souvent également de zones ischémiques, d'exsudats cotonneux et, parfois, de néovascularisation rétinienne, ce qui la distingue des télangiectasies rétinienne idiopathiques juxtafovolaire. Une anamnèse de traitement par irradiation permet de lever d'éventuels doutes diagnostiques.

Enfin, la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) peut être à tort confondue avec les télangiectasies rétinienne idiopathiques juxtafovolaire. Dans ce cas précis, la qualité des images de l'angiographie à la fluorescéine joue un rôle prépondérant. En effet, il s'agit de faire la différence entre l'exsudation au niveau de la vascularisation rétinienne causée par les télangiectasies rétinienne idiopathiques, et l'exsudation rétinienne profonde ou au niveau de

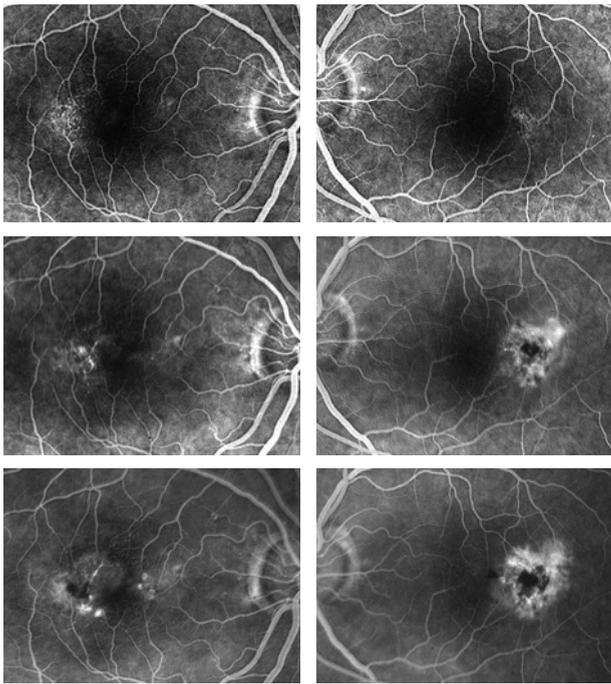


Fig. 23-37 – Téliangiectasies bilatérales du groupe 2A. Homme de 50 ans, acuité visuelle de 0.5 à l'œil droit et 1.0 à l'œil gauche. **a.** et **b.** Angiographie à la fluorescéine à la présentation. Téliangiectasies avec peu d'exsudation. **c.** et **d.** Angiographie à la fluorescéine onze ans plus tard. On observe le développement spontané d'une membrane néovasculaire juxtafovéolaire en regard des téliangiectasies, des deux côtés, avec une acuité abaissée à 0.1 à l'œil droit et maintenue à 1.0 à l'œil gauche. **e.** et **f.** Angiographie à la fluorescéine quatre ans plus tard, sans qu'aucun traitement n'ait été appliqué. L'acuité visuelle est encore abaissée à 0.05 à l'œil droit et 0.6 à l'œil gauche. Une injection intravitréenne de bevacizumab (Avastin) a été pratiquée des deux côtés avec une amélioration subjective de la vision.

| | |
|---|---|
| a | b |
| c | d |
| e | f |

l'épithélium pigmentaire secondaire à la néovascularisation choroïdienne. De plus, les lésions jaunâtres qui accompagnent parfois les téliangiectasies rétinienne idiopathiques peuvent être confondues avec les drusen et modifications de l'épithélium pigmentaire associées à la DMLA. Dans ces cas, l'absence de téliangiectasies et d'exsudation capillaire à l'angiographie à la fluorescéine permet de poser le diagnostic.

TRAITEMENT

Le traitement des téliangiectasies rétinienne idiopathiques juxtafovéolaires a suivi l'évolution des traitements à disposition pour les pathologies de la rétine. Ainsi, le laser argon a d'abord été utilisé (Chopdar, 1978) pour le traitement des téliangiectasies rétinienne idiopathiques juxtafovéolaires du groupe 1A, mais un nombre limité de patients a bénéficié d'une amélioration de l'acuité visuelle.

La grille maculaire par laser argon a été utilisée également pour des téliangiectasies idiopathiques juxtafovéolaires du groupe 2 sans qu'une amélioration ni une stabilisation de l'acuité visuelle n'aient pu être obtenues (Park et al., 1997), probablement en raison de la composante exsudative minimale de cette forme (Gass, 2000).

L'injection intravitréenne de stéroïdes a montré à court terme un effet plus marqué sur l'acuité visuelle, avec une amélioration

atteignant jusqu'à deux lignes (Alldredge et Garretson, 2003 ; Martinez, 2003).

La photothérapie dynamique a également été utilisée pour des cas présentant une néovascularisation choroïdienne compliquant des téliangiectasies rétinienne idiopathiques juxtafovéolaires (Potter et al., 2002 ; Snyers et al., 2004). Toutefois, il est difficile d'estimer l'efficacité de ce traitement dans la mesure où seuls quelques cas ont été traités de cette manière, avec des résultats montrant soit une légère amélioration de l'acuité visuelle (Potter et al., 2002 ; Hussain et al., 2005), soit une stabilisation (Snyers et al., 2004 ; Hussain et al., 2005), soit même une péjoration (Snyers et al., 2004 ; Hussain et al., 2005).

Smithen et al. ont rapporté un cas de néovascularisation choroïdienne compliquant des téliangiectasies rétinienne idiopathiques juxtafovéolaires bilatérales, traité par photothérapie dynamique combinée à une injection intravitréenne de stéroïdes, qui a permis un gain de deux lignes d'acuité visuelle à une année (Smithen et Spaide, 2004). Enfin, la photothérapie dynamique comme traitement des téliangiectasies rétinienne idiopathiques sans néovascularisation sous-rétinienne n'a pas montré d'efficacité ni sur l'évolution de l'œdème maculaire ni sur celle de l'acuité visuelle (De Lahitte et al., 2004).

L'injection intravitréenne d'un facteur antivasoprolifératif tel que le bevacizumab montre des résultats prometteurs. Lorsque le bevacizumab a été utilisé pour des cas de téliangiectasies rétinienne idiopathiques juxtafovéolaires du groupe 2 avec néovascularisation sous-rétinienne secondaire (Jorge et al., 2007 ; Ruys et al., 2007), une diminution de l'œdème maculaire a pu être obtenue, même après une seule injection, sans toutefois d'amélioration de l'acuité visuelle dans tous les cas ; le suivi était relativement limité dans les premiers cas rapportés (Jorge et al., 2007 ; Ruys et al., 2007). Dans une étude de sept cas de téliangiectasies rétinienne idiopathiques juxtafovéolaires de groupe 2 sans néovascularisation sous-rétinienne secondaire, trois patients ont eu une amélioration de l'acuité visuelle et quatre patients une stabilisation après deux injections intravitréennes de bevacizumab à un mois d'intervalle ; le suivi final était effectué à deux mois après le premier traitement, ce qui limite l'estimation à long terme de ce traitement (Charbel Issa et al., 2007). Une autre étude de trois yeux avec téliangiectasies rétinienne idiopathiques juxtafovéolaires de groupe 2 présente une amélioration de l'acuité visuelle et une diminution de l'œdème maculaire après injection unique, le suivi était toutefois limité à six mois dans ces cas (Maia Junior et al., 2007). Ces études de court terme permettent de supposer que le VEGF pourrait jouer un rôle dans la perméabilité vasculaire augmentée des téliangiectasies rétinienne idiopathiques juxtafovéolaires. Selon notre expérience, même en l'absence de récupération de l'acuité visuelle, les patients décrivent une amélioration subjective notable du confort visuel. Dans le but de confirmer ces résultats, des études prospectives sont nécessaires avec l'établissement d'un protocole d'injections intravitréennes à quatre semaines d'intervalle d'une durée minimale d'une année.

Enfin, la photothérapie dynamique au vert d'indocyanine a récemment été utilisée en association avec une injection intravitréenne de triamcinolone acétonide pour le traitement de neuf cas de téliangiectasies rétinienne idiopathiques juxtafovéolaires de groupe 2A sans néovascularisation choroïdienne (Arevalo et al., 2007). Après un suivi d'environ deux ans, les résultats ont montré une stabilisation de l'acuité visuelle pour cinq cas et une amélioration pour quatre cas, ce qui semble également satisfaisant pour une technique encore peu répandue.

- ✓ Les télangiectasies idiopathiques juxtafovéolaires sont des altérations des capillaires situés autour de la fovéa, dilatés, tortueux et anormalement perméables. On en distingue trois groupes.
- ✓ L'étiologie demeure indéterminée. Ils semblent être des anomalies vasculaires congénitales devenant symptomatiques au fil des années. Une association avec le diabète a été rapportée.
- ✓ Les formes les plus fréquentes sont la forme unilatérale du groupe 1B et la forme bilatérale du groupe 2A.
- ✓ La forme unilatérale s'accompagne d'une atteinte maculaire qui peut menacer l'acuité visuelle.
- ✓ La forme bilatérale se manifeste par des hémorragies parafovéolaires, une hyperplasie de l'épithélium pigmentaire, la présence de veinules à angle droit et, occasionnellement, par une néovascularisation sous-rétinienne ; toutefois, celle-ci n'entraîne pas d'atteinte importante au niveau de l'acuité visuelle.
- ✓ L'angiographie à la fluorescéine et l'OCT sont les outils d'investigation de choix dans l'évaluation primaire et dans le suivi thérapeutique des télangiectasies.
- ✓ Le diagnostic différentiel doit être fait avec les télangiectasies rétinienne secondaires rencontrées dans les thromboses veineuses rétinienne, la rétinopathie atinique et la DMLA.
- ✓ Il n'existe pas de traitement définitif des télangiectasies idiopathiques juxtafovéolaires. La photocoagulation au laser argon, la photothérapie dynamique seule ou combinée à l'injection intravitréenne de triamcinolone acétonide et les agents anti-VEGF, ont tous été utilisés.

BIBLIOGRAPHIE

- Adam R.S., Kertes P.J. et Lam W.C. (2007). Observations on the management of Coats' disease : less is more. *Br J Ophthalmol*, 91 : 303-306.
- Adamis A.P., Shima D.T., Tolentino M.J. et al. (1996). Inhibition of vascular endothelial growth factor prevents retinal ischemia-associated iris neovascularization in a nonhuman primate. *Arch Ophthalmol*, 114 : 66-71.
- Aiello L.P., Avery R.L., Arrigg P.G. et al. (1994). Vascular endothelial growth factor in ocular fluid of patients with diabetic retinopathy and other retinal disorders. *N Engl J Med*, 331 : 1480-1487.
- Algawi K., Goggin M. et O'Keefe M. (1994). Refractive outcome following diode laser versus cryotherapy for eyes with retinopathy of prematurity. *Br J Ophthalmol*, 78 : 612-614.
- Allredge C.D. et Garretson B.R. (2003). Intravitreal triamcinolone for the treatment of idiopathic juxtafoveal telangiectasis. *Retina*, 23 : 113-116.
- Amoaku W.M. et Archer D.B. (1990a). Cephalic radiation and retinal vasculopathy. *Eye*, 4 (Pt 1) : 195-203.
- Amoaku W.M. et Archer D.B. (1990b). Fluorescein angiographic features, natural course and treatment of radiation retinopathy. *Eye*, 4 (Pt 5) : 657-667.
- Amoaku W.M., Lafaut B., Sallet G. et al. (1995). Radiation choroidal vasculopathy : an indocyanine green angiography study. *Eye*, 9 (Pt 6) : 738-744.
- An International Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity (2005). The International Classification of Retinopathy of Prematurity revisited. *Arch Ophthalmol*, 123 : 991-999.
- Anzai K., Mori K. et Yoneya S. (2006). Clinicopathological correlation of a retinal angiomatous proliferation-like lesion in a case of radiation retinopathy. *Jpn J Ophthalmol*, 50 : 291-293.
- Archer D.B., Amoaku W.M. et Gardiner T.A. (1991). Radiation retinopathy-clinical, histopathological, ultrastructural and experimental correlations. *Eye*, 5 (Pt 2) : 239-251.
- Archer D.B. (1993). Doyle Lecture. Responses of retinal and choroidal vessels to ionising radiation. *Eye*, 7 (Pt 1) : 1-13.
- Arevalo J.F., Sanchez J.G., Garcia R.A. et al. (2007). Indocyanine-green-mediated photothrombosis (IMP) with intravitreal triamcinolone acetonide for macular edema secondary to group 2A idiopathic parafoveal telangiectasis without choroidal neovascularization : a pilot study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 245 : 1673-1680.
- Ashton N., Ward B. et Serpell G. (1953). Role of oxygen in the genesis of retrolental fibroplasia ; a preliminary report. *Br J Ophthalmol*, 37 : 513-520.
- Ashton N. et Henkind P. (1965). Experimental Occlusion of Retinal Arterioles : Using Graded Glass Ballotini. *Br J Ophthalmol*, 49 : 225-234.
- Ashton N. (1970). Retinal angiogenesis in the human embryo. *Br Med Bull*, 26 : 103-106.
- Atta H.R. et Watson N.J. (1992). Echographic diagnosis of advanced Coats' disease. *Eye*, 6 : 80-85.
- Axer-Siegel R., Kremer I., Ben-Sira I. et al. (1989). Radiation retinopathy treated with the krypton red laser. *Ann Ophthalmol*, 21 : 272-274, 276.
- Axer-Siegel R., Snir M., Cotlear D. et al. (2000). Diode laser treatment of posterior retinopathy of prematurity. *Br J Ophthalmol*, 84 : 1383-1386.
- Balasubramanian M., Capone A. Jr., Hartnett M.E. et al. (2006). The Photographic Screening for Retinopathy of Prematurity Study (Photo-ROP) : study design and baseline characteristics of enrolled patients. *Retina*, 26 : 54-10.
- Balmer A., Gaillard, M.-C., Munier, F. (2007). Potential role of intravitreal ranibizumab (Lucentis) in the management of stage 4 Coats disease : report of two cases. *IOVS*, abstract n° 5771.
- Balmer A., Zografos, L., Uffer, S., Munier, F. (2005). Maladie de Coats et télangiectasies primaires et secondaires. *Encyclopédie Médico-Chirurgicale*. Ophthalmologie. Elsevier SAS, Paris : 21-240-E-230.
- Banach M.J., Ferrone P.J. et Trese M.T. (2000). A comparison of dense versus less dense diode laser photocoagulation patterns for threshold retinopathy of prematurity. *Ophthalmology*, 107 : 324-327 ; discussion 328.
- Beby F., Roche O., Burillon C. et al. (2005). Coats' disease and bilateral cataract in a child with Turner syndrome : a case report. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 243 : 1291-1293.
- Beets-Tan R.G., Hendriks M.J., Ramos L.M. et al. (1994). Retinoblastoma : CT and MRI. *Neuroradiology*, 36 : 59-62.
- Bhushan M., Kumar S. et Griffiths C.E. (1997). Multiple glomus tumours, Coats' disease and basic fibroblast growth factor. *Br J Dermatol*, 137 : 454-456.
- Biswas J., Mukesh B.N., Narain S. et al. (1997). Profiling of human leukocyte antigens in Eales' disease. *Int Ophthalmol*, 21 : 277-281.
- Biswas J., Sharma T., Gopal L. et al. (2002). Eales disease - An update. *Surv Ophthalmol*, 47 : 197-214.
- Black G.C., Perveen R., Bonshek R. et al. (1999). Coats' disease of the retina (unilateral retinal telangiectasis) caused by somatic mutation in the NDP gene : a role for norrin in retinal angiogenesis. *Hum Mol Genet*, 8 : 2031-2035.
- Blanco C.L., Baillargeon J.G., Morrison R.L. et al. (2006). Hyperglycemia in extremely low birth weight infants in a predominantly Hispanic population and related morbidities. *J Perinatol*, 26 : 737-741.
- Blumenfeld L.C., Siatkowski R.M., Johnson R.A. et al. (1998). Retinopathy of prematurity in multiple-gestation pregnancies. *Am J Ophthalmol*, 125 : 197-203.
- Bonnet M. (1980). Le syndrome de Coats. *J Fr Ophthalmol*, 3 : 57-66.
- Boozalis G.T., Schachat A.P. et Green W.R. (1987). Subretinal neovascularization from the retina in radiation retinopathy. *Retina*, 7 : 156-161.
- Borruat F.X., Schatz N.J., Glaser J.S. et al. (1996). Radiation optic neuropathy : report of cases, role of hyperbaric oxygen therapy, and literature review. *Neuro-ophthalmology*, 16 : 255-256.
- Borruat F.X., Schatz N.J. et Glaser J.S. (1996). [Post-actinic retrobulbar optic neuropathy]. *Klin Monatsbl Augenheilkd*, 208 : 381-384.
- Boyle E.M., Freer Y., Khan-Orakzai Z. et al. (2006). Sucrose and non-nutritive sucking for the relief of pain in screening for retinopathy of prematurity : a randomised controlled trial. *Arch Dis Child Fetal Neonatal*, 91 : F166-168.
- Brenner D., Elliston C., Hall E. et al. (2001). Estimated risks of radiation-induced fatal cancer from pediatric CT. *AJR Am J Roentgenol*, 176 : 289-296.
- Brown D.R., Milley J.R., Ripepi U.J. et al. (1987). Retinopathy of prematurity. Risk factors in a five-year cohort of critically ill premature neonates. *Am J Dis Child*, 141 : 154-160.
- Brown G.C., Shields J.A., Sanborn G. et al. (1982). Radiation retinopathy. *Ophthalmology*, 89 : 1494-1501.
- Burch J.V., Leveille A.S. et Morse P.H. (1980). Ichthyosis hystrix (epidermal nevus syndrome) and Coats' disease. *Am J Ophthalmol*, 89 : 25-30.
- Cahill M., O'Keefe M., Acheson R. et al. (2001). Classification of the spectrum of Coats' disease as subtypes of idiopathic retinal telangiectasis with exudation. *Acta Ophthalmol Scand*, 79 : 596-602.
- Cameron J.D., Yanoff M. et Frayer W.C. (1974). Coats' disease and Turner's syndrome. *Am J Ophthalmol*, 78 : 852-854.
- Campbell K. (1951). Intensive oxygen therapy as a possible cause of retrolental fibroplasia ; a clinical approach. *Med J Aust*, 2 : 48-50.
- Campolattaro B.N. et Lueder G.T. (1995). Cataract in infants treated with argon laser photocoagulation for threshold retinopathy of prematurity. *Am J Ophthalmol*, 120 : 264-266.

- Capone A. Jr., Diaz-Rohena R., Sternberg P. Jr. *et al.* (1993). Diode-laser photocoagulation for zone 1 threshold retinopathy of prematurity. *Am J Ophthalmol*, 116 : 444-450.
- Capone A. Jr. et Trese M.T. (2001). Lens-sparing vitreous surgery for tractional stage 4A retinopathy of prematurity retinal detachments. *Ophthalmology*, 108 : 2068-2070.
- Carbajal R., Lencle R., Gajdos V. *et al.* (2002). Crossover trial of analgesic efficacy of glucose and pacifier in very preterm neonates during subcutaneous injections. *Pediatrics*, 110 (2): 389-393.
- Carvounis P.E. et Katz B. (2003). Gamma knife radiosurgery in neuro-ophthalmology. *Curr Opin Ophthalmol*, 14 : 317-324.
- Chacko D.C. (1981). Considerations in the diagnosis of radiation injury. *JAMA*, 245 : 1255-1258.
- Chan R.C. et Shukovsky L.J. (1976). Effects of irradiation on the eye. *Radiology*, 120 : 673-675.
- Chang M.M., McLean I.W. et Merritt J.C. (1984). Coats' disease : a study of 62 histologically confirmed cases. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*, 21 : 163-168.
- Char D.H., Lonn L.I. et Margolis L.W. (1977). Complications of cobalt plaque therapy of choroidal melanomas. *Am J Ophthalmol*, 84 : 536-541.
- Char D.H. (2000). Coats' syndrome : long term follow up. *Br J Ophthalmol*, 84 : 37-39.
- Charbel Issa P., Holz F.G. et Scholl H.P. (2007). Findings in fluorescein angiography and optical coherence tomography after intravitreal bevacizumab in type 2 idiopathic macular telangiectasia. *Ophthalmology*, 114 : 1736-1742.
- Chaudhuri P.R., Austin D.J. et Rosenthal A.R. (1981). Treatment of radiation retinopathy. *Br J Ophthalmol*, 65 : 623-625.
- Chew E.Y., Murphy R.P., Newsome D.A. *et al.* (1986). Parafoveal telangiectasis and diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol*, 104 : 71-75.
- Chopdar A. (1978). Retinal telangiectasis in adults : fluorescein angiographic findings and treatment by argon laser. *Br J Ophthalmol*, 62 : 243-250.
- Chow L.C., Wright K.W. et Sola A. (2003). Can changes in clinical practice decrease the incidence of severe retinopathy of prematurity in very low birth weight infants ? *Pediatrics*, 111 : 339-345.
- Coats D.K., Paysse E.A. et Steinkuller P.G. (2000). Threshold retinopathy of prematurity in neonates less than 25 weeks' estimated gestational age. *J Aapos*, 4 : 183-185.
- Coats G. (1908). Forms of retinal diseases with massive exudation. *Roy Lond Ophthalmol Hosp Rep*, 17 : 440-525.
- Cogan D.G. (1950). Lesions of the eye from radiant energy. *J Am Med Assoc*, 142 : 145-151.
- Cohen S.M., Cohen M.L., El-Jabali F. *et al.* (2007). Optical coherence tomography findings in nonproliferative group 2a idiopathic juxtafoveal retinal telangiectasis. *Retina*, 27 : 59-66.
- Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity (1984). An international classification of retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol*, 106 : 471-479.
- Connolly B.P., McNamara J.A., Sharma S. *et al.* (1998). A comparison of laser photocoagulation with trans-scleral cryotherapy in the treatment of threshold retinopathy of prematurity. *Ophthalmology*, 105 : 1628-1631.
- Connolly B.P., Ng E.Y., McNamara J.A. *et al.* (2002). A comparison of laser photocoagulation with cryotherapy for threshold retinopathy of prematurity at 10 years : part 2. Refractive outcome. *Ophthalmology*, 109 : 936-941.
- Coucke P.A., Schmid C., Balmer A. *et al.* (1993). Hypofractionation in retinoblastoma : an increased risk of retinopathy. *Radiother Oncol*, 28 : 157-161.
- Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group (1988). Multicenter trial of cryotherapy for retinopathy of prematurity. Preliminary results. *Arch Ophthalmol*, 106 : 471-479.
- Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group (1990). Multicenter trial of cryotherapy for retinopathy of prematurity. Three-month outcome. *Arch Ophthalmol*, 108 : 195-204.
- Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group (1994). The natural ocular outcome of premature birth and retinopathy. Status at 1 year. *Arch Ophthalmol*, 112 : 903-912.
- Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group (2001a). Effect of retinal ablative therapy for threshold retinopathy of prematurity : results of Goldmann perimetry at the age of 10 years. *Arch Ophthalmol*, 119 : 1120-1125.
- Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group (2001b). Contrast sensitivity at age 10 years in children who had threshold retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol*, 119 : 1129-1133.
- Csak K., Szabo V., Szabo A. *et al.* (2006). Pathogenesis and genetic basis for retinopathy of prematurity. *Front Biosci*, 11 : 908-920.
- Cunningham S., Fleck B.W., Elton R.A. *et al.* (1995). Transcutaneous oxygen levels in retinopathy of prematurity. *Lancet*, 346 : 1464-1465.
- Cusick M., Charles M.K., Agron E. *et al.* (2006). Anatomical and visual results of vitreoretinal surgery for stage 5 retinopathy of prematurity. *Retina*, 26 : 729-735.
- Darlow B.A., Horwood L.J. et Clemett R.S. (1992). Retinopathy of prematurity : risk factors in a prospective population-based study. *Paediatr Perinat Epidemiol*, 6 : 62-80.
- De Lahitte G.D., Cohen S.Y. et Gaudric A. (2004). Lack of apparent short-term benefit of photodynamic therapy in bilateral, acquired, parafoveal telangiectasis without subretinal neovascularization. *Am J Ophthalmol*, 138 : 892-894.
- De Potter P., Shields J.A. et Shields C.L. (1995). Tumors and pseudotumors of the retina. In : De Potter P., Shields J.A., Shields C.L. (éd.). *MRI of the Eye and Orbit*. Lippincott, Philadelphia : 93-116.
- De Potter P.D., Shields C.L., Shields J.A. *et al.* (1996). The role of magnetic resonance imaging in children with intraocular tumors and simulating lesions. *Ophthalmology*, 103 : 1774-1783.
- Desai U.R., Blinder K.J. et Dennehy P.J. (1996). Vitrectomy and juvenile epiretinal membrane. *Ophthalmic Surg Lasers*, 27 : 137-139.
- Deutsch T.A., Rabb M.F. et Jampol L.M. (1982). Spontaneous regression of retinal lesions in Coats' disease. *Can J Ophthalmol*, 17 : 169-172.
- Devenyi R.G. (1998). The use of perfluorocarbon liquid in the surgical repair of a bullous retinal detachment secondary to Coats' disease. *Can J Ophthalmol*, 33 : 385-386.
- Dhermy P. et Coscas G. (1978). Rétinopathie par radiations et occlusion veineuse rétinienne (aspect histologique). *Bull Soc Ophthalmol Fr*, 78 : 571-574.
- Dobson V., Quinn G.E., Summers C.G. *et al.* (2006). Visual acuity at 10 years in Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity (CRYO-ROP) study eyes : effect of retinal residua of retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol*, 124 : 199-202.
- Donahue M.L., Phelps D.L., Watkins R.H. *et al.* (1996). Retinal vascular endothelial growth factor (VEGF) mRNA expression is altered in relation to neovascularization in oxygen induced retinopathy. *Curr Eye Res*, 15 : 175-184.
- Droste P.J. et Trese M.T. (1995). Measurement of low vision in advanced cicatricial retinopathy of prematurity. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*, 32 : 188-190.
- Durkin S.R., Roos D., Higgs B. *et al.* (2007). Ophthalmic and adnexal complications of radiotherapy. *Acta Ophthalmol Scand*, 85 : 240-250.
- Early Treatment For Retinopathy of Prematurity cooperative group. (2003). Revised indications for the treatment of retinopathy of prematurity : results of the early treatment for retinopathy of prematurity randomized trial. *Arch Ophthalmol*, 121 : 1684-1694.
- Edward D.P., Mafee M.F., Garcia-Valenzuela E. *et al.* (1998). Coats' disease and persistent hyperplastic primary vitreous. Role of MR imaging and CT. *Radiol Clin North Am*, 36 : 1119-1131, x.
- Egbert P.R., Fajardo L.F., Donaldson S.S. *et al.* (1980). Posterior ocular abnormalities after irradiation for retinoblastoma : a histopathological study. *Br J Ophthalmol*, 64 : 660-665.
- Elmassri A. (1986). Radiation chorioretinopathy. *Br J Ophthalmol*, 70 : 326-329.
- Elsas T., Thorud E., Jetne V. *et al.* (1988). Retinopathy after low dose irradiation for an intracranial tumor of the frontal lobe. A case report. *Acta Ophthalmol (Copenh)*, 66 : 65-68.
- Er H. (2004). Features associated with surgical outcome in patients with stages 4 and 5 retinopathy of prematurity. *Retina*, 24 : 658.
- Ertl T., Gyarmati J., Gaal V. *et al.* (2006). Relationship between hyperglycemia and retinopathy of prematurity in very low birth weight infants. *Biol Neonate*, 89 : 56-59.
- Fellows R.R., McGregor M.L., Bremer D.L. *et al.* (1995). Retinopathy of prematurity in discordant twins. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*, 32 : 86-88.
- Ferrone P.J., Banach M.J. et Trese M.T. (2001). Cataract and phthisis bulbi after laser photocoagulation for threshold retinopathy of prematurity. *Am J Ophthalmol*, 132 : 948-949.
- Fielder A.R. et Levene M.I. (1992). Screening for retinopathy of prematurity. *Arch Dis Child*, 67 : 860-867.
- Fielder A.R., Shaw D.E., Robinson J. *et al.* (1992). Natural history of retinopathy of prematurity : a prospective study. *Eye*, 6 (Pt 3) : 233-242.
- Fierson J.M., Flynn J., Wood W. *et al.* (2006). Statement on screening of preterm infants for retinopathy of prematurity. *Pediatrics*, 117 : 572-576.
- Finger P.T. et Kurli M. (2005). Laser photocoagulation for radiation retinopathy after ophthalmic plaque radiation therapy. *Br J Ophthalmol*, 89 : 730-738.
- Finger P.T. et Chin K. (2007). Anti-vascular endothelial growth factor bevacizumab (Avastin) for radiation retinopathy. *Arch Ophthalmol*, 125 : 751-756.
- Fishman M.L., Bean S.C. et Cogan D.G. (1976). Optic atrophy following prophylactic chemotherapy and cranial radiation for acute lymphocytic leukemia. *Am J Ophthalmol*, 82 : 571-576.
- Fleming T.N., Runge P.E. et Charles S.T. (1992). Diode laser photocoagulation for prethreshold, posterior retinopathy of prematurity. *Am J Ophthalmol*, 114 : 589-592.
- Flynn J.T. (1983). Acute proliferative retrolental fibroplasia : multivariate risk analysis. *Trans Am Ophthalmol Soc*, 81 : 549-591.
- Flynn J.T. (1987). Retinopathy of prematurity. *Pediatr Clin North Am*, 34 : 1487-1516.
- Flynn J.T., Bancalari E., Snyder E.S. *et al.* (1992). A cohort study of transcutaneous oxygen tension and the incidence and severity of retinopathy of prematurity. *N Engl J Med*, 326 : 1050-1054.
- Flynn J.T. et Chan-Ling T. (2006). Retinopathy of prematurity : two distinct mechanisms that underlie zone 1 and zone 2 disease. *Am J Ophthalmol*, 142 : 46-59.
- Folk J.C., Genovese F.N. et Biglan A.W. (1981). Coats' disease in a patient with Cornelia de Lange syndrome. *Am J Ophthalmol*, 91 : 607-610.
- Fuchino Y., Hayashi H., Kono T. *et al.* (1995). Long-term follow up of visual acuity in eyes with stage 5 retinopathy of prematurity after closed vitrectomy. *Am J Ophthalmol*, 120 : 308-316.
- Gall N., Leiba H., Handzel R.R. *et al.* (2007). Severe radiation retinopathy and optic neuropathy after brachytherapy for choroidal melanoma, treated by hyperbaric oxygen. *Eye*, 21 : 1010-1012.
- Garg R., Agthe A.G., Donohue P.K. *et al.* (2003). Hyperglycemia and retinopathy of prematurity in very low birth weight infants. *J Perinatol*, 23 : 186-194.
- Gass J.D. et Oyakawa R.T. (1982). Idiopathic juxtafoveal retinal telangiectasis. *Arch Ophthalmol*, 100 : 769-780.

- Gass J.D. et Blodi B.A. (1993). Idiopathic juxtafoveal retinal telangiectasis. Update of classification and follow-up study. *Ophthalmology*, 100 : 1536-1546.
- Gass J.D. (2000). Histopathologic study of presumed parafoveal telangiectasis. *Retina*, 20 : 226-227.
- Gass J.D.M. (1987). *Retrospective Atlas of Macular Diseases: Diagnosis and Treatment*. 3rd ed. CV Mosby, St-Louis.
- Gastaud P. (2001). La maladie de Coats. *J Fr Ophtalmol*, 24 : 976-983.
- Genkova P., Toncheva D., Tzoneva M. et al. (1986). Deletion of 13q12.1 in a child with Coats disease. *Acta Paediatr Hung*, 27 : 141-143.
- Gilbert C., Rahi J., Eckstein M. et al. (1997). Retinopathy of prematurity in middle-income countries. *Lancet*, 350 : 12-14.
- Gilbert C.C. et Foster A. (2001). Childhood blindness in the context of VISION 2020 – The right to sight. *Bull World Health Organ*, 79 : 227-232.
- Gilbert C., Fielder A., Gordillo L.L. et al. (2005). Characteristics of infants with severe retinopathy of prematurity in countries with low, moderate, and high levels of development: implications for screening programs. *Pediatrics*, 115 : e518-525.
- Giudice L.C., de Zegher F., Gargosky S.E. et al. (1995). Insulin-like growth factors and their binding proteins in the term and preterm human fetus and neonate with normal and extremes of intrauterine growth. *J Clin Endocrinol Metab*, 80 : 1548-1555.
- Gomez Morales A. (1965). Coats' disease. Natural history and results of treatment. *Am J Ophthalmol*, 60 : 855-865.
- Gonzales C.R., Boshra J. et Schwartz S.D. (2006). 25-Gauge pars plicata vitrectomy for stage 4 and 5 retinopathy of prematurity. *Retina*, 26 : S42-46.
- Grabska J., Walden P., Lerer T. et al. (2005). Can oral sucrose reduce the pain and distress associated with screening for retinopathy of prematurity? *J Perinatol*, 25 : 33-35.
- Gragoudas E.S., Li W., Lane A.M. et al. (1999). Risk factors for radiation maculopathy and papillopathy after intraocular irradiation. *Ophthalmology*, 106 : 1571-1577.
- Green W.R., Quigley H.A., De la Cruz Z. et al. (1980). Parafoveal retinal telangiectasis. Light and electron microscopy studies. *Trans Ophthalmol Soc U K*, 100 : 162-170.
- Gunduz K., Shields C.L., Shields J.A. et al. (1999). Radiation retinopathy following plaque radiotherapy for posterior uveal melanoma. *Arch Ophthalmol*, 117 : 609-614.
- Gupta A., Dhawahir-Scala F., Smith A. et al. (2007). Radiation retinopathy: case report and review. *BMC Ophthalmol*, 7 : 6.
- Gurwin E.B., Fitzsimons R.B., Sehmi K.S. et al. (1985). Retinal telangiectasis in facioscapulohumeral muscular dystrophy with deafness. *Arch Ophthalmol*, 103 : 1695-1700.
- Guy J. et Schatz N.J. (1986). Hyperbaric oxygen in the treatment of radiation-induced optic neuropathy. *Ophthalmology*, 93 : 1083-1088.
- Guyer D.R., Mukai S., Egan K.M. et al. (1992). Radiation maculopathy after proton beam irradiation for choroidal melanoma. *Ophthalmology*, 99 : 1278-1285.
- Haik B.G. (1991). Advanced Coats' disease. *Trans Am Ophthalmol Soc*, 89 : 371-476.
- Harris J.R. et Levene M.B. (1976). Visual complications following irradiation for pituitary adenomas and craniopharyngiomas. *Radiology*, 120 : 167-171.
- Hartnett M.E., Gilbert M.M., Hirose T. et al. (1993). Glaucoma as a cause of poor vision in severe retinopathy of prematurity. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 231 : 433-438.
- Hartnett M.E. (2003). Features associated with surgical outcome in patients with stages 4 and 5 retinopathy of prematurity. *Retina*, 23 : 322-329.
- Hartnett M.E., Maguluri S., Thompson H.W. et al. (2004). Comparison of retinal outcomes after scleral buckle or lens-sparing vitrectomy for stage 4 retinopathy of prematurity. *Retina*, 24 : 753-757.
- Hayreh S.S. (1970). Post-radiation retinopathy. A fluorescence fundus angiographic study. *Br J Ophthalmol*, 54 : 705-714.
- Hellstrom A., Perruzzi C., Ju M. et al. (2001). Low IGF-I suppresses VEGF-survival signaling in retinal endothelial cells: direct correlation with clinical retinopathy of prematurity. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 98 : 5804-5808.
- Hellstrom A., Engstrom E., Hard A.L. et al. (2003). Postnatal serum insulin-like growth factor I deficiency is associated with retinopathy of prematurity and other complications of premature birth. *Pediatrics*, 112 : 1016-1020.
- Hinz B.J., De Juan E. Jr. et Repka M.X. (1998). Scleral buckling surgery for active stage 4A retinopathy of prematurity. *Ophthalmology*, 105 : 1827-1830.
- Hirose T., Katsumi O., Mehta M.C. et al. (1993). Vision in stage 5 retinopathy of prematurity after retinal reattachment by open-sky vitrectomy. *Arch Ophthalmol*, 111 : 345-349.
- Holmstrom G., Van Wijngaarden P., Coster D.J. et al. (2007). Genetic susceptibility to retinopathy of prematurity: the evidence from clinical and experimental animal studies. *Br J Ophthalmol*, 91 : 1704-1708.
- Hon C.C. et Ko T.C. (2004). Coats disease and VATER association in a 5-year-old boy. *Arch Ophthalmol*, 122 : 1232-1233.
- Hopewell J.W. (1998). Radiation injury to the central nervous system. *Med Pediatr Oncol*, Suppl 1 : 1-9.
- Howard G.M. (1966). Ocular effects of radiation and photocoagulation. A study of 100 globes with retinoblastoma, some of which were treated prior to enucleation. *Arch Ophthalmol*, 76 : 7-10.
- Hsu J., Forbes B. et Maguire A.M. (2006). Total exudative retinal detachment in Coats disease: biochemical analysis of the subretinal exudate. *Retina*, 26 : 831-833.
- Hubbard G.B. 3rd, Cherwick D.H. et Burian G. (2004). Lens-sparing vitrectomy for stage 4 retinopathy of prematurity. *Ophthalmology*, 111 : 2274-2277.
- Hunter D.G. et Repka M.X. (1993). Diode laser photocoagulation for threshold retinopathy of prematurity. A randomized study. *Ophthalmology*, 100 : 238-244.
- Hussain N., Clive J. et Bhandari V. (1999). Current incidence of retinopathy of prematurity, 1989-1997. *Pediatrics*, 104 : e26.
- Hussain N., Das T., Sumasri K. et al. (2005). Bilateral sequential photodynamic therapy for sub-retinal neovascularization with type 2A parafoveal telangiectasis. *Am J Ophthalmol*, 140 : 333-335.
- Hykin P.G., Shields C.L., Shields J.A. et al. (1998). The efficacy of focal laser therapy in radiation-induced macular edema. *Ophthalmology*, 105 : 1425-1429.
- Jacobson L., Fernell E., Broberger U. et al. (1998). Children with blindness due to retinopathy of prematurity: a population-based study. Perinatal data, neurological and ophthalmological outcome. *Dev Med Child Neurol*, 40 : 155-159.
- Jakobiec F.A., Coleman D.J., Chattock A. et al. (1979). Ultrasonically guided needle biopsy and cytologic diagnosis of solid intraocular tumors. *Ophthalmology*, 86 : 1662-1681.
- Johnson L., Quinn G.E., Abbasi S. et al. (1989). Effect of sustained pharmacologic vitamin E levels on incidence and severity of retinopathy of prematurity: a controlled clinical trial. *J Pediatr*, 114 : 827-838.
- Johnson L., Quinn G.E., Abbasi S. et al. (1995). Severe retinopathy of prematurity in infants with birth weights less than 1250 grams: incidence and outcome of treatment with pharmacologic serum levels of vitamin E in addition to cryotherapy from 1985 to 1991. *J Pediatr*, 127 : 632-639.
- Jorge R., Costa R.A., Calucci D. et al. (2007). Intravitreal bevacizumab (Avastin) associated with the regression of subretinal neovascularization in idiopathic juxtafoveal retinal telangiectasis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 245 : 1045-1048.
- Joshi M.M., Ciaccia S., Trese M.T. et al. (2006). Posterior hyaloid contracture in pediatric vitreoretinopathies. *Retina*, 26 : S38-41.
- Judisch G.F. et Apple D.J. (1980). Orbital cellulitis in an infant secondary to Coats' disease. *Arch Ophthalmol*, 98 : 2004-2006.
- Kaiser P.K., Gragoudas E.S. (1999). *Radiation retinopathy*. W.B. Saunders, Philadelphia.
- Kaiser R.S. et Trese M.T. (2001). Iris atrophy, cataracts, and hypotony following peripheral ablation for threshold retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol*, 119 : 615-617.
- Karcioglu Z.A., Gordon R.A. et Karcioglu G.L. (1985). Tumor seeding in ocular fine needle aspiration biopsy. *Ophthalmology*, 92 : 1763-1767.
- Katz X., Kyckenthal A. et Dorta P. (2000). Zone I retinopathy of prematurity. *J Aapos*, 4 : 373-376.
- Keith C.G. et Kitchen W.H. (1984). Retinopathy of prematurity in extremely low birthweight infants. *Med J Aust*, 141 : 225-227.
- Khan J.A., Ide C.H. et Strickland M.P. (1988). Coats'-type retinitis pigmentosa. *Surv Ophthalmol*, 32 : 317-332.
- Kim J.H., Brown S.L., Kolozsvary A. et al. (2004). Modification of radiation injury by ramipril, inhibitor of angiotensin-converting enzyme, on optic neuropathy in the rat. *Radiat Res*, 161 : 137-142.
- Kim K.J., Li B., Winer J. et al. (1993). Inhibition of vascular endothelial growth factor-induced angiogenesis suppresses tumour growth in vivo. *Nature*, 362 : 841-844.
- Kim R.Y. et Kearney J.J. (1997). Coats-type retinitis pigmentosa in a 4-year-old child. *Am J Ophthalmol*, 124 : 846-848.
- Kinyoun J.L., Chittum M.E. et Wells C.G. (1988). Photocoagulation treatment of radiation retinopathy. *Am J Ophthalmol*, 105 : 470-478.
- Kinyoun J.L., Zamber R.W., Lawrence B.S. et al. (1995). Photocoagulation treatment for clinically significant radiation macular oedema. *Br J Ophthalmol*, 79 : 144-149.
- Kinyoun J.L., Lawrence B.S. et Barlow W.E. (1996). Proliferative radiation retinopathy. *Arch Ophthalmol*, 114 : 1097-1100.
- Kivlin J.D., Biglan A.W., Gordon R.A. et al. (1996). Early retinal vessel development and iris vessel dilatation as factors in retinopathy of prematurity. Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity (CRYO-ROP) Cooperative Group. *Arch Ophthalmol*, 114 : 150-154.
- Kline L.B., Kim J.Y. et Ceballos R. R. (1985). Radiation optic neuropathy. *Ophthalmology*, 92 : 1118-1126.
- Knight-Nanan D.M. et O'Keefe M. (1996). Refractive outcome in eyes with retinopathy of prematurity treated with cryotherapy or diode laser: 3 year follow up. *Br J Ophthalmol*, 80 : 998-1001.
- Kocak N., Saatci A.O., Arikan G.G. et al. (2006). Combination of photodynamic therapy, intravitreal triamcinolone injection, and standard laser photocoagulation in radiation retinopathy: a case report. *Ann Ophthalmol (Skokie)*, 38 : 243-247.
- Koizumi H., Iida T. et Maruko I. (2006). Morphologic features of group 2A idiopathic juxtafoveal retinal telangiectasis in three-dimensional optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol*, 142 : 340-343.
- Kondra L., Cangemi F.E. et Pitta C.G. (1983). Alport's syndrome and retinal telangiectasia. *Ann Ophthalmol*, 15 : 550-551.
- Kremer I., Cohen S., Izhak R.B. et al. (1985). An unusual case of congenital unilateral Coats's disease associated with morning glory optic disc anomaly. *Br J Ophthalmol*, 69 : 32-37.
- Krummel T.M., Michna B.A., Thomas B.L. et al. (1988). Transforming growth factor beta (TGF-beta) induces fibrosis in a fetal wound model. *J Pediatr Surg*, 23 : 647-652.

- Kumar B. et Palimar P. (2000). Accelerated radiation retinopathy in diabetes and pregnancy. *Eye*, 14 (Pt 1) : 107-108.
- Kychenthal A., Dorta P. et Katz X. (2006). Zone I retinopathy of prematurity : clinical characteristics and treatment outcomes. *Retina*, 26 : S11-15.
- Lakhanpal R.R., Sun R.L., Albini T.A. et al. (2005). Anatomic success rate after 3-port lens-sparing vitrectomy in stage 4A or 4B retinopathy of prematurity. *Ophthalmology*, 112 : 1569-1573.
- Lakhanpal R.R., Sun R.L., Albini T.A. et al. (2006a). Visual outcomes after 3-port lens-sparing vitrectomy in stage 4 retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol*, 124 : 675-679.
- Lakhanpal R.R., Sun R.L., Albini T.A. et al. (2006b). Anatomical success rate after primary three-port lens-sparing vitrectomy in stage 5 retinopathy of prematurity. *Retina*, 26 : 724-728.
- Langford K., Nicolaidis K. et Miell J.P. (1998). Maternal and fetal insulin-like growth factors and their binding proteins in the second and third trimesters of human pregnancy. *Hum Reprod*, 13 : 1389-1393.
- Laqua H. et Wessing A. (1983). Peripheral retinal telangiectasis in adults simulating a vascular tumor or melanoma. *Ophthalmology*, 90 : 1284-1291.
- Leber T. (1912). Ueber eine durch Vorkommen multipler Miliaraneurysmen charakterisierte Form von Retinaldegeneration. *Albrecht von Graefes Arch Klin Ophthalmol*, 81 : 1-14.
- Leber T.H. (1916). Die Retinitis exsudativa (Coats), Retinitis und chorioretinitis serofibrinosa degenerans. In : *Graefe-Saemisch-Hess Handbuch der Gesamten Augenheilkunde*. Verlag von Wilhelm Engelmann, Leipzig, vol. 7 : 1267-1319.
- Lee H.C., Liu M. et Ho A.C. (2004). Idiopathic juxtafoveal telangiectasis in association with celiac sprue. *Arch Ophthalmol*, 122 : 411-413.
- Lessell S. (2004). Friendly fire : neurogenic visual loss from radiation therapy. *J Neuroophthalmol*, 24 : 243-250.
- Levin L.A., Gragoudas E.S. et Lessell S. (2000). Endothelial cell loss in irradiated optic nerves. *Ophthalmology*, 107 : 370-374.
- Levy R.L. et Miller N.R. (2006). Hyperbaric oxygen therapy for radiation-induced optic neuropathy. *Ann Acad Med Singapore*, 35 : 151-157.
- Lineham J.D., Smith R.M., Dahlenburg G.W. et al. (1986). Circulating insulin-like growth factor I levels in newborn premature and full-term infants followed longitudinally. *Early Hum Dev*, 13 : 37-46.
- Liu Y. et Wen F. (2007). Radiation retinopathy associated with central retinal vein occlusion. *Yan Ke Xue Bao*, 23 : 126-128.
- Lofqvist C., Andersson E., Sigurdsson J. et al. (2006). Longitudinal postnatal weight and insulin-like growth factor I measurements in the prediction of retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol*, 124 : 1711-1718.
- Lofqvist C., Chen J., Connor K.M. et al. (2007). IGFBP3 suppresses retinopathy through suppression of oxygen-induced vessel loss and promotion of vascular regrowth. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 104 : 10589-10594.
- Lopez P.F., Sternberg P. Jr., Dabbs C.K. et al. (1991). Bone marrow transplant retinopathy. *Am J Ophthalmol*, 112 : 635-646.
- Lucey J.F. et Dangman B. (1984). A reexamination of the role of oxygen in retrolental fibroplasia. *Pediatrics*, 73 : 82-96.
- Lueder G.T. (2006). Clinical ocular abnormalities in infants with trisomy 13. *Am J Ophthalmol*, 141 : 1057-1060.
- Luhmann U.F., Lin J., Acar N. et al. (2005). Role of the Norrie disease pseudoglioma gene in sprouting angiogenesis during development of the retinal vasculature. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 46 : 3372-3382.
- Luna J.D., Caribaux L.J., Reviglio V.E. et al. (2003). Lens-sparing surgery for retinopathy of prematurity. *Ophthalmology*, 110 : 1669.
- Lutty G.A., McLeod D.S., Merges C.C. et al. (1996). Localization of vascular endothelial growth factor in human retina and choroid. *Arch Ophthalmol*, 114 : 971-977.
- Machemer R. (1996). Epiretinal membrane formation can occur in adult Coats' disease. *Retina*, 16 : 168-169.
- Madhavan H.N., Therese K.L., Gunisha P. et al. (2000). Polymerase chain reaction for detection of *Mycobacterium tuberculosis* in epiretinal membrane in Eales' disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 41 : 822-825.
- Madhavan H.N., Therese K.L. et Doraiswamy K. (2002). Further investigations on the association of *Mycobacterium tuberculosis* with Eales' disease. *Indian J Ophthalmol*, 50 : 35-39.
- Mafee M.F., Goldberg M.F., Cohen S.B. et al. (1989). Magnetic resonance imaging versus computed tomography of leukocoric eyes and use of in vitro proton magnetic resonance spectroscopy of retinoblastoma. *Ophthalmology*, 96 : 965-975 ; discussion 975-966.
- Maia Junior O.O., Bonanomi M.T., Takahashi W.Y. et al. (2007). Intravitreal bevacizumab for foveal detachment in idiopathic perifoveal telangiectasia. *Am J Ophthalmol*, 144 : 296-299.
- Mandava N.Y., Yannuzzi L.A. (1999). Coats' disease. In : Guyer D.R., Yannuzzi L.A., Chang S., Shields J.A., Green W.R. (éd.). *Retina-Vitreous-Macula*. WB Saunders, Philadelphia : 390-397.
- Mandriota S.J., Menoud P.A. et Pepper M.S. (1996). Transforming growth factor beta 1 down-regulates vascular endothelial growth factor receptor 2/flk-1 expression in vascular endothelial cells. *J Biol Chem*, 271 : 11500-11505.
- Manschot W.A. et Bruijn W.C.d. (1967). Coats's disease : definition and pathogenesis. *Br J Ophthalmol*, 51 : 145-157.
- Martinez J.A. (2003). Intravitreal triamcinolone acetonide for bilateral acquired parafoveal telangiectasis. *Arch Ophthalmol*, 121 : 1658-1659.
- Maruoka K., Yamamoto M., Fujita H. et al. (2005). A case of Coats' disease in a low-birth-weight infant. *Ophthalmologica*, 219 : 401-403.
- Mason J.O. 3rd, Albert M.A. Jr., Mays A. et al. (2006). Regression of neovascular iris vessels by intravitreal injection of bevacizumab. *Retina*, 26 : 839-841.
- Mauget-Faysse M., Chiquet C., Milea D. et al. (1999). Long term results of radiotherapy for subfoveal choroidal neovascularisation in age related macular degeneration. *Br J Ophthalmol*, 83 : 923-928.
- Mauget-Faysse M., Vuillaume M., Quaranta M. et al. (2003). Idiopathic and radiation-induced ocular telangiectasia : the involvement of the ATM gene. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 44 : 3257-3262.
- McColm J.R. et Fleck B.W. (2001). Retinopathy of prematurity : causation. *Semin Neonatol*, 6 : 453-460.
- McNamara J.A., Tasman W., Brown G.C. et al. (1991). Laser photocoagulation for stage 3 retinopathy of prematurity. *Ophthalmology*, 98 : 576-580.
- Menchini U., Virgili G., Bandello F. et al. (2000). Bilateral juxtafoveal telangiectasis in monozygotic twins. *Am J Ophthalmol*, 129 : 401-403.
- Mewis L.T.R., Salmons P.C. (1982). Radiation retinopathy after "safe" levels of irradiation. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, suppl ARVO : -222.
- Midena E., Segato T., Valenti M. et al. (1996). The effect of external eye irradiation on choroidal circulation. *Ophthalmology*, 103 : 1651-1660.
- Millay R.H., Klein M.L., Handelman I.L. et al. (1986). Abnormal glucose metabolism and parafoveal telangiectasia. *Am J Ophthalmol*, 102 : 363-370.
- Miller D.M., Benz M.S., Murray T.G. et al. (2004). Intraretinal calcification and osseous metaplasia in Coats disease. *Arch Ophthalmol*, 122 : 1710-1712.
- Miller N.R. (2004). Radiation-induced optic neuropathy : still no treatment. *Clin Experiment Ophthalmol*, 32 : 233-235.
- Mitchell A., Stevens B., Mungan N. et al. (2004). Analgesic effects of oral sucrose and pacifier during eye examinations for retinopathy of prematurity. *Pain Manag Nurs*, 5(4) : 160-163.
- Morgan W.E. 3rd et Crawford J.B. (1968). Retinitis pigmentosa and Coats' disease. *Arch Ophthalmol*, 79 : 146-149.
- Morizane H. (1976). [Initial sign and clinical course of the most severe form of acute proliferative retrolental fibroplasia (type II)]. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi*, 80 : 54-61.
- Moshfeghi A.A., Awner S., Salam G.A. et al. (2004). Excellent visual outcome and reversal of dragging after lens sparing vitrectomy for progressive tractional stage 4a retinopathy of prematurity retinal detachment. *Retina*, 24 : 615-616.
- Multicenter Trial of Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity* (2001). Ophthalmological outcomes at 10 years. *Arch Ophthalmol*, 119 : 1110-1118.
- Nagata M. (1968). [Therapeutic possibility in retrolental fibroplasia in the premature infant with light coagulation]. *Ganka*, 10 : 719-727.
- Newell S.W., Hall B.D., Anderson C.W. et al. (1994). Hallermann-Streif syndrome with Coats disease. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*, 31 : 123-125.
- Ng E.Y., Connolly B.P., McNamara J.A. et al. (2002). A comparison of laser photocoagulation with cryotherapy for threshold retinopathy of prematurity at 10 years : part 1. Visual function and structural outcome. *Ophthalmology*, 109 : 928-934 ; discussion 935.
- Ng Y.K., Fielder A.R., Shaw D.E. et al. (1988). Epidemiology of retinopathy of prematurity. *Lancet*, 2 : 1235-1238.
- Ng Y.K., Fielder A.R., Levene M.I. et al. (1989). Are severe acute retinopathy of prematurity and severe periventricular leucomalacia both ischaemic insults ? *Br J Ophthalmol*, 73 : 111-114.
- Noble K.G. et Carr R.E. (1984). Retinal telangiectasia. *Ophthalmology*, 91 : 999-1001.
- Noble K.G. (1994). Central retinal artery occlusion : the presenting sign in radiation retinopathy. *Arch Ophthalmol*, 112 : 1409-1410.
- O'Hara B.J., Ehya H., Shields J.A. et al. (1993). Fine needle aspiration biopsy in pediatric ophthalmic tumors and pseudotumors. *Acta Cytol*, 37 : 125-130.
- Onofrey C.B., Feuer W.J. et Flynn J.T. (2001). The outcome of retinopathy of prematurity : screening for retinopathy of prematurity using an outcome predictive program. *Ophthalmology*, 108 : 27-34.
- Palmer E.A. (1990). Results of US randomized clinical trial of cryotherapy for ROP (CRYO-ROP). *Doc Ophthalmol*, 74 : 245-251.
- Palmer E.A., Flynn J.T., Hardy R.J. et al. (1991). Incidence and early course of retinopathy of prematurity. The Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. *Ophthalmology*, 98 : 1628-1640.
- Palmer E.A., Hardy R.J., Dobson V. et al. (2005). 15-year outcomes following threshold retinopathy of prematurity : final results from the multicenter trial of cryotherapy for retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol*, 123 : 311-318.
- Palmer E.A. (2006). Costenbader Lecture. The factor of time in retinopathy of prematurity. *J Aapos*, 10 : 500-506.
- Park D.W., Schatz H., McDonald H.R. et al. (1997). Grid laser photocoagulation for macular edema in bilateral juxtafoveal telangiectasis. *Ophthalmology*, 104 : 1838-1846.
- Parsons J.T., Bova F.J., Fitzgerald C.R. et al. (1994a). Radiation optic neuropathy after megavoltage external-beam irradiation : analysis of time-dose factors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 30 : 755-763.
- Parsons J.T., Bova F.J., Fitzgerald C.R. et al. (1994b). Radiation retinopathy after external-beam irradiation : analysis of time-dose factors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 30 : 765-773.
- Parsons J.T., Bova F.J., Mendenhall W.M. et al. (1996). Response of the normal eye to high dose radiotherapy. *Oncology (Williston Park)*, 10 : 837-847 ; discussion 847-838, 851-832.
- Patz A., Hoek L.E. et De La Cruz E. E. (1952). Studies on the effect of high oxygen administration in retrolental fibroplasia. I. Nursery observations. *Am J Ophthalmol*, 35 : 1248-1253.

- Patz A. (1954). Oxygen studies in retrolental fibroplasia. IV. Clinical and experimental observations. *Am J Ophthalmol*, 38 : 291-308.
- Pauleikhoff D. et Wessing A. (1989). [Langzeitergebnisse der Therapie bei Morbus Coats disease]. *Fortschr Ophthalmol*, 86 : 451-455.
- Paunescu L.A., Ko T.H., Duker J.S. et al. (2006). Idiopathic juxtafoveal retinal telangiectasis : new findings by ultrahigh-resolution optical coherence tomography. *Ophthalmology*, 113 : 48-57.
- Pe'er J. (1988). Calcifications in Coats' disease. *Am J Ophthalmol*, 106 : 742-743.
- Pearce I.A., Pennie F.C., Gannon L.M. et al. (1998). Three year visual outcome for treated stage 3 retinopathy of prematurity : cryotherapy versus laser. *Br J Ophthalmol*, 82 : 1254-1259.
- Pennefather P.M., Tin W., Clarke M.P. et al. (1996). Retinopathy of prematurity in a controlled trial of prophylactic surfactant treatment. *Br J Ophthalmol*, 80 : 420-424.
- Perrers-Taylor M., Brinkley D., Reynolds T. (1965). Choroido-retinal damage as a complication of radiotherapy. *Acta Radiol Ther Phys Biol*, 3 : 431-440.
- Peyman G.A., Dellacrocce J.T. et Ebrahim S.A. (2006). Removal of submacular exudates in a patient with Coats disease : a case report. *Retina*, 26 : 836-839.
- Phelps D.L., Rosenbaum A.L., Isenberg S.J. et al. (1987). Tocopherol efficacy and safety for preventing retinopathy of prematurity : a randomized, controlled, double-masked trial. *Pediatrics*, 79 : 489-500.
- Pierce E.A., Avery R.L., Foley E.D. et al. (1995). Vascular endothelial growth factor/vascular permeability factor expression in a mouse model of retinal neovascularization. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 92 : 905-909.
- Pierce E.A., Foley E.D. et Smith L.E. (1996). Regulation of vascular endothelial growth factor by oxygen in a model of retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol*, 114 : 1219-1228.
- Plate K.H., Breier G., Weich H.A. et al. (1992). Vascular endothelial growth factor is a potential tumour angiogenesis factor in human gliomas in vivo. *Nature*, 359 : 845-848.
- Potter M.J., Szabo S.M., Chan E.Y. et al. (2002). Photodynamic therapy of a subretinal neovascular membrane in type 2A idiopathic juxtafoveal retinal telangiectasis. *Am J Ophthalmol*, 133 : 149-151.
- Prenville A. et Schulenburg W.E. (1988). Clinical factors associated with retinopathy of prematurity. *Arch Dis Child*, 63 : 522-527.
- Prentner J.L., Capone A. Jr. et Trese M.T. (2004). Visual outcomes after lens-sparing vitrectomy for stage 4A retinopathy of prematurity. *Ophthalmology*, 111 : 2271-2273.
- Pruett R.C. (1983). Retinitis pigmentosa : clinical observations and correlations. *Trans Am Ophthalmol Soc*, 81 : 693-735.
- Quinn A.G. et Clemett R.S. (1993). Retinopathy after low-dose retinal irradiation. *Aust NZ J Ophthalmol*, 21 : 193-197.
- Quiroz-Mercado H., Ustariz-Gonzalez O., Martinez-Castellanos M.A. et al. (2007). Our experience after 1765 intravitreal injections of bevacizumab : the importance of being part of a developing story. *Semin Ophthalmol*, 22 : 109-125.
- Recsan Z., Vamos R.R. et Salacz G. G. (2003). Laser treatment of zone I prethreshold and stage 3 threshold retinopathy of prematurity. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*, 40 : 204-207.
- Reese A.B. (1956). Telangiectasis of the retina and Coats disease. *Am J Ophthalmol*, 42 : 1-8.
- Repka M.X., Palmer E.A. et Tung B. (2000). Involution of retinopathy of prematurity. Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. *Arch Ophthalmol*, 118 : 645-649.
- Reynolds J.D., Hardy R.J., Kennedy K.A. et al. (1998). Lack of efficacy of light reduction in preventing retinopathy of prematurity. Light Reduction in Retinopathy of Prematurity (LIGHT-ROP) Cooperative Group. *N Engl J Med*, 338 : 1572-1576.
- Robertson D.M. (1997). Fine-needle biopsy and retinoblastoma. *Ophthalmology*, 104 : 567-568.
- Roden D., Bosley T.M., Fowble B. et al. (1990). Delayed radiation injury to the retrobulbar optic nerves and chiasm. Clinical syndrome and treatment with hyperbaric oxygen and corticosteroids. *Ophthalmology*, 97 : 346-351.
- Ross H.S., Rosenberg S. et Friedman A.H. (1973). Delayed radiation necrosis of the optic nerve. *Am J Ophthalmol*, 76 : 683-686.
- Ruys J., De Laey J.J., Vanderhaeghen Y. et al. (2007). Intravitreal bevacizumab (Avastin) for the treatment of bilateral acquired juxtafoveal retinal telangiectasis associated with choroidal neovascular membrane. *Eye*, 21 : 1226-1229.
- Sancho M.A., Julia V., Albert A. et al. (1997). Effect of the environment on fetal skin wound healing. *J Pediatr Surg*, 32 : 663-666.
- Sangtam T., Vinekar A., Maheshwar B. et al. (2007). Intravitreal bevacizumab (Avastin) for post-laser photocoagulation anterior segment ischemia in aggressive posterior retinopathy of prematurity. *Indian J Ophthalmol*, 55 : 317.
- Saunders R.A., Donahue M.L., Christmann L.M. et al. (1997). Racial variation in retinopathy of prematurity. The Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. *Arch Ophthalmol*, 115 : 604-608.
- Saxena S., Rajasingh J., Biswas S. et al. (1999). Cellular immune response to retinal S-antigen and interphotoreceptor retinoid-binding protein fragments in Eales' disease patients. *Pathobiology*, 67 : 39-44.
- Saxena S. et Kumar D. (2004). A new staging system for idiopathic retinal periphlebitis. *Eur J Ophthalmol*, 14 : 236-239.
- Saxena S. et Kumar D. (2007). New classification system-based visual outcome in Eales' disease. *Indian J Ophthalmol*, 55 : 267-269.
- Schaffer D.B., Palmer E.A., Plotsky D.F. et al. (1993). Prognostic factors in the natural course of retinopathy of prematurity. The Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. *Ophthalmology*, 100 : 230-237.
- Schmidt-Erfurth U. et Lucke K. (1995). Vitreoretinal surgery in advanced Coats' disease. *Ger J Ophthalmol*, 4 : 32-36.
- Schulenburg W.E., Prendiville A. et Ohri R. R. (1987). Natural history of retinopathy of prematurity. *Br J Ophthalmol*, 71 : 837-843.
- Schuman J.S., Lieberman K.V., Friedman A.H. et al. (1985). Senior-Loken syndrome (familial renal-retinal dystrophy) and Coats' disease. *Am J Ophthalmol*, 100 : 822-827.
- Sears J.E. et Sonnie C. C. (2007). Anatomic success of lens-sparing vitrectomy with and without scleral buckle for stage 4 retinopathy of prematurity. *Am J Ophthalmol*, 143 : 810-813.
- Section on Ophthalmology American Academy of Pediatrics, American Academy of Ophthalmology et American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus (2006). Screening examination of premature infants for retinopathy of prematurity. *Pediatrics*, 117 : 572-576.
- Sefau S.O., Dorey M.W., Brownstein S. et al. (2003). Radiation-induced chorioretinal degeneration : a clinicopathological report of three cases. *Can J Ophthalmol*, 38 : 57-62.
- Seiberth V., Linderkamp O. et Vardarli I. (1997). Transscleral vs transpupillary diode laser photocoagulation for the treatment of threshold retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol*, 115 : 1270-1275.
- Senft S.H., Hidayat A.A. et Cavender J.C. (1994). Atypical presentation of Coats disease. *Retina*, 14 : 36-38.
- Shah P.K., Narendran V., Tawansy K.A. et al. (2007). Intravitreal bevacizumab (Avastin) for post laser anterior segment ischemia in aggressive posterior retinopathy of prematurity. *Indian J Ophthalmol*, 55 : 75-76.
- Shalev B., Farr A.K. et Repka M.X. (2001). Randomized comparison of diode laser photocoagulation versus cryotherapy for threshold retinopathy of prematurity : seven-year outcome. *Am J Ophthalmol*, 132 : 76-80.
- Shields C.L., Mashayekhi A., Luo C.K. et al. (2004). Optical coherence tomography in children : analysis of 44 eyes with intraocular tumors and simulating conditions. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*, 41 : 338-344.
- Shields C.L., Demirci H., Dai V. et al. (2005). Intravitreal triamcinolone acetate for radiation maculopathy after plaque radiotherapy for choroidal melanoma. *Retina*, 25 : 868-874.
- Shields C.L., Uysal Y., Benevides R. et al. (2006). Retinoblastoma in an eye with features of Coats' disease. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*, 43 : 313-315.
- Shields J.A., Shields C.L., Ehya H. et al. (1993). Fine-needle aspiration biopsy of suspected intraocular tumors. The 1992 Urwick Lecture. *Ophthalmology*, 100 : 1677-1684.
- Shields J.A., Eagle R.C. Jr., Fammartino J. et al. (1995). Coats' disease as a cause of anterior chamber cholesterolosis. *Arch Ophthalmol*, 113 : 975-977.
- Shields J.A. et Shields C.L. (2001). Differentiation of Coats' disease and retinoblastoma. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*, 38 : 262-266.
- Shields J.A., Shields C.L., Honavar S.G. et al. (2001a). Clinical variations and complications of Coats disease in 150 cases : the 2000 Sanford Gifford Memorial Lecture. *Am J Ophthalmol*, 131 : 561-571.
- Shields J.A., Shields C.L., Honavar S.G. et al. (2001b). Classification and management of Coats disease : the 2000 Proctor Lecture. *Am J Ophthalmol*, 131 : 572-583.
- Shields J.A. et Shields C.L. (2002). Review : Coats Disease : The 2001 Luesther T. Mertz Lecture. *Retina*, 22 : 80-91.
- Shienbaum G. et Tasman W.S. (2006). Coats disease : a lifetime disease. *Retina*, 26 : 422-424.
- Shih S.C., Ju M., Liu N. et al. (2003). Selective stimulation of VEGFR-1 prevents oxygen-induced retinal vascular degeneration in retinopathy of prematurity. *J Clin Invest*, 112 : 50-57.
- Siddiqui N. et Fekrat S. S. (2005). Group 2A idiopathic juxtafoveal retinal telangiectasis in monozygotic twins. *Am J Ophthalmol*, 139 : 568-570.
- Simons B.D., Wilson M.C., Hertle R.W. et al. (1998). Bilateral hyphemas and cataracts after diode laser retinal photocoagulation for retinopathy of prematurity. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*, 35 : 185-187.
- Skuta G.L., France T.D., Stevens T.S. et al. (1987). Apparent Coats' disease and pericentric inversion of chromosome 3. *Am J Ophthalmol*, 104 : 84-86.
- Smith L.E., Wesolowski E., McLellan A. et al. (1994). Oxygen-induced retinopathy in the mouse. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 35 : 101-111.
- Smith L.E. (2005). IGF-1 and retinopathy of prematurity in the preterm infant. *Biol Neonate*, 88 : 237-244.
- Smithen L.M. et Spaide R.F. (2004). Photodynamic therapy and intravitreal triamcinolone for a subretinal neovascularization in bilateral idiopathic juxtafoveal telangiectasis. *Am J Ophthalmol*, 138 : 884-885.
- Smithen L.M., Brown G.C., Brucker A.J. et al. (2005). Coats' disease diagnosed in adulthood. *Ophthalmology*, 112 : 1072-1078.
- Snyers B., Verougstraete C., Postelmans L. et al. (2004). Photodynamic therapy of subfoveal neovascular membrane in type 2A idiopathic juxtafoveal retinal telangiectasis. *Am J Ophthalmol*, 137 : 812-819.
- Soejima N., Takagi I. et Takashima Y. (1976). Clinical studies on retinopathy of prematurity, severe and rapidly progressive type. *Folia Ophthalmol Jpn*, 27 : 155-161.
- Solano J.M., Bakri S.J. et Pulido J.S. (2007). Regression of radiation-induced macular edema after systemic bevacizumab. *Can J Ophthalmol*, 42 : 748-749.
- Solomon A., Banin E., Anteby I. et al. (1999). Retinitis pigmentosa, Coats disease and uveitis. *Eur J Ophthalmol*, 9 : 202-205.
- Spaide R.F., Borodoker N. et Shah V. (2002). Atypical choroidal neovascularization in radiation retinopathy. *Am J Ophthalmol*, 133 : 709-711.

- Spitznas M., Jousseaume F., Wessing A. *et al.* (1975). Coat's disease. An epidemiologic and fluorescein angiographic study. *Albrecht Von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol*, 195 : 241-250.
- Spitznas M., Meyer-Schwicherath G., Stephan B. (1975). The clinical picture of Eales disease. *Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol*, 194 : 73-85.
- Stanford M.R. (1984). Retinopathy after irradiation and hyperbaric oxygen. *J R Soc Med*, 77 : 1041-1043.
- Steidl S.M., Hirose T., Sang D. *et al.* (1996). Difficulties in excluding the diagnosis of retinoblastoma in cases of advanced Coats' disease : a clinicopathologic report. *Ophthalmologica*, 210 : 336-340.
- Steinkuller P.G., Du L., Gilbert C. *et al.* (1999). Childhood blindness. *J Aapos*, 3 : 26-32.
- Stevens B., Yamada J., Ohlsson A. (2004). Sucrose for analgesia in newborn infants undergoing painful procedures. *Cochrane Database Syst Rev*, 3 : CD001069.
- Stone J., Itin A., Alon T. *et al.* (1995). Development of retinal vasculature is mediated by hypoxia-induced vascular endothelial growth factor (VEGF) expression by neuroglia. *J Neurosci*, 15 : 4738-4747.
- Stone J., Chan-Ling T., Pe'er J. *et al.* (1996). Roles of vascular endothelial growth factor and astrocyte degeneration in the genesis of retinopathy of prematurity. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 37 : 290-299.
- Straub W., Freigang A. (1990). Rétinite pigmentaire avec maladie de Coats et druses papillaires. *Ophthalmologie*, 4 : 485-487.
- Sun Y., Jain A. et Moshfeghi D.M. (2007). Elevated vascular endothelial growth factor levels in Coats disease : rapid response to pegaptanib sodium. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*.
- Supplemental Therapeutic Oxygen for Prethreshold Retinopathy Of Prematurity (STOP-ROP) – A randomized controlled trial (2000). I : primary outcomes. *Pediatrics*, 105 : 295-310.
- Surguch V., Gamulescu M.A. et Gabel V.P. (2007). Optical coherence tomography findings in idiopathic juxtafoveal retinal telangiectasis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 245 : 783-788.
- Sutter F.K. et Gillies M.C. (2003). Intravitreal triamcinolone for radiation-induced macular edema. *Arch Ophthalmol*, 121 : 1491-1493.
- Takahashi K., Kishi S., Muraoka K. *et al.* (1998). Radiation choroidopathy with remodeling of the choroidal venous system. *Am J Ophthalmol*, 125 : 367-373.
- Tasman W. (1976). Exsudative retinal detachment in retrolental fibroplasia. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol*, 81 : 535.
- Terry T.L. (1942). Extreme prematurity and fibroblastic overgrowth of persistent vascular sheath behind each crystalline lens : I. Preliminary report *Am J Ophthalmol*, 25 : 203-204.
- The Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity (1984). An international classification of retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol*, 102 : 1130-1134.
- The International Committee for the Classification of the Late Stages of Retinopathy of Prematurity (1987). An international classification of retinopathy of prematurity. II. The classification of retinal detachment. *Arch Ophthalmol*, 105 : 906-912.
- Thompson G.M., Migdal C.S. et Whittle R.J. (1983). Radiation retinopathy following treatment of posterior nasal space carcinoma. *Br J Ophthalmol*, 67 : 609-614.
- Tin W., Milligan D.W., Pennefather P. *et al.* (2001). Pulse oximetry, severe retinopathy, and outcome at one year in babies of less than 28 weeks gestation. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 84 : F106-110.
- Tin W. et Wariyar U. (2002). Giving small babies oxygen : 50 years of uncertainty. *Semin Neonatol*, 7 : 361-367.
- Trabucchi G., Brancato R., Pierro L. *et al.* (1999). Idiopathic juxtafoveal retinal telangiectasis and pigment epithelial hyperplasia : an optical coherence tomographic study. *Arch Ophthalmol*, 117 : 405-406.
- Travassos A., Teixeira S., Ferreira P. *et al.* (2007). Intravitreal bevacizumab in aggressive posterior retinopathy of prematurity. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging*, 38 : 233-237.
- Trease M.T. (1994). Scleral buckling for retinopathy of prematurity. *Ophthalmology*, 101 : 23-26.
- Tripathi R. et Ashton N. (1971). Electron microscopical study of Coat's disease. *Br J Ophthalmol*, 55 : 289-301.
- Tsukahara Y., Honda S., Imai H. *et al.* (2007). Autologous plasmin-assisted vitrectomy for stage 5 retinopathy of prematurity : a preliminary trial. *Am J Ophthalmol*, 144 : 139-141.
- Uemura Y., Tsukahara I., Nagata M. *et al.* (1974). Diagnostic and therapeutic criteria for retinopathy of prematurity. *Committee's Report Appointed by the Japanese Ministry of Health and Welfare*.
- Valenzuela A., Druker H., Malkin D. *et al.* (2005). Unusual ocular presentation of von Hippel-Lindau disease. *Can J Ophthalmol*, 40 : 593-597.
- Viebahn M., Barricks M.E. et Osterloh M.D. (1991). Synergism between diabetic and radiation retinopathy : case report and review. *Br J Ophthalmol*, 75 : 629-632.
- Wallace D.K., Kylstra J.A. et Chesnutt D.A. (2000). Prognostic significance of vascular dilation and tortuosity insufficient for plus disease in retinopathy of prematurity. *J Aapos*, 4 : 224-229.
- Wang C., Schwartzberg S., Berliner E. *et al.* (2003a). Hyperbaric oxygen for treating wounds : a systematic review of the literature. *Arch Surg*, 138 : 272-279 ; discussion 280.
- Wang Q.C., Tang L.S. et Jiang D.Y. (2003b). [Analysis of misdiagnostic causes of Coats disease]. *Hunan Yi Ke Da Xue Xue Bao*, 28 : 56-58.
- Wang Q.K. (2005). Update on the molecular genetics of vascular anomalies. *Lymphat Res Biol*, 3 : 226-233.
- Wesolowski E. et Smith L.E. (1994). Effect of light on oxygen-induced retinopathy in the mouse. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 35 : 112-119.
- White J.E. et Repka M.X. (1997). Randomized comparison of diode laser photocoagulation versus cryotherapy for threshold retinopathy of prematurity : 3-year outcome. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*, 34 : 83-87.
- Wolfe J.D. et Hubbard G.B. 3rd (2006). Spontaneous regression of subretinal exudate in Coats disease. *Arch Ophthalmol*, 124 : 1208-1209.
- Wolfensberger T.J., Holz F.G. et Gregor Z.J. (1995). Juvenile Coats disease associated with epiretinal membrane formation. *Retina*, 15 : 261-263.
- Wolfensberger T.J., Zwingli M., Egger E. *et al.* (2002). Subclinical experimental optic neuropathy after accelerated proton beam irradiation. *Ophthalmologica*, 216 : 420-425.
- Woods A.C. et Duke J.R. (1963). Coats's Disease. I. Review of the literature, diagnostic criteria, clinical findings, and plasma lipid studies. *Br J Ophthalmol*, 47 : 385-412.
- York J.R., Landers S., Kirby R.S. *et al.* (2004). Arterial oxygen fluctuation and retinopathy of prematurity in very-low-birth-weight infants. *J Perinatol*, 24 : 82-87.
- Ziemssen F., Voelker M., Altpeter E. *et al.* (2007). Intravitreal bevacizumab treatment of radiation maculopathy due to brachytherapy in choroidal melanoma. *Acta Ophthalmol Scand*, 85 : 579-580.
- Zilis J.D., de Juan E. et Machermer R. (1990). Advanced retinopathy of prematurity. The anatomic and visual results of vitreous surgery. *Ophthalmology*, 97 : 821-826.
- Zografos L. (1987). Les télangiectasies idiopathiques juxta-fovéolaires, et la maladie de Leber-Coats. *Ophthalmologie*, 1 : 175-185.
- Zografos L., Egger E., Bercher L. *et al.* (1998). Proton beam irradiation of choroidal hemangiomas. *Am J Ophthalmol*, 126 : 261-268.

SIXIÈME PARTIE

**TROUBLES CIRCULATOIRES
CHORIORÉTINIENS
LIÉS AUX DÉGÉNÉRESCENCES**

Page blanche

DÉGÉNÉRESCENCES ACQUISES

DÉGÉNÉRESCENCE DES CHORIOCAPILLAIRES LIÉE À LA SÉNESCENCE ET DANS LA DÉGÉNÉRESCENCE MACULAIRE LIÉE À L'ÂGE

G. A. Lutty, D. S. McLeod

Les vaisseaux de la choroïde interne (choriocapillaires et vaisseaux de taille moyenne) occupent une région délimitée par deux types de cellules pigmentées : l'épithélium pigmentaire rétinien apical d'origine neuroépithéliale et les mélanocytes de la choroïde externe provenant de la crête neurale.

Les choriocapillaires représentent une structure caractéristique de la choroïde ; ils sont arrangés en une seule couche contenue dans la portion interne de la choroïde, approvisionnés par des artéριοles et drainés par des veinules pénétrant le plexus capillaire depuis la face postérieure et à angle droit du pôle postérieur (Bhutto et Lutty, 2006). Les choriocapillaires de l'adulte sont uniques en ce qu'ils présentent une fenestration de la lumière capillaire seulement du côté rétinien. Cette latéralisation se retrouve également au niveau des récepteurs 1 et 2 du VEGF (VEGFR-1 et -2) dans le sens qu'ils se situent tous deux uniquement du côté rétinien (Blaauwgeers et al., 1999). L'épithélium pigmentaire rétinien est responsable du transport d'oxygène et de nutriments pour les photorécepteurs à partir des choriocapillaires, et de l'élimination des produits des résidus du métabolisme provenant des photorécepteurs par dégradation soit directe soit suivie d'une exocytose des débris en direction des choriocapillaires pour leur élimination finale.

La disposition anatomique et la densité élevée de capillaires sont conçues de façon idéale afin de fournir aux photorécepteurs leurs besoins métaboliques de façon adéquate, incluant 90 % de l'oxygène qu'ils consomment dans l'obscurité (Wangsa-Wirawan et Linsenmeier, 2003). La choroïde est si intimement associée avec et attachée à l'épithélium pigmentaire rétinien que, lorsque la rétine sensorielle est séparée de la choroïde, une désolidarisation survient au niveau de la surface de contact entre les segments externes des cônes et des bâtonnets et l'épithélium pigmentaire rétinien plutôt qu'au niveau de la surface entre l'épithélium et la membrane de Bruch.

Dès lors, il est important de considérer les choriocapillaires, la membrane de Bruch, l'épithélium pigmentaire rétinien comme un complexe fonctionnel — complexe cité par la suite : choriocapillaires/membrane de Bruch/EPR.

QUANTIFICATION DE LA DÉGÉNÉRESCENCE DE L'ÉPITHÉLIUM PIGMENTAIRE RÉTINIEN ET DES CHORIOCAPILLAIRES

Par l'étude des choriocapillaires, nous avons comme but de développer une méthode afin d'analyser le complexe comme une seule entité et de pouvoir quantifier la dégénérescence des choriocapillaires, de la membrane de Bruch et de l'épithélium pigmentaire rétinien, au sein de la même surface examinée. Ceci a été rendu possible par l'utilisation d'une technique d'enrobage à plat en présence d'alkaline phosphatase (APase) (McLeod et Lutty, 1994), technique présentée dans le chapitre 13 (« II – Physiopathogénie de la microangiopathie diabétique »), sur des complexes humains de choriocapillaires/membrane de Bruch/EPR. Cette méthode tire avantage d'une expression constitutive élevée de l'APase au sein des choriocapillaires et des veines choroïdiennes, ce qui a été décrit par Krey (Krey, 1975) vingt ans avant le développement de notre technique (McLeod et Lutty, 1994). Le produit de la réaction au formazan au sein de l'endothélium n'est pas altéré par le processus de dépigmentation au peroxyde d'hydrogène et par l'enrobage à plat avec le méthacrylate glycol.

Le résultat permet une analyse bidimensionnelle de l'arbre vasculaire choroïdien par l'étude de l'aspect vasculaire en perspective plane et de la structure choroïdienne sur des coupes transversales dans lesquelles la vascularisation a été localisée microscopiquement (McLeod et Lutty, 1994). Dans notre étude initiale, nous avons observé que l'activité APase n'était pas présente au niveau des vaisseaux sanguins dont les cellules endothéliales étaient dépourvues de noyau, que les surfaces avec dégénérescence des choriocapillaires pouvaient être identifiées, quantifiées et analysées par coupes successives. Cette technique colore les vaisseaux sanguins choroïdiens viables en bleu avec le produit de la réaction de l'APase ; comme l'échantillon est seulement partiellement dépigmenté, la mélanine de l'épithélium pigmentaire rétinien apparaît en brun clair, tandis que la mélanine des mélanocytes choroïdiens n'est pas visualisée (McLeod et al., 2002). Au sein des choriocapillaires altérés, l'activité APase est abaissée voire inexistante, alors que, dans les néovaisseaux choroïdiens, elle présente le taux le plus élevé. De ce fait, la technique est adaptée pour l'étude de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) puisque la néovascularisation représente une caractéristique de cette maladie.

Nous avons développé une technique d'analyse d'images afin de quantifier les changements au sein de l'épithélium pigmentaire rétinien et des choriocapillaires dans les yeux de sujets *post mortem* ayant présenté une DMLA (McLeod et al., 2002). La perte de l'épithélium pigmentaire rétinien et des choriocapillaires a été quantifiée en utilisant le programme *Adobe Photoshop* pour détec-

miner le nombre de pixels bleus (pourcentage de surface vasculaire ou de surface de l'arbre vasculaire) ou le nombre de pixels bruns clair (pourcentage de membrane de Bruch recouverte par de l'épithélium pigmentaire rétinien). Cette analyse a permis d'établir que la perte de l'épithélium pigmentaire rétinien était associée à celle des choriocapillaires. Nous avons également observé une certaine perte de l'épithélium pigmentaire rétinien et des choriocapillaires chez des sujets contrôles âgés comparés à des sujets jeunes.

La choroïde incubée avec l'APase a été ensuite enrobée à plat puis sectionnée après des analyses d'images et morphométriques afin de visualiser les surfaces documentées en coupes transversales.

CHANGEMENTS DES CHORIOCAPILLAIRES ET DE LA MEMBRANE DE BRUCH AVEC L'ÂGE ET LA DMLA

La DMLA est la première cause de cécité aux États-Unis ; au moins 10 % des individus entre soixante-cinq et soixante-quinze ans ont perdu une partie de leur vision centrale suite à cette maladie. Plusieurs formes de DMLA existent. Les deux principaux types de DMLA sont la forme non exsudative (ou « sèche ») et la forme exsudative (ou « humide »).

Dans la forme sèche, des drusen maculaires et des surfaces focales bien délimitées d'atrophie de l'épithélium pigmentaire rétinien associées à des degrés variables de perte de choriocapillaires sont présentes. Les drusen sont des dépôts situés au-dessus ou dans la membrane de Bruch, matériel incomplètement dégradé provenant de l'épithélium pigmentaire rétinien et incapable de traverser ladite membrane afin d'assurer son élimination par les choriocapillaires. Une des hypothèses indique que la localisation des débris sur et/ou dans la membrane de Bruch résulte d'une insuffisance des choriocapillaires. D'un autre côté, les débris pourraient s'accumuler sur et/ou dans la membrane de Bruch, entraînant une atrophie des choriocapillaires qui ne sont alors plus nécessaires (Bird, 1992 ; Luty et al., 1999). Nous avons découvert que les drusen durs sont présents, la plupart du temps, au-dessus des septa intercapillaires et non pas au-dessus de la lumière des choriocapillaires ; ceci soutient l'hypothèse que ce matériel s'accumule sur et/ou dans la membrane de Bruch où le transport s'effectue le plus rarement. Ces structures peuvent se trouver dans n'importe quel œil d'un sujet âgé sans autre conséquence.

Un deuxième type de dépôt, le dépôt laminaire basal (DLB), a été associé de façon spécifique à la sévérité et la progression de la DMLA (Green et Enger, 1993). À un niveau ultrastructural, ce dépôt est localisé entre la zone collagèneuse interne de la membrane de Bruch et la membrane basale de l'épithélium pigmentaire rétinien. Ce dépôt se colore par réaction avec l'acide périodique-Schiff (APS) et contient un taux élevé de lipides (Curcio et al., 2001, 2005 ; Malek et al., 2003 ; Li et al., 2005). La coloration APS de la membrane de Bruch, les dépôts ainsi que les piliers intercapillaires présents dans la lumière des choriocapillaires pourraient être en partie des produits terminaux de la glycation avancée (AGE), que Handa et al. ont identifié dans ces structures (Handa et al., 1999 ; Yamada et al., 2006). Le flux sanguin fovéolaire diminue avec l'âge et de façon plus marquée dans la DMLA (Grunwald et al., 1998a, 1998b). Il existe une importante controverse sur le rôle de l'arbre vasculaire choroïdien dans la DMLA. La perfusion choroïdienne et les défauts de remplissage visibles à l'angiographie ont été associés avec un épaississement de la membrane de Bruch et la formation de dépôts au niveau de celle-ci (Pauleikhoff et al., 1990 ; Staurengi et al., 1992). Friedman a émis l'hypothèse que la DMLA est une séquelle hémodynamique de processus athérosclérotiques affectant

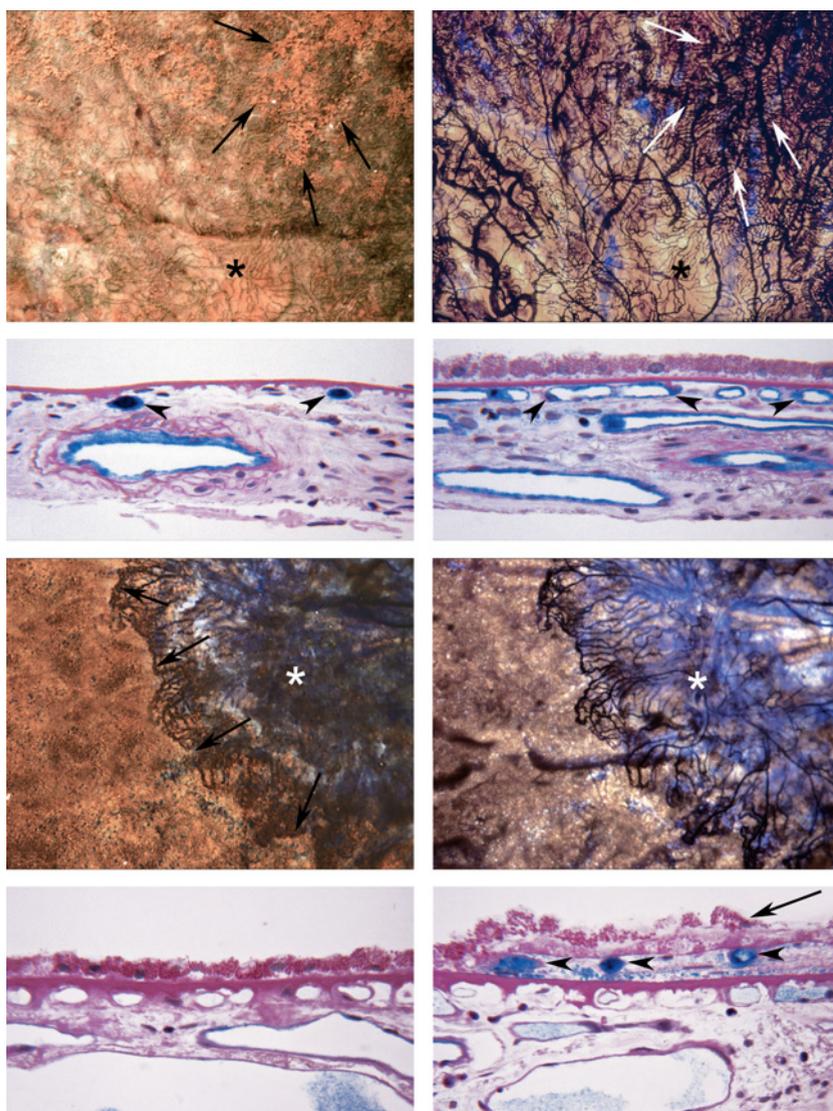
la résistance post-capillaire de l'arbre vasculaire choroïdien (Friedman et al., 1995). Cette insuffisance vasculaire ainsi que d'autres, comme l'hypertension, pourraient expliquer les changements dans la microvascularisation de la choroïde que nous avons constatés du point de vue histopathologique et que d'autres ont observé *in vivo* par l'utilisation de l'angiographie au vert d'indocyanine (Staurengi et al., 1992 ; Ross et al., 1998).

Changements anatomiques du complexe choriocapillaires/membrane de Bruch/EPR dans la DMLA sèche (atrophie géographique)

Dans l'atrophie géographique, les photorécepteurs et l'épithélium pigmentaire rétinien dégèrent sur une zone périfovéolaire en forme de « fer à cheval » ; la perte de la vascularisation choroïdienne semble être un événement secondaire (Sarks et al., 1988 ; Sunness, 1999). Par l'utilisation de notre technique d'enrobage à plat en présence d'APase, nous avons mis en évidence chez un sujet une surface de grande taille au niveau du pôle postérieur contenant très peu de cellules de l'épithélium pigmentaire rétinien (90 % de disparition de l'épithélium pigmentaire rétinien). Cependant, le pourtour de l'atrophie de l'épithélium pigmentaire rétinien n'était pas bien défini (McLeod et al., 2002) (fig. 24-1, a et b). La densité des vaisseaux choroïdiens dans cette surface était réduite de 30 % à 50 % en comparaison avec les mêmes régions chez un sujet contrôle. Aucune surface n'était complètement dénuée de choriocapillaires. Sur des coupes transversales réalisées à travers la région d'atrophie de l'épithélium pigmentaire rétinien, une vasoconstriction importante des choriocapillaires résiduels était apparente (fig. 24-1c). Dans des zones situées en dehors de la région sous-maculaire et non associées à une perte de l'épithélium pigmentaire rétinien, les choriocapillaires présentaient une activité APase, de larges diamètres luminaux et une structure en apparence normale (fig. 24-1d). Cliniquement, une néovascularisation choroïdienne non détectée a été observée à la périphérie et au niveau de la macula, presque toujours associée à la présence de cellules de l'épithélium pigmentaire rétinien (McLeod et al., 2002).

Dans un autre cas d'atrophie géographique avec atrophie aréolaire de l'épithélium pigmentaire rétinien, nous avons également mis en évidence une réduction sévère de la densité vasculaire dans la surface s'étendant du disque papillaire à la région sous-maculaire (53 % de réduction dans la région sous-maculaire). L'atrophie de l'épithélium pigmentaire rétinien entre le disque et la région sous-maculaire était presque toujours complète. Le pourtour des altérations de l'épithélium pigmentaire rétinien était clairement délimité et coïncidait de façon précise avec la surface de diminution de la densité vasculaire choroïdienne. Les choriocapillaires résiduels dans la région d'atrophie de l'épithélium pigmentaire rétinien possédaient un diamètre luminal significativement plus petit que celui des choriocapillaires trouvés chez les sujets contrôle et dans des régions préservées d'yeux atteints d'atrophie géographique ($p < 0,0001$) (fig. 24-1, c et d).

L'étude de patients atteints d'atrophie géographique a démontré que les cellules de l'épithélium pigmentaire rétinien s'atrophient en premier puis une dégénérescence des choriocapillaires s'en suit (McLeod et al., 2002). C'est pourquoi, du moins dans cette forme de DMLA, la perte de l'arbre vasculaire choroïdien semble être un événement secondaire, ce qui indique que l'atrophie géographique ne possède pas d'étiologie vasculaire. De façon intéressante, même dans les surfaces avec atrophie complète de l'épithélium pigmentaire rétinien, plusieurs segments de choriocapillaires demeurent viables (activité APase positive) mais présentent une forte vasocons-



| | |
|---|---|
| a | b |
| c | d |
| e | f |
| g | h |

Fig. 24-1 – Analyse bidimensionnelle de l'arbre vasculaire choroïdien dans une DMLA sèche et une DMLA de type exsudatif. a., à d. DMLA sèche. e. à h. DMLA de type exsudatif. a., b., e. et f. Choroides enrobées à plat incubées à l'APase. c., d., g. et h. Coupes transversales colorées à l'APS, l'hématoxyline et le produit de réaction APase. Coupes montées de choroides illuminées en « Epi » (a) puis en « Trans » (b) d'une patiente de sexe féminin caucasienne de 84 ans présentant une atrophie géographique ; celles-ci révèlent une surface avec atrophie de l'EPR ainsi qu'une altération des choriocapillaires (astérisque dans a et b). Les flèches montrent une surface contenant l'EPR survivant ainsi que les choriocapillaires viables. Sur des coupes transversales de la région atrophiée de l'EPR, les capillaires sont très rares et constrictees (flèches dans c). Dans une surface contenant un EPR survivant, les choriocapillaires semblent normaux (pointe des flèches dans d). Choroiide illuminée en « Epi » (e) et en « Trans » (f) provenant d'un sujet caucasien de 84 ans présentant une DMLA de type exsudatif qui se caractérise par une membrane néovasculaire choroïdienne (astérisque dans e et f). Alors que l'EPR présente une atrophie dans le centre de la lésion où s'est formée une cicatrice, des bourgeons actifs de néovascularisation croissante se trouvent étroitement associés avec l'EPR viable (flèches dans e). En avant de la néovascularisation active, il n'y a que très peu de choriocapillaires viables (f). Une coupe transversale effectuée à travers cette choroiide, en avant de la membrane néovasculaire choroïdienne (g), montre une perte de choriocapillaires viables (sans activité APase) mais un EPR présent. Une coupe transversale effectuée à travers le bord de la région active de néovascularisation croissante (flèches dans h) révèle un EPR hypertrophié (flèche). Notez le manque de choriocapillaires sous-jacents.

triction (fig. 24-1, b et c, et 24-2b). Comment ces canaux vasculaires survivent-ils ? Pourquoi se constrictees-ils ? Ces questions demeurent sans réponse et contradictoires avec les données de Korte et Henkind obtenues grâce à des modèles expérimentaux animaux qui indiquent que l'épithélium pigmentaire rétinien est essentiel à la survie des choriocapillaires (Korte et al., 1984). Sunness et al. ont documenté la formation d'une néovascularisation choroïdienne chez les patients atteints d'atrophie géographique (Sunness et al., 1999). L'association de la survie de cellules de l'épithélium pigmentaire rétinien avec la néovascularisation choroïdienne dans nos pièces histologiques d'atrophie géographique soutient l'idée que les cellules de l'épithélium pigmentaire rétinien pourraient fournir un stimulus pour la formation de néovaisseaux ou leur stabilisation.

Changements anatomiques du complexe choriocapillaires/membrane de Bruch/EPR dans la DMLA de type exsudatif

La DMLA de type exsudatif est caractérisée par la présence de fluide et d'hémorragies sous l'épithélium pigmentaire rétinien ou la rétine sensorielle due à une néovascularisation choroïdienne. En appliquant la technique à l'APase à certains cas de DMLA exsudative, a

tout d'abord été observée une perte de choriocapillaires adjacente à une néovascularisation choroïdienne survenue dans le cadre d'une choroidopathie diabétique (McLeod et Luty, 1994 ; Cao et al., 1998) (cf. chapitre 13, « II – Physiopathogénie de la microangiopathie diabétique »). Dans une série de sujets présentant une DMLA de type exsudatif, des surfaces avec une raréfaction significative des choriocapillaires (visualisés avec une lumière transmise) autour d'une néovascularisation choroïdienne active et des cicatrices discoïformes ont été observées.

Par un examen plus précis avec une lumière transmise (activité APase) et une lumière réfléchie (épithélium pigmentaire rétinien), il apparaissait clairement que les choriocapillaires résiduels et la néovascularisation choroïdienne étaient toujours associées à des cellules viables de l'épithélium pigmentaire rétinien et que les surfaces sans épithélium pigmentaire rétinien étaient associées à des surfaces restreintes de choriocapillaires viables.

Dans d'autres cas, il existait de larges surfaces dénuées de choriocapillaires avec activité APase positive au sein de surfaces complètement recouvertes par un épithélium pigmentaire rétinien (fig. 24-1, e et f). Les extrémités antérieures d'une néovascularisation choroïdienne en forme d'éventail présentaient des canaux néovasculaires viables exprimant une intense activité APase (lumière

transmise, fig. 24-1f) en absence de choriocapillaires en avant de la néovascularisation choroïdienne (fig. 24-1h). Cette surface entière était recouverte d'un épithélium pigmentaire rétinien lorsqu'elle était observée par une lumière réfléchie (fig. 24-1e). Le pourcentage de surface vasculaire était de 19 % en avant de la néovascularisation choroïdienne, alors que la densité de l'épithélium pigmentaire rétinien était de 100 %. Après avoir effectué des coupes à travers différentes surfaces, l'épithélium pigmentaire rétinien apparaissait au-dessus de nombreuses régions dont les choriocapillaires étaient extrêmement altérés, mais son aspect était hypertrophique (fig. 24-1g). Au sein d'une néovascularisation choroïdienne active (activité APase élevée), les choriocapillaires n'étaient pas viables et l'épithélium pigmentaire rétinien recouvrant la néovascularisation était extrêmement hypertrophique (fig. 24-1h).

Chaque exemple de néovascularisation choroïdienne active présentait un épithélium pigmentaire rétinien persistant associé comme représenté par le schéma dans la (fig. 24-2c). La perte des choriocapillaires entraîne une ischémie aiguë de l'épithélium pigmentaire rétinien et qu'en conséquence ce dernier produirait des facteurs

angiogéniques induits par l'hypoxie comme le VEGF. Ceci stimule la formation de néovaisseaux à partir des choriocapillaires, des veinules ou des artérioles à travers la membrane de Bruch, s'étendant sous l'épithélium pigmentaire rétinien afin de former une membrane néovasculaire.

Observations histopathologiques sur l'origine de la néovascularisation

Le facteur de croissance vasculaire endothélial (VEGF) est un candidat idéal pour la stimulation d'un processus angiogénique menant à la formation d'une néovascularisation choroïdienne, raison pour laquelle il représente une cible thérapeutique pour son traitement. Le VEGF est produit par l'épithélium pigmentaire rétinien et augmenté par un stimulus hypoxique (Adamis *et al.*, 1993 ; D'Amore, 1994 ; Saint-Geniez *et al.*, 2006). Néanmoins, il a été récemment démontré que les facteurs anti-angiogéniques endogènes sont produits afin de préserver la vascularisation à un état d'équilibre. De façon similaire au mécanisme angiogénique bien connu au sein des tumeurs, la néovascularisation oculaire est également considérée comme le résultat d'un déséquilibre entre les facteurs angiogéniques stimulateurs et inhibiteurs (Folkman et Klagsbrun, 1987 ; Gao *et al.*, 2001).

Nous avons initié une étude du VEGF et du facteur de croissance épithélial pigmentaire (PEDF) dans le vieillissement et la DMLA du fait que l'équilibre entre ces substances pouvait influencer le potentiel angiogénique au sein de la rétine (Gao *et al.*, 2001 ; Kim *et al.*, 2003). Le PEDF a été tout d'abord purifié à partir de milieux conditionnés de cellules humaines de l'épithélium pigmentaire rétinien. Il est particulièrement intéressant puisqu'il est fabriqué par des cellules de l'épithélium pigmentaire rétinien et s'est avéré être un facteur anti-angiogénique aussi bien que neurotrophique (Tombran-Tink *et al.*, 1991 ; Dawson *et al.*, 1999).

Le PEDF administré par voie systémique ou intravitréenne inhibe la croissance des vaisseaux sanguins anormaux dans un modèle animal murin de rétinopathie induite par l'oxygène ou de néovascularisation induite par le VEGF (Stellmach *et al.*, 2001 ; Duh *et al.*, 2002). Dans notre étude immuno-histochimique sur les taux relatifs et de la localisation du PEDF et du VEGF dans la DMLA, nous avons découvert que le PEDF était réduit de façon significative dans les cellules de l'épithélium pigmentaire rétinien, dans la membrane de Bruch et dans le stroma choroïdien de sujets présentant une DMLA (Bhutto *et al.*, 2006). Cependant, l'immunoréactivité du VEGF n'était pas réduite de façon significative dans le complexe choriocapillaires/membrane de Bruch/EPR. L'immuno-réactivité la plus intense au VEGF était observée dans les leucocytes situés dans la choroïde.

Plusieurs agents anti-angiogéniques sont des fragments protéolytiques de molécules plus grandes. L'un de ces facteurs est l'endostatine qui est le domaine globulaire carboxyterminal clivé de façon protéolytique du collagène de type XVIII (Sasaki *et al.*, 1998). L'endostatine bloque l'activation d'une protéine kinase activée par un mitogène (PKAM) dans les cellules endothéliales (Sasaki *et al.*, 1998). Elle inhibe de façon spécifique la prolifération des cellules endothéliales et leur migration *in vitro* et, potentiellement, l'angiogenèse *in vivo* (O'Reilly *et al.*, 1997). Nous avons mis en évidence que l'endostatine est significativement réduite dans les choriocapillaires, la membrane de Bruch et la membrane basale de l'épithélium pigmentaire rétinien dans la DMLA comparés aux choroïdes de sujets contrôles du même âge, tandis que les taux de collagène de type XVIII étaient comparables dans ces deux groupes (Bhutto *et al.*, 2004).

Le facteur anti-angiogénique endogène final qui semble être présent dans le complexe choriocapillaires/membrane de Bruch/EPR

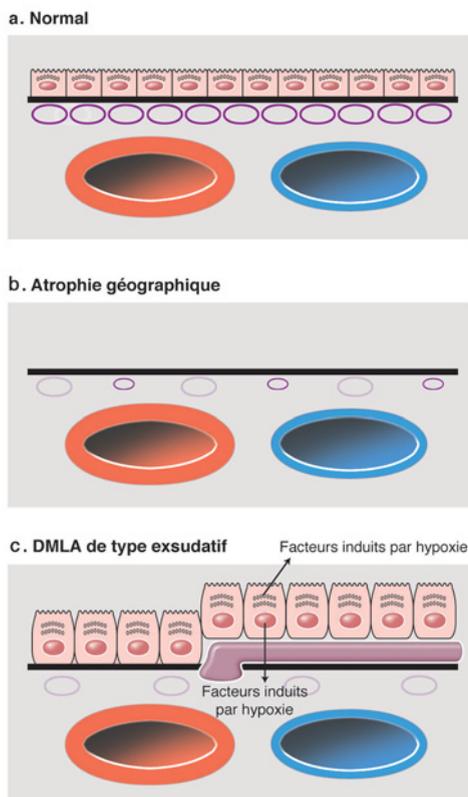


Fig. 24-2 – Représentation du complexe normal choriocapillaires/membrane de Bruch/EPR et de ses modifications dans l'atrophie géographique et la DMLA de type exsudatif en utilisant la technique d'enrobage à plat en présence d'APase. a. Situation normale montrant le large diamètre luminal des choriocapillaires et la monocouche de cellules épithéliales cuboïdes de l'EPR. **b.** Dans l'atrophie géographique, l'EPR a dégénéré et la lumière des choriocapillaires survivants viables apparaît fortement constricte. **c.** Dans la DMLA de type exsudatif, la dégénérescence des choriocapillaires se produit en présence d'une monocouche d'EPR hypertrophique viable. Le manque de choriocapillaires indique que l'EPR pourrait être en hypoxie et produire ainsi des facteurs angiogéniques induits par l'hypoxie, tels que le VEGF qui stimule la croissance de néovaisseaux.

est la thrombospondine 1 (TSP-1). Les cellules d'épithélium pigmentaire rétinien mises en culture produisent la TSP-1 (Carron *et al.*, 2000 ; Miyajima-Uchida *et al.*, 2000) que l'on retrouve dans le vitré et l'humeur aqueuse (Sheibani *et al.*, 2000). Elle représente un inhibiteur puissant de la prolifération cellulaire endothéliale (Tolsma *et al.*, 1993) et accomplit cette fonction par l'activation de la kinase JNK (*c-Jun-N-terminal kinase*) (Jimenez *et al.*, 2001). Jimenez *et al.* ont démontré que la TSP-1 peut inhiber la néovascularisation *in vivo* par induction de l'apoptose des cellules endothéliales (Jimenez *et al.*, 2000). Notre étude récente de la TSP-1 dans le vieillissement et la DMLA a démontré qu'elle diminue avec l'âge au sein de la membrane de Bruch (Uno *et al.*, 2006). Nous avons trouvé qu'elle est presque absente dans la DMLA, étant réduite de façon significative au sein de la membrane de Bruch, des choriocapillaires et des parois des vaisseaux sanguins choroïdiens de grande taille. La diminution de ces trois substances anti-angiogéniques d'origine endogène pourrait favoriser la formation d'une néovascularisation choroïdienne et explique que des taux physiologiques de VEGF soient suffisants à eux seuls pour fournir un stimulus de l'angiogénèse.

CONCLUSION

La perte quantitative de choriocapillaires liée au vieillissement n'est pas déterminée. Cependant, il existe une diminution de la vitesse du flux sanguin dans la DMLA (Grunwald *et al.*, 1998b) ; les défauts de remplissage choroïdien visibles à l'angiographie et les temps de remplissage prolongés dans la DMLA (Pauleikhoff *et al.*, 1990 ; Staurengi *et al.*, 1992) semblent être associés à une réduction de la densité des choriocapillaires et à un rétrécissement des lumières que nous avons observé. Si nous considérons l'épithélium pigmentaire rétinien, la membrane de Bruch et les choriocapillaires comme un complexe dont la fonction est essentielle pour maintenir des photorécepteurs sains, toute perte de la fonction ou déficit anatomique des choriocapillaires pourraient favoriser une accumulation de débris, une hypoxie potentielle de l'épithélium pigmentaire rétinien, une dysfonction et la mort cellulaire. La réduction de la perfusion ou des défauts de remplissage visualisés à l'angiographie ont été associés à la formation de dépôts au niveau de la membrane de Bruch (Pauleikhoff *et al.*, 1990 ; Staurengi *et al.*, 1992).

D'autres équipes ont quantifié le nombre de choriocapillaires et de diamètres lumaux sur des coupes transversales de choroïdes. Ramrattan *et al.* ont découvert une diminution de la densité des choriocapillaires et du diamètre luminal avec l'âge, plus marquée dans la DMLA (Ramrattan *et al.*, 1994). Spraul *et al.* ont mis en

évidence une augmentation de la densité des capillaires dans la DMLA et une diminution du diamètre des larges vaisseaux sanguins (Spraul *et al.*, 1996). Sur les préparations par digestion de choroïdes humaines, Kornzweig a montré un rétrécissement de la lumière des choriocapillaires et la perte de cellularité au sein de cette structure (Kornzweig, 1977).

L'analyse anatomique du complexe choriocapillaires/membrane de Bruch/EPR met en avant deux hypothèses dans la DMLA. Dans l'atrophie géographique, il apparaît que l'épithélium pigmentaire rétinien subit une dégénérescence initiale et que la perte des choriocapillaires est secondaire (fig. 24-1b). Cependant, la lumière de plusieurs choriocapillaires sont visibles mais présentent une constriction marquée. Il serait intéressant de savoir si les fenestrations disparaissent dans ces segments résiduels compte tenu que l'épithélium pigmentaire rétinien est absent. Si l'hypothèse que la production constitutive à faibles taux de VEGF par l'épithélium pigmentaire rétinien est nécessaire pour le maintien des fenestrations des choriocapillaires est correcte, alors les vaisseaux sanguins persistants dans l'atrophie géographique devraient démontrer un manque de fenestrations et, probablement, de récepteurs pour le VEGF. Ce scénario est prometteur pour les efforts de transplantations puisque ces segments persistants vasoconstrictés de choriocapillaires représentent une couche de choriocapillaires complète sous les cellules transplantées.

Le second scénario indiquerait que, dans la DMLA de type exsudatif, les choriocapillaires subissent une dégénérescence avant la perte de l'épithélium pigmentaire rétinien et que ce dernier est toujours associé à une néovascularisation choroïdienne. Cette hypothèse soutient une étiologie d'origine vasculaire (fig. 24-1c). Bien qu'on ne détecte pas d'augmentation de VEGF en analyse immunohistochimique, la perte des choriocapillaires en présence d'une monocouche complète d'épithélium pigmentaire rétinien attesterait que le VEGF ou un autre facteur angiogénique induit par l'hypoxie serait fabriqué par l'épithélium pigmentaire rétinien dans ces surfaces. Comme les leucocytes présentent le taux le plus élevé de VEGF, il semblerait que ce facteur produit serait critique pour la stimulation d'une néovascularisation choroïdienne.

La diminution de trois inhibiteurs endogènes dans le complexe membrane de Bruch/EPR représenterait un environnement permissif pour la formation d'une néovascularisation choroïdienne. Il persiste plusieurs questions au sujet des choriocapillaires dans la DMLA. Néanmoins, il semble clair qu'une relation de symbiose mutuelle et dynamique existe entre les choriocapillaires et l'épithélium pigmentaire rétinien et que cet échange est altéré dans la DMLA.

À RETENIR

- ✓ Le complexe choriocapillaires/membrane de Bruch/EPR représente une seule entité fonctionnelle, dont les modifications liées à l'âge et à la DMLA peuvent être étudiées par la technique d'enrobage à plat en présence d'APase.
- ✓ Dans l'atrophie géographique, la dégénérescence initiale affecte l'épithélium pigmentaire et la perte des choriocapillaires est secondaire. La densité vasculaire est réduite et une vasoconstriction importante des choriocapillaires résiduels peut être observée.
- ✓ Dans la DMLA exsudative, la dégénérescence des choriocapillaires survient en présence d'un épithélium pigmentaire rétinien viable. L'ischémie liée à la dégénérescence des choriocapillaires induit la libération des facteurs vasoprolifératifs par l'épithélium pigmentaire rétinien.
- ✓ La néovascularisation choroïdienne serait le résultat d'un déséquilibre entre les facteurs angiogéniques, dont le VEGF, et les facteurs anti-angiogéniques, dont le PEDF, l'endostatine et la thrombospondine 1. Ces trois derniers sont significativement réduits dans la DMLA.

PHYSIOPATHOLOGIE DE LA MICROCIRCULATION DANS LA DÉGÉNÉRESCENCE MACULAIRE LIÉE À L'ÂGE

C. J. Pournaras, E. Mendrinou

Dans la mesure où la circulation rétinienne se distribue au niveau des couches internes de la rétine, les photorécepteurs et l'épithélium pigmentaire reçoivent leur apport en oxygène et en métabolites, essentiellement du glucose, à partir de la circulation choroïdienne. Les interactions métaboliques entre les photorécepteurs et l'épithélium pigmentaire sont indispensables pour leur intégrité anatomique, mais également pour celle des choriocapillaires. Le dysfonctionnement ou la dégénérescence des cellules de l'épithélium pigmentaire entraîne en effet la dégénérescence des choriocapillaires (Henkind et Gartner, 1983 ; McLeod et al., 2002). Les altérations du débit choroïdien et de ses mécanismes régulateurs, interférant sur le fonctionnement de l'épithélium pigmentaire, affectent le processus évolutif de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA).

DÉBIT CHOROÏDIEN

Le débit choroïdien est extrêmement élevé, environ quatre à dix fois le débit mesuré au niveau de la circulation rénale et de la substance grise du cerveau (Alm et Bill, 1987). La différence de pression partielle en oxygène (PaO_2) entre les artères et les veines choroïdiennes est seulement d'environ 3 % (Alm et Bill, 1970). Du fait de cette très faible consommation d'oxygène par la choroïde des valeurs très élevées de la pression partielle tissulaire (PO_2) au niveau de la choroïde (supérieures à 80 mm Hg) sont enregistrées (Alder et al., 1983 ; Linsenmeier, 1986 ; Pournaras et al., 1989). Des valeurs supérieures à 80 mm Hg au niveau de la choroïde sont en effet nécessaires, compte tenu de la diminution de la PO_2 tissulaire d'environ 65 mm Hg entre les choriocapillaires et les segments internes des photorécepteurs (Tsacopoulos, 1979) ; des valeurs d'au moins 15 mm Hg sont nécessaires au niveau des segments internes des photorécepteurs pour assurer le métabolisme cellulaire dans les couches externes de la rétine. Environ 60 % de l'oxygène et 75 % du glucose utilisés par le métabolisme rétinien proviennent de la circulation choroïdienne (Tornquist et Alm, 1979) (cf. chapitre 3, « III – Couplage neurovasculaire »).

FACTEURS VASCULAIRES SYSTÉMIQUES ET DMLA

Outre les influences de l'environnement (le tabac, l'exposition au soleil, les facteurs alimentaires), un grand nombre de facteurs de risque pour la manifestation de la DMLA sont identiques à ceux des pathologies cardiovasculaires.

Plusieurs auteurs ont indiqué que l'hypertension artérielle pourrait augmenter le risque potentiel pour le développement de la DMLA sur la base de ses effets sur la circulation choroïdienne (Age-Related Eye Disease Study Research Group, 2000 ; Miyazaki et al., 2003). Une association entre l'hypertension et le risque de DMLA a été mise en évidence dans des études observationnelles (*The Eye Disease Case-Control Study Group*, 1992 ; Hyman et al., 2000) et prospectives (Klein et al., 2003 ; Van Leeuwen et al., 2003). La *Beaver Dam Eye Study* a rapporté qu'une pression sanguine systolique élevée à l'examen initial augmentait le risque de développement de DMLA à dix ans (Klein et al., 2003). La *Blue Mountains Study*, en Australie, a démontré que le rétrécissement artériolaire focal était

associé à l'incidence de plusieurs signes de DMLA (Wang et al., 2004). De nombreux facteurs de risque pour une maladie cardiovasculaire (Smith et al., 1996 ; Klein et al., 1997 ; Snow et Seddon, 1999), la maladie artérielle carotidienne (Van Leeuwen et al., 2003) prédisposent également les patients au développement de la DMLA.

La relation entre DMLA et hypercholestérolémie reste controversée. Une étude cas contrôle a montré une association positive (EDC-CS, 1992), contrairement à la plupart des autres études (Smith, 1998, 2001) ; une association entre la DMLA et le diabète n'a pas été trouvée (EDC-CS, 1992 ; Klein, 1992).

Des personnes âgées de quarante-neuf à soixante-treize ans ayant des manifestations cliniques précoces de DMLA, présenteraient un risque plus élevé d'accident vasculaire cérébral de dix ans (Wong et al., 2006). De plus, la DMLA serait liée à un risque élevé de mortalité cardiovasculaire (Clemons et al., 2004). Ces observations indiquent une corrélation entre les pathologies vasculaires systémiques et la DMLA.

MODIFICATION DU DÉBIT CHOROÏDIEN DANS LA DMLA

Un retard de remplissage de la choriocapillaire, mis en évidence par l'angiographie à la fluorescéine ou au vert d'indocyanine, est associé à la présence de drusen confluentes et/ou à des foyers d'atrophie localisée de l'épithélium pigmentaire (Pauleikhoff et al., 1999). Les yeux controlatéraux de patients avec DMLA néovasculaire manifestent un retard de remplissage choroïdien (Remulla et al., 1995), lié à l'épaississement de la membrane de Bruch (Pauleikhoff et al., 1990). Des zones de « partage des eaux » ont été observées chez 55 % des patients atteints de DMLA, associées dans 92 % des yeux à une néovascularisation choroïdienne (Ross et al., 1998). Ces troubles circulatoires entraînent une incidence plus élevée d'atrophie géographique (Piguet et al., 1992 ; Holz et al., 1994).

L'évaluation de la circulation rétrofovéale au moyen de la fluxmétrie à laser Doppler indique une baisse du débit choroïdien sanguin en fonction de l'âge (Grunwald et al., 1998a). Les auteurs ont également démontré que le débit choroïdien est de 37 % moins élevé chez les patients présentant les lésions caractéristiques de DMLA, par rapport aux sujets témoins d'âge comparable (Grunwald et al., 1998b). Le débit sanguin de la choroïde sous-fovéolaire diminue progressivement, en fonction de la sévérité des lésions de la DMLA (Grunwald et al., 2005). Les études histologiques montrent également une réduction de la choriocapillaire liée à l'âge (Ramrattan et al., 1994) et à l'évolution de la DMLA (Sarks et al., 1988).

L'importance fonctionnelle des modifications hémodynamiques de la circulation choroïdienne s'exprime par des altérations fonctionnelles, telles qu'un ralentissement du temps de culmination de l'ERG (Remulla et al., 1995) et l'accroissement du seuil scotopique à la périmétrie statique (Chen et al., 1992).

L'évaluation des conditions hémodynamiques rétrobulbaires au niveau des artères ciliaires postérieures et de l'artère centrale de la rétine, chez les patients atteints de DMLA, indique en outre une augmentation de la pulsatilité et une diminution de la vitesse du flux sanguin en fin de diastole, comparée aux mesures effectuées chez des sujets contrôles sains (Friedman et al., 1995 ; Ciulla et al., 1999). La diminution du débit choroïdien serait associée à une augmentation de la résistance des vaisseaux choroïdiens liée à la sclérose de la paroi vasculaire et à l'augmentation de la rigidité de la sclère (Friedman et al., 1995). Ces observations indiquent qu'au cours de la DMLA se manifeste un déficit de perfusion plus général, ne se limitant pas à la seule choroïde.

MODIFICATIONS DE LA RÉGULATION DU DÉBIT SANGUIN LIÉES À L'ÂGE

Dans tout le lit vasculaire, le débit sanguin est régulé lors des variations de la pression de perfusion par des modifications de la résistance (corolaire du diamètre) au niveau des artérioles. Chez des volontaires sains, le débit choroiidien reste généralement constant lors des variations de la pression de perfusion moyenne (PPm) (Riva, 1997a ; Riva, 1997b) (cf. chapitre 3, « II – Régulation du débit oculaire »). Le vieillissement entraîne une perte de neurones et de terminaisons nerveuses adrénergiques au niveau de la circulation choroiidienne (Nuzzi et al., 1996). En outre, les modifications morphologiques et fonctionnelles liées à l'âge au niveau de l'endothélium vasculaire des vaisseaux choroiidiens modifient très probablement la libération de substances vasoactives susceptibles d'altérer à leur tour la régulation du débit choroiidien. La régulation du débit choroiidien, en réponse à une augmentation de la pression systémique, a été évaluée chez les sujets âgés ayant des lésions cliniques initiales au niveau maculaire, telles que des altérations de l'épithélium pigmentaire, et chez les patients ayant une néovascularisation classique rétrofovéolaire (Pournaras et al., 2006). La pression sanguine systémique de base, les paramètres de la fluxmétrie à laser Doppler (vélocité, volume et débit choroiidiens) ont été mesurés au repos et pendant la réalisation d'exercices isométriques (accroupissement) et après un temps de récupération. L'élévation moyenne de la pression sanguine au cours des exercices isométriques était identique pour les trois groupes (fig. 24-3). Aucune différence significative n'a été détectée, aussi bien chez les volontaires sains que chez les sujets âgés.

Comme chez les sujets sains, une élévation brusque de la pression sanguine systémique induite par ces exercices isométriques n'a pas affecté le débit sanguin choroiidien chez les sujets âgés atteints de modifications maculaires précoces. La capacité de régulation du débit sanguin choroiidien semble préservée dans ces groupes (Pournaras et al., 2006).

Cependant, bien que l'élévation moyenne de la pression de perfusion moyenne durant les exercices isométriques ait été identi-

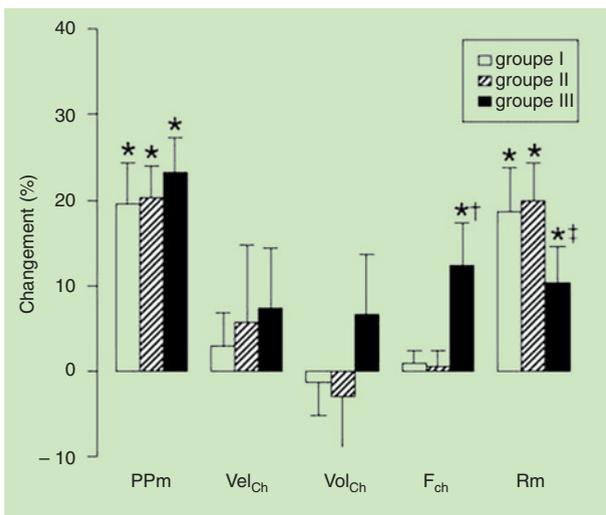


Fig. 24-3 – Modifications de la pression de perfusion moyenne, des paramètres de la fluxmétrie à laser Doppler et de la résistance vasculaire (Rm), à la fin de l'exercice isométrique. Chez les individus sains jeunes (groupe I), chez ceux âgés de plus de 45 ans (groupe II) et chez les patients atteints de DMLA néovascularisée (groupe III). F_{ch}, flux choroiidien ; Vel_{Ch}, vitesse choroiidienne ; Vol_{Ch}, volume choroiidien. (D'après Pournaras et al., Invest Ophthalmol Vis Sci, 2005. Avec l'autorisation de l'éditeur.)

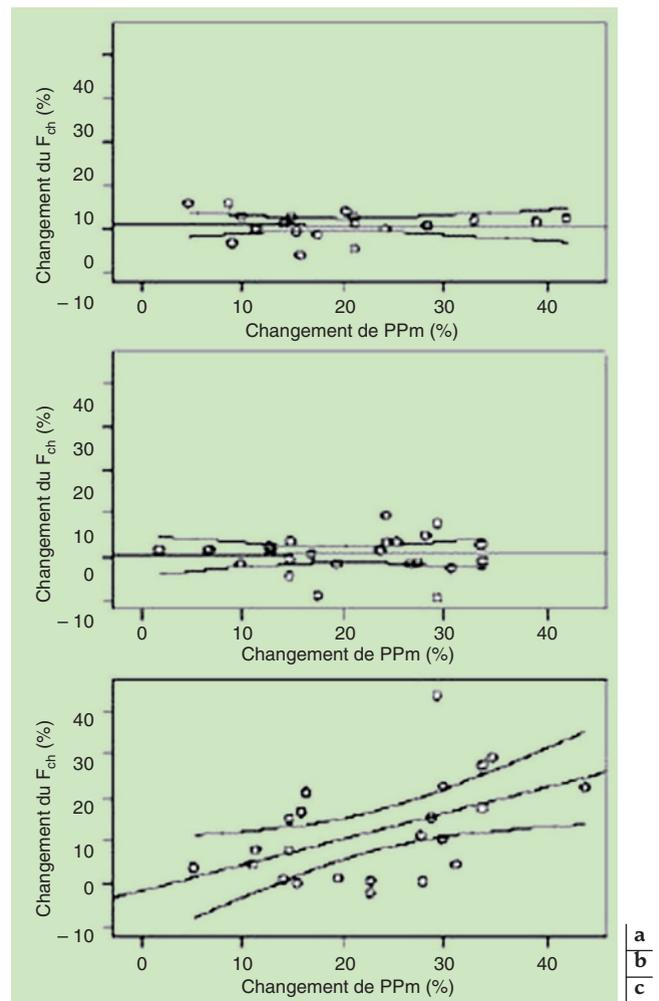


Fig. 24-4 – Modifications moyennes du débit choroiidien (F_{ch}) en fonction des variations de la pression de perfusion moyenne (PPm) lors des exercices isométriques. a. Individus sains jeunes. b. Individus âgés de plus de 45 ans. c. Patients atteints de DMLA néovascularisée. (D'après Pournaras et al., Invest Ophthalmol Vis Sci, 2006. Avec l'autorisation de l'éditeur.)

que pour les trois groupes, une augmentation statistiquement significative du débit choroiidien en fonction de l'augmentation de la pression de perfusion moyenne a été observée chez les patients atteints d'une néovascularisation rétrofovéolaire classique (fig. 24-4). Cela est la conséquence d'une augmentation insuffisante de la résistance vasculaire (fig. 24-3). Par conséquent, une hyperperfusion du tissu néovascularisé devrait survenir, comme cela a été observé dans les yeux atteints d'une néovascularisation rétinienne.

MODIFICATIONS DU DÉBIT CHOROÏDIEN ET CASCADE DES ALTÉRATIONS

Les informations obtenues sur les conditions hémodynamiques et la régulation du débit choroiidien dans l'œil humain sain ou pathologique facilitent la compréhension des paramètres physiopathologiques de la circulation choroiidienne.

Les résultats fournis par la fluxmétrie à laser Doppler indiquent une diminution significative du débit choroiidien en fonction de l'âge et chez les patients atteints de DMLA, en comparaison avec des sujets contrôles du même âge. Bien que les modifications métaboliques de l'épithélium pigmentaire dues à la sénescence soient actuellement

considérées comme la cause principale des observations cliniques précoces de la DMLA, les modifications vasculaires de la choroïde pourraient elles aussi avoir des effets secondaires délétères sur l'épithélium pigmentaire. La préservation de la choriocapillaire est nécessaire au maintien d'un épithélium pigmentaire sain. Les altérations de la circulation choroïdienne modifient les échanges métaboliques à travers l'épithélium pigmentaire et la membrane de Bruch, cruciaux pour le maintien de la fonction visuelle. L'activité électrique des cellules de l'épithélium pigmentaire étant très sensible à l'hypoxie systémique (Linsenmeier, 1984), les altérations de la circulation choroïdienne vont affecter la diffusion des substrats métaboliques et de l'oxygène à travers l'épithélium pigmentaire et la membrane de Bruch, entraînant non seulement des altérations fonctionnelles, mais provoquant également le dysfonctionnement du couplage métabolique entre les photorécepteurs et l'épithélium pigmentaire.

L'augmentation de la résistance au niveau de la circulation choroïdienne, consécutive à la sclérose vasculaire généralisée (Friedman *et al.*, 1995 ; Friedman, 1997) et/ou à une augmentation de la rigidité de la sclère (Friedman *et al.*, 1989), associée à la diminution du débit, modifie le gradient osmotique à travers l'épithélium pigmentaire, entraînant l'accumulation de déchets métaboliques. La circulation choroïdienne étant la seule voie d'élimination des produits des échanges métaboliques entre les photorécepteurs et l'épithélium pigmentaire, son altération conduit à leur accumulation et, en partie, à la formation des drusen.

L'altération du débit sanguin au niveau de la circulation choroïdienne rétrofovéale contribue également au processus de néovascularisation caractérisant la DMLA. Le fait que les patients avec un risque élevé de néovascularisation présentent la diminution la plus sévère du débit choroïdien, souligne le rôle de l'ischémie de la choroïde dans le développement des néovaisseaux lors de l'évolution de la DMLA (Grunwald *et al.*, 2005). Les mécanismes physiopathogéniques du développement d'un tissu néovasculaire sous-rétinien impliquent la libération de médiateurs de néovascularisation, probable conséquence des modifications du métabolisme des couches adjacentes externes de la rétine secondaires à la diminution du débit sanguin choroïdien. En raison d'une diminution de la PO₂ tissulaire d'environ 65 mm Hg entre la choriocapillaire et les segments internes des photorécepteurs (Tsacopoulos, 1979), et compte tenu du fait que la baisse des valeurs de la PO₂ tissulaire de 10 à 15 mm Hg inhibe la respiration cellulaire (Jöbssis, 1964), des valeurs d'au moins 80 mm Hg sont nécessaires au niveau de la choroïde pour assurer le métabolisme oxydatif jusqu'aux segments internes des photorécepteurs.

Les altérations anatomiques liées à la DMLA — épaississement de la membrane de Bruch, formation de drusen — augmentent la distance de diffusion entre la choriocapillaire et les segments internes des photorécepteurs. Ces altérations anatomiques associées

à la diminution du débit de la choroïde ne font qu'aggraver une hypoxie tissulaire, stimulus essentiel du relâchement des facteurs vasoprolifératifs. En présence d'une forme néovasculaire de DMLA, compte tenu d'une adaptation limitée de la résistance vasculaire, une forte élévation de la pression sanguine induit une augmentation du débit sanguin au niveau du tissu néovasculaire. Ce phénomène conduit à une hyperperfusion de ces tissus et à l'extravasation du contenu vasculaire (exsudats, hémorragies).

ZONES DE PARTAGE DES EAUX ET NÉOVASCULARISATION

Malgré un aspect anatomique fortement anastomotique de la circulation choroïdienne, d'un point de vue fonctionnel, la distribution du réseau vasculaire choroïdien est segmentaire et ceci depuis les artères ciliaires postérieures jusqu'au niveau des lobules de la choriocapillaire ; chacun de ces lobules fonctionne comme une unité indépendante. La limite du territoire de distribution de deux artères terminales ou plus est définie comme une zone de partage des eaux, ou *zone watershed*. Elles sont observées aux temps précoces de l'angiographie, pratiquement simultanément au début du remplissage des artérioles rétinienes et avant le remplissage homogène du lit des choriocapillaires (durée d'environ cinq à dix secondes). La signification d'une zone de partage des eaux est que, suite à une diminution de la pression de perfusion dans le lit vasculaire d'une ou de plusieurs de ces artères, cette zone — étant une zone de moindre perfusion — est plus vulnérable aux conditions d'ischémie (Hayreh, 2004).

Ces zones de partage des eaux sont particulièrement vulnérables à la DMLA ou aux altérations de la circulation choroïdienne liées aux maladies vasculaires systémiques. La raréfaction et le dysfonctionnement des choriocapillaires liés à la DMLA pourraient potentiellement aggraver la situation ischémique des zones de partage des eaux. L'ischémie qui en résulterait pourrait perturber la balance physiologique entre facteurs angiogéniques et anti-angiogéniques, facilitant ainsi une néovascularisation de la choroïde.

Au moyen de l'angiographie en ICG, Ross *et al.* ont rapporté une différence statistiquement significative quant à la fréquence des zones de partage des eaux chez les patients atteints de DMLA par rapport aux sujets contrôles (55 % versus 15 % respectivement). En outre, dans 92 % des yeux présentant une néovascularisation choroïdienne, les néovaisseaux anormaux se sont développés à partir des zones de partage des eaux (Ross *et al.*, 1998).

Giovannini *et al.* ont étudié les différents aspects de remplissage choroïdien chez cent quarante-cinq patients présentant une DMLA

Tableau 24-I

Variation topographique de la zone de partage des eaux (*zone watershed*, ZW) et sa relation avec la néovascularisation choroïdienne (NVC) liée à la dégénérescence maculaire liée à l'âge.

| Aspect de la ZW | Nombre des patients (%) | Relation entre la ZW et la NVC |
|--|-------------------------|--|
| « En étoile » ou « stellaire » | 30 (60 %) | La NVC se développe à partir du centre de la ZW |
| Vertical (trois sous-groupes) | 18 (36 %) | |
| – Traversant la papille optique avec extension vers la fovéa | 9/18 (50 %) | – La NVC se développe à partir de la ZW s'étendant vers la fovéa |
| – Traversant la papille optique sans extension vers la fovéa | 6/18 (33 %) | – La NVC se développe à partir du bord temporal de la ZW |
| – Traversant la fovéa sans extension vers la papille optique | 3/18 (16,7 %) | – La NVC se développe à l'intérieur de la ZW |
| Angulaire | 2 (4 %) | La NVC se développe à l'intérieur de la ZW |

avec ou sans néovascularisation (Giovannini et al., 1994). Ils ont trouvé une corrélation entre la néovascularisation choroïdienne et les zones de partage des eaux dans 71 % des cas. Parmi les patients avec une DMLA, un retard de remplissage choroïdienne à l'ICG a été observé chez 59 % des patients par rapport à 23 % seulement chez des sujets contrôles ; 52 % des membranes néovasculaires prenaient naissance à partir de ces zones de retard de remplissage choroïdien. Ils ont également montré que leur groupe contrôle avait tendance à avoir une meilleure perfusion fovéale, ceci constituant probablement un mécanisme de protection contre la DMLA. Chez les sujets sains, la topographie des zones de partage des eaux de la choroïde possède un aspect typiquement vertical qui, dans la majorité des cas, traverse au moins une partie de la papille optique sans affecter ni s'étendre vers la fovéa (Giuffrè, 1989).

L'analyse des vidéoangiographies ICG des patients avec une DMLA exsudative indique diverses topographies des zones de partage des eaux (tableau 24-1). Un aspect en « étoile » ou « stellaire » a été observé dans 60 % des cas (fig. 24-5). Une orientation verticale a été observée dans 36 % des cas, alors que seulement

4 % des cas présentaient une forme angulaire. La néovascularisation choroïdienne s'est développée à l'intérieur de la zone de partage des eaux dans 88 % des cas. Lorsque celle-ci ne traversait pas la fovéa (12 %), les néovaisseaux se développaient à partir de son bord et s'étendaient vers la fovéa (Mendrinou et Pournaras, 2008).

Ces données indiquent que les zones de partage des eaux situées au niveau maculaire pourraient être des régions anatomiquement et/ou fonctionnellement vulnérables dans le cadre de la DMLA, qui prédisposeraient dans des conditions d'ischémie/hypoxie au développement de membranes néovasculaires choroïdiennes.

La contribution vasculaire à la physiopathogénie de la DMLA est actuellement bien établie. Il n'est cependant pas possible de déterminer si les anomalies de la perfusion choroïdienne jouent un rôle initiateur dans la DMLA. Associées à d'autres dysfonctionnements primitifs de l'épithélium pigmentaire ou à des déficits génétiques impliquant les couches externes de la rétine, elles contribueraient à l'apparition des divers phénotypes de la DMLA.

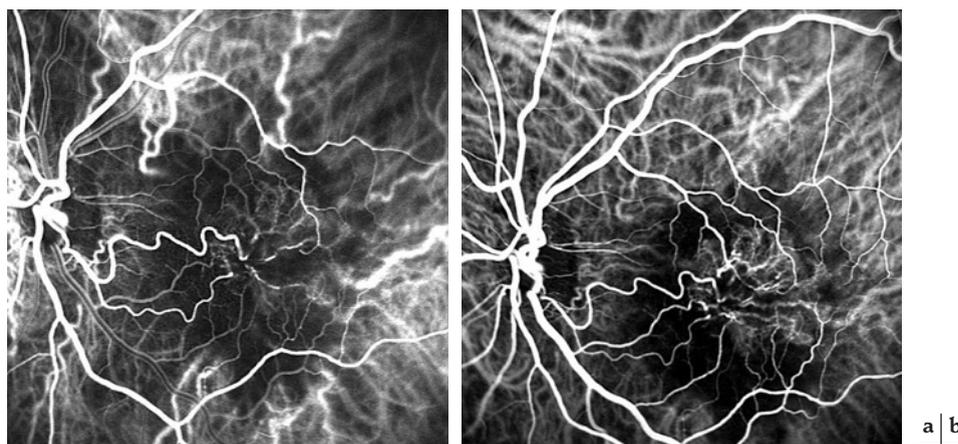


Fig. 24-5 – Zone de partage des eaux (zone watershed). a. Forme stellaire de la zone de partage des eaux. b. Notez l'apparition des néovaisseaux choroïdiens se développant à partir du centre de la zone de partage des eaux.

À RETENIR

- ✓ Une corrélation existe entre les pathologies vasculaires systémiques et la DMLA.
- ✓ Le débit choroïdien diminue en fonction de l'âge et chez les patients présentant une DMLA ; pour ces derniers, il diminue en fonction du degré de sévérité de la DMLA.
- ✓ La capacité de régulation du débit sanguin choroïdien est altérée chez les patients avec une DMLA exsudative.
- ✓ Les patients avec une DMLA présentent plus fréquemment des zones de partage des eaux (zones watershed) qui traversent la fovéa, surtout en cas de néovascularisation choroïdienne. Cette dernière se développe souvent à l'intérieur de ces zones.
- ✓ Ces altérations microcirculatoires parlent en faveur du rôle de l'ischémie choroïdienne dans la physiopathogénèse de la DMLA.

ASPECTS CLINIQUES ET ANGIOGRAPHIQUES DE LA DÉGÉNÉRESCENCE MACULAIRE LIÉE À L'ÂGE

G. Soubrane, G. Coscas

La dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) est une atteinte maculaire tardive multifactorielle, apparaissant sur un terrain génétiquement prédéterminé, et dont l'expression clinique est fonction de facteurs additionnels et environnementaux (Soubrane, 2007b). Les altérations anatomiques et circulatoires choroïdiennes liées à l'âge pourraient constituer un de ces facteurs. L'identification du lien entre néovascularisation choroïdienne et lésion disciforme par Gass a conduit à de nombreuses études cliniques qui ont permis d'identifier plusieurs stades dans l'affection et de préciser l'évolution spontanée des modalités variées (Gass, 1967). Les différents phénotypes peuvent refléter l'hétérogénéité des facteurs étiologiques, tant au niveau cellulaire qu'au niveau tissulaire ou circulaire, mais aussi les génotypes associés. Le stade initial de la maculopathie liée à l'âge (MLA) est caractérisé par des altérations cliniques de l'épithélium pigmentaire dans l'aire maculaire (hyper- ou hypopigmentation et/ou drusen) qui peuvent progresser vers une forme compliquée. La DMLA est la forme caractérisée, d'une part, par la progression des lésions non exsudatives vers l'atrophie géographique ou, d'autre part, par la prolifération de néovaisseaux provenant de la choriocapillaire vers la lésion disciforme. Les formes cliniques néovasculaires multiples laissent supposer, dans certains cas, une interaction tardive mais aussi parfois précoce entre la circulation choroïdienne et la circulation rétinienne. Les précurseurs divers, les formes évoluées variées et leurs combinaisons multiples mènent à des tableaux cliniques complexes, constituant « les » DMLA.

MACULOPATHIE LIÉE À L'ÂGE

La maculopathie liée à l'âge, premier stade évolutif de l'affection, est caractérisée en histologie par l'accumulation de dépôts riches en protéines et en lipides localisés entre les cellules de l'épithélium pigmentaire elles-mêmes mais aussi sur le versant choroïdien. Ce n'est qu'ultérieurement que les premiers signes cliniques vont permettre la mise en évidence clinique de la maladie. Ces précurseurs apparaissent habituellement aux alentours de la cinquantaine, qu'il s'agisse des altérations de l'épithélium pigmentaire (hypo- ou hyperpigmentation), de drusen dans leurs différentes formes cliniques ou de l'accumulation de lipofuscine. Il semble bien que l'ensemble des atteintes de l'épithélium pigmentaire, les drusen ou altérations de l'épithélium pigmentaire, ne soient qu'une manifestation d'une affection ayant débuté de nombreuses années auparavant et dont le déterminisme est encore inconnu. L'étiologie pourrait se situer au niveau de la choriocapillaire. Les anomalies cliniques initiales d'altérations de l'épithélium pigmentaire, hypopigmentation par diminution des grains de mélanine dans les cellules épithéliales, parallèlement à l'augmentation de la lipofuscine et/ou hyperpigmentation par métaplasie ou libération de mélanine par la mort cellulaire, ont progressivement été reconnues comme éléments pronostiques déterminants de survenue de DMLA, d'abord par des corrélations anatomo-cliniques (Sarks, 1976 ; Green et Key, 1977), puis sur la base des études cliniques. Ce n'est qu'avec l'étude AREDS que ces anomalies, en particulier les hyperpigmentations, ont été reconnues comme éléments fondamentaux dans la survenue de la DMLA (Ferris et al., 2005), alors que les drusen ont, depuis longtemps, une signification péjorative.

Hyperpigmentations

À l'examen biomicroscopique, la taille et l'importance de l'hyperpigmentation sont variables, mieux identifiables sur les clichés monochromatiques en lumière rouge, allant d'un simple saupoudrage jusqu'à des mottes denses, toujours localisées dans l'aire maculaire. De fines pigmentations siègent habituellement au voisinage des zones de dépigmentation ou des drusen. En autofluorescence, ces migrations pigmentaires présentent une hyperautofluorescence dont l'importance est liée à leur taille. En angiographie à la fluorescéine, les migrations pigmentaires restent sombres et masquent les structures sous-jacentes, en particulier la choriocapillaire. En angiographie au vert d'indocyanine, leur masquage est discret et relatif, tout comme une possible hyper-réflexivité en tomographie en cohérence optique (OCT). Leur association à des plages d'hypopigmentation ou d'atrophie est fréquente, mais c'est surtout leur présence à la surface des drusen (fig. 24-6, b et d) qui constitue un facteur de risque majeur d'apparition d'une néovascularisation choroïdienne (Bressler et al., 2005).

Hypopigmentations

Les hypopigmentations siègent habituellement sur le bord de la zone centrale. De taille variable, initialement petite puis s'étendant avec le temps, elles peuvent devenir confluentes et évoluer vers des zones d'atrophie de plus en plus étendues pour aboutir à l'atrophie géographique (Bressler et al., 1990 ; Klein et al., 1991). À l'examen biomicroscopique, ces zones d'hypopigmentation sont plus claires que la rétine avoisinante. Toujours mieux visibles sur le cliché en lumière rouge, surtout lorsqu'elles sont de taille limitée, elles présentent des bords nets, de forme arrondie ou ovalaire. Le cliché en autofluorescence montre une diminution de l'autofluorescence normale de l'épithélium pigmentaire à leur niveau, ce qui constituerait un indicateur particulièrement précoce avant même leur visualisation clinique (Von Ruckmann et al., 1997 ; Schmitz-Valckenberg et al., 2002, 2006). Cette méthode d'imagerie permet d'évaluer plus précisément l'extension des signes d'atrophie (Holz et al., 2001). L'examen en angiographie à la fluorescéine varie également en fonction de leur taille et du degré de l'atteinte de l'épithélium pigmentaire. Cette variation s'effectue en premier lieu selon un effet fenêtre discret permettant de distinguer la perfusion de la choriocapillaire jusqu'aux lésions à l'emporte-pièce avec visibilité de l'imprégnation des gros troncs choroïdiens par disparition des autres couches choroïdiennes. L'aspect à l'angiographie au vert d'indocyanine est identique. L'hyper-réflexivité classique des plages d'atrophie en OCT dépend, là aussi, de l'importance et de l'étendue de ces plages d'atrophie.

Drusen

Les drusen constituent un signe clinique dont la signification dépend de leur type. Les drusen, situés entre la membrane basale de l'épithélium pigmentaire et la couche interne de collagène de la membrane de Bruch, ont d'abord été considérés comme une accumulation de produits de dégradation de l'épithélium pigmentaire. Le rôle de la choriocapillaire et des constituants sanguins a été déduit de leur richesse en cholestérol et de l'identification des intermédiaires de l'inflammation (Hageman et Mullins, 1999), entraînant une nouvelle classification histologique (sans corrélation clinique). Jusqu'à présent, leur classification clinique a été effectuée sur des clichés stéréoscopiques couleurs. Cliniquement, on distingue trois types majeurs de drusen, associés ou non à des altérations de l'épithélium pigmentaire (tableau 24-II).

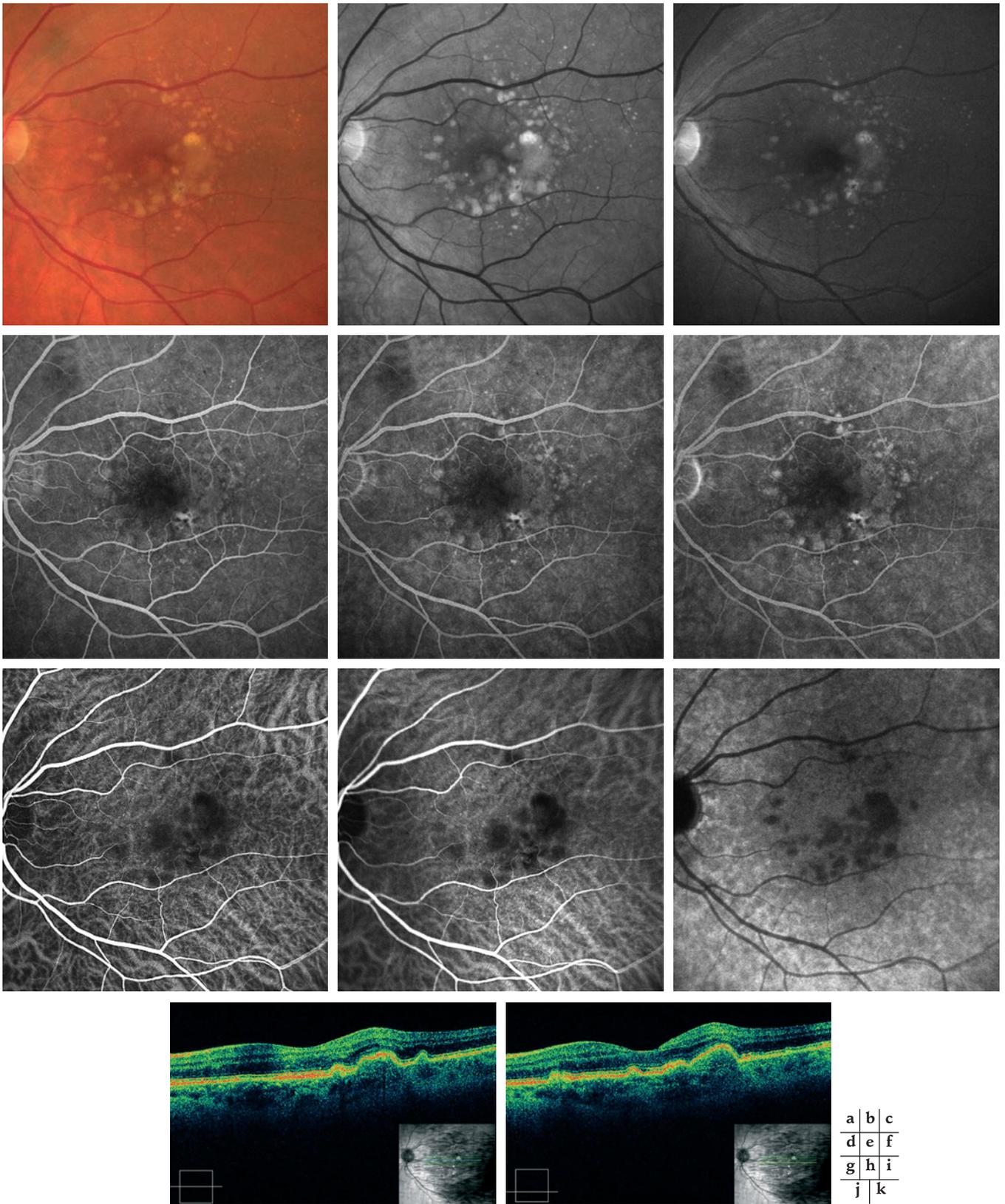


Fig. 24-6 – **Drusen séreux.** **a.** Cliché couleur. Nombreux drusen périmaculaires confluents en temporo-maculaire. **b.** Cliché anérythre. Les différents drusen séreux qui composent l'amas temporo-maculaire sont identifiables. Notez deux migrations pigmentaires discrètes en temporal inférieur. **c.** Cliché en lumière monochromatique bleue. Diminution de la visibilité des drusen séreux. Le pigment xanthophylle central est visible, ainsi que les fibres optiques le long des vaisseaux temporaux supérieurs et inférieurs. **d., e. et f.** Angiographie à la fluorescéine. Coloration précoce des drusen situés à proximité des migrations pigmentaires, mais dont l'hyperfluorescence ne varie pas tout au cours de l'examen. Par ailleurs, les autres drusen séreux sont peu ou modérément fluorescents au temps tardif. **g., h. et i.** Angiographie au vert d'indocyanine. Au temps précoce, hypofluorescence discrète de l'ensemble des drusen séreux, alors que, progressivement, cette hypofluorescence s'accroît et devient très marquée, très intense, à bords nets. **j. et k.** OCT. Deux coupes horizontales maculaires successives montrent la différence dans la taille des drusen ainsi que dans la réflectivité du matériel qu'ils contiennent.

Tableau 24-II
Maculopathie liée à l'âge.

| | | Drusen | | | |
|------------------------------------|--------------|------------------------------|------------------------------|----------------------------|-----------------------------|
| | | Miliaires | Séreux | Calcifiés | Pseudo-drusen |
| Biomicroscopie | Taille | < 63 µm | > 125 µm, épaisse | Grosse | Variable |
| | Bords | Nets | Flous | Nets | Estompés |
| | Aspect | Blanc | Jaunâtre | Brillant | Sinueux |
| | Localisation | Pôle postérieur | Temporo-maculaire | Péri-centrale | Arc temporal |
| Angiographie à la fluorescéine | Précoce | Hyperfluorescence | Hypo fluorescence | Hypo fluorescence | Invisible |
| | Tardif | Hyperfluorescence = choroïde | Hyperfluorescence > choroïde | Coloration | Invisible |
| Angiographie au vert d'indocyanine | Précoce | Hyperfluorescence | Hypo fluorescence | Hypo fluorescence | Invisible |
| | Tardif | Hyperfluorescence | Hypo fluorescence profonde | Hypo fluorescence discrète | Hypo fluorescence en réseau |

Drusen miliaires

À l'examen biomicroscopique et sur les clichés couleur en paire stéréoscopique, les drusen miliaires sont des lésions rondes, de petite taille (moins de 65 µm), à bords nets, et de couleur blanc jaunâtre. Les clichés monochromatiques en lumière verte les mettent particulièrement en évidence, tandis que les clichés monochromatiques en lumière bleue les atténuent. Ils ne présentent pas d'auto-fluorescence, probablement en raison de leur taille. En angiographie à la fluorescéine, ils s'avèrent beaucoup plus nombreux qu'à l'examen biomicroscopique. Ils présentent typiquement une hyperfluorescence par effet fenêtre à bords nets, apparaissant à la phase veineuse moyenne et diminuant parallèlement à la fluorescence de la choriocapillaire, tout en restant décelable. À l'angiographie au vert d'indocyanine, ils sont encore plus nombreux et identifiables dans la zone centrale du pigment xanthophylle. Leur hyperfluorescence augmente pour devenir intense aux temps tardifs. Ces drusen miliaires sont considérés comme des signes banals du vieillissement, sauf lorsqu'ils évoluent vers la confluence. Ils peuvent alors en imposer pour un gros drusen séreux et progressivement, par fusion, entraîner une modification du matériel qu'ils contiennent.

Drusen séreux

Les drusen séreux sont les vrais marqueurs de la DMLA et comportent un risque évolutif majeur. À l'examen biomicroscopique et sur les clichés couleur en paire stéréoscopique, ils sont plus volumineux, de forme variée, irrégulière, polycyclique et de consistance épaisse qui leur donne un contour flou (fig. 24-6a). Parmi les clichés monochromatiques et en autofluorescence, le cliché en lumière monochromatique verte les met le mieux en évidence (fig. 24-6, b et c). L'angiographie à la fluorescéine colore progressivement leur contenu (fig. 24-6, d et e), de telle sorte qu'ils deviennent aux temps tardifs habituellement modérément hyperfluorescents (fig. 24-6f). L'angiographie au vert d'indocyanine les détecte nettement, surtout au *scanning laser ophthalmoscope* (SLO), comme des taches hypofluorescentes (fig. 24-6 g) s'accroissant aux temps tardifs (fig. 24-6, h et i). Leur dimension, leur nombre et leur degré de confluence peuvent alors être précisés de façon aisée (Arnold *et al.*, 1997). L'OCT les montre sous forme de saillie arrondie, de taille souvent discrète, contenant du matériel modérément hyper-réfléctif (fig. 24-6, j et k).

Le groupe des drusen séreux inclut aussi les drusen séreux granulaires et les drusen séreux fluides. Leur évolution se fait parfois

vers la calcification, plus fréquemment vers la régression — laissant une plage d'atrophie focale de l'épithélium pigmentaire — mais, surtout, vers la confluence, pouvant même conduire à un décollement drusenoïde.

Pseudo-drusen réticulés

Les drusen bleus (Soubrane *et al.*, 1987), ou drusen réticulés (Klein *et al.*, 1991) ou pseudo-drusen réticulés (Arnold *et al.*, 1997), ont été identifiés plus récemment. Ils se présentent comme un réseau cérébroïde, jaunâtre, s'étalant surtout au-dessous des vaisseaux temporo-supérieurs. Les autres méthodes d'imagerie ne permettent pas de les mettre en évidence, sauf en angiographie au vert d'indocyanine avec le SLO dans quelques rares cas. Ces caractéristiques étayent la théorie de Sarks, selon laquelle il s'agirait d'une diminution de la densité vasculaire au niveau de la couche de Sattler et non pas d'un dépôt situé sous l'épithélium pigmentaire. Leur risque très élevé de complication néovasculaire est peut-être lié à la perturbation circulatoire choroïdienne.

Risques associés

Le risque de chaque type de drusen reste encore à préciser en fonction des diverses associations possibles, de la quantification respective objective de chaque type et, surtout, de leur analyse sur tous les moyens d'imagerie, et probablement en fonction des génotypes associés. En effet, les études épidémiologiques n'ont déterminé le risque d'apparition de complications qu'en fonction du type prédominant des drusen dans l'aire des 1 500 µm centraux sur des clichés stéréoscopiques couleur. Selon ces critères, les drusen séreux comportent le risque le plus élevé de complication néovasculaire (de 12 % à 47 % à cinq ans selon l'association éventuelle à des altérations de l'épithélium pigmentaire). Par conséquent, la maculopathie liée à l'âge constitue un facteur important à dépister et à surveiller car, depuis peu, un traitement peut prévenir la progression vers les complications cécitantes.

ASPECT CLINIQUE DE LA FORME ATROPHIQUE DE DMLA

Jusque récemment « parent pauvre » de la DMLA, l'identification de facteurs pronostiques d'évolution et de possibilités thérapeutiques a entraîné un regain d'intérêt pour cette forme de DMLA. Le dévelop-

pement de la complication atrophique maculaire est associé aux précurseurs, en particulier aux drusen séreux. L'apparition des plages d'atrophie et leur extension s'effectuent par régression des drusen, remplacés par une hypopigmentation puis par de l'atrophie. L'élargissement et la confluence progressive des différentes zones d'atrophie, d'abord en « fer à cheval » puis en véritable anneau périfovéal, peut permettre une conservation d'acuité visuelle utile mais avec un champ visuel central extrêmement limité (Sunness et al., 1997). La zone centrale de la fovéa n'est atteinte qu'au stade tardif de l'affection aboutissant à l'atrophie géographique. Certaines formes évolutives plus rares peuvent atteindre d'emblée toute la zone maculaire, soit à l'issue d'une résorption d'un décollement de l'épithélium pigmentaire, le plus fréquemment drusoïde (Roquet et al., 2004), ou lors de la résolution d'une lésion pseudo-vitelliforme (Burgess et al., 1987 ; Glacet-Bernard et al., 1990) ou, enfin, lors de la régression d'une vascularisation sous-épithéliale occulte (Coscas et al., 1989). La fonction visuelle est bien sûr atteinte de façon sévère quand la fovéa est affectée, du fait de l'absence d'épithélium pigmentaire mais aussi de rétine neurosensorielle et de photorécepteurs sus-jacents. L'atteinte du centre de la fovéa, et la baisse d'acuité visuelle, sont liées à l'extension de l'atrophie qui se poursuivra encore ultérieurement (Sunness et Applegate, 2005). L'étude des autres composants de la fonction visuelle permet d'en affiner l'évaluation, en particulier la stabilité de la fixation — un élément fondamental de la lecture — par la périmétrie.

L'examen biomicroscopique et les paires stéréoscopiques couleur de l'atrophie géographique sont typiques, avec une lésion centrale claire, à bords nets mais irréguliers, polylobée ou festonnée, souvent ponctuée de grains de pigment (fig. 24-7a). Les clichés en lumière rouge et infrarouge précisent de plus l'existence d'une épargne centrale (fig. 24-7, b et c). On distingue les gros troncs choroïdiens, dont la paroi blanche borde la colonne sanguine. Leur visibilité dépend du degré d'atrophie de la couche moyenne des gros troncs. L'imagerie en autofluorescence met en évidence une augmentation d'autofluorescence dans la zone jonctionnelle où l'épithélium pigmentaire est encore préservé (Ruckmann et al., 1997 ; Bindewald et al., 2005) (fig. 24-7d). L'augmentation de l'autofluorescence est probablement liée à l'accumulation de lipofuscine dans l'épithélium pigmentaire ; elle est corrélée positivement à la rapidité d'extension de l'atrophie géographique (Scholl et al., 2004). Une zone importante d'hyperautofluorescence intense autour d'une zone d'atrophie semble constituer un risque majeur de progression (Holz et al., 2001). Cette extension s'effectue avec une médiane de 2,29 mm² par an pour Sunness et al. (1999) et une médiane de 1,52 mm² par an dans l'étude FAM (Holz et al., 2007). Différents phénotypes d'hyperautofluorescence anormale ont pu être identifiés pour lesquels la signification doit être testée en clinique courante (dentelé, réticulé, tacheté, fragmenté, linéaire, focal) (Bindewald et al., 2005).

L'angiographie à la fluorescéine révèle une transmission anormale car elle permet d'observer à un stade peu évolué le fin réseau vasculaire précoce de choriocapillaire résiduelle. Lors de la progression de l'atrophie, la perfusion des gros troncs choroïdiens contraste avec l'hypofluorescence centrale précoce (fig. 24-7e). Aux temps moyens et tardifs, la plage d'atrophie devient de plus en plus fluorescente (fig. 24-7, f et g) et révèle la coloration sclérale progressive avec les troncs choroïdiens en ombres chinoises. Des drusen, surtout séreux, ou des petites zones d'atrophie parsèment l'aire maculaire restante. L'angiographie en lumière infrarouge avec le vert d'indocyanine délimite la zone dégénérée dans laquelle les gros troncs choroïdiens semblent de diamètre plus important de par leur visibilité directe. Aux temps très tardifs, l'hypofluorescence est fonction du degré d'atrophie. L'intérêt essentiel de l'angiographie

en lumière infrarouge avec le vert d'indocyanine est la révélation d'une néovascularisation associée, proliférant en général sur les bords des zones d'atrophie.

En OCT, l'hyper-réflexivité s'étend en profondeur vers la choroïde externe, alors que la rétine neurosensorielle sus-jacente est très amincie dans la zone atteinte. L'intérêt majeur de l'OCT réside dans la mise en évidence d'une accumulation de fluide imposant la recherche d'une néovascularisation choroïdienne. Des néovaisseaux peuvent se développer soit à un stade précoce (Sunness et al., 1999 ; Augood et al., 2004), soit à un stade tardif avec une fréquence très variable — de 11 % à 20 % à cinq ans respectivement pour Schatz et Sunness (Schatz et McDonald, 1989 ; Sunness, 1999). Dans cette complication, la choriocapillaire et la choroïde sont impliquées au premier chef mais leur atteinte est considérée plutôt comme une conséquence que comme un facteur initiateur. L'étroite interaction de l'épithélium pigmentaire et de la choriocapillaire est connue depuis fort longtemps : l'atrophie de l'une des deux couches entraîne celle de l'autre (Heriot et al., 1984), sans que l'on puisse souvent déterminer le site de l'atteinte primitive.

COMPLICATION NÉOVASCULAIRE DE LA DÉGÉNÉRESCENCE MACULAIRE LIÉE À L'ÂGE

La dénomination même de néovaisseaux « choroïdiens » de la DMLA implique une participation choroïdienne dans leur survenue. Anatomiquement, tant les modèles expérimentaux imparfaits dont nous disposons jusqu'à présent que les pièces anatomopathologiques humaines prouvent l'origine choroïdienne de cette néovascularisation. Néanmoins, l'origine anatomique ne permet pas d'affirmer que leur mécanisme de survenue soit choroïdien. Certes, il existe un certain nombre d'arguments pour suggérer un rôle en particulier du flux sanguin choroïdien dans l'angiogenèse de la DMLA. Des études cliniques peu nombreuses portant sur un nombre de patients d'importance variable ont mis en évidence des modifications du flux sanguin choroïdien chez les patients présentant une DMLA néovasculaire (Pauleikhoff et al., 1999 ; Mori et al., 2005 ; Pournaras et al., 2006). Les modifications du flux sanguin choroïdien pourraient être responsables de la sévérité de l'évolutivité de la DMLA (Grunwald et al., 2005), mais l'ischémie choroïdienne n'a pour l'instant pas été démontrée. Pourtant, l'hypertension artérielle est depuis longtemps proposée comme un facteur de mauvais pronostic dans la DMLA. D'une part la *Macular Photocoagulation Study* a démontré que chez les patients hypertendus, la photocoagulation des néovaisseaux juxtafovéaux pré-épithéliaux visibles n'était pas statistiquement significative par rapport à l'évolution spontanée (*Macular Photocoagulation Study Group*, 1994) et, autre part, que l'hypertension favorisait la progression des formes précoces vers des formes évoluées (Grunwald et al., 2005 ; Metelitsina et al., 2006). Les signes cliniques de DMLA pourraient être liés à la dégradation de la fonction de transport métabolique de l'épithélium pigmentaire secondaire à une perfusion choroïdienne altérée.

Les phénotypes de la DMLA dans sa forme néovasculaire ont toujours tenu la vedette, en particulier dans sa forme pré-épithéliale visible. Ce fut l'angiographie à la fluorescéine qui permit à Gass de découvrir la néovascularisation choroïdienne responsable des lésions disciformes et de la perte d'acuité visuelle. Cette découverte fondamentale a été à l'origine de nombreuses tentatives de classification, de l'analyse de leur évolution spontanée, de la connexion avec la MLA et de tentatives thérapeutiques. Mais ces néovaisseaux pré-épithéliaux visibles, gloire de l'angiographie à la fluorescéine, sont en fait les moins fréquents (moins de 15 %) et la plupart du temps secondaires à l'évolution des néovaisseaux sous-épithéliaux occultes

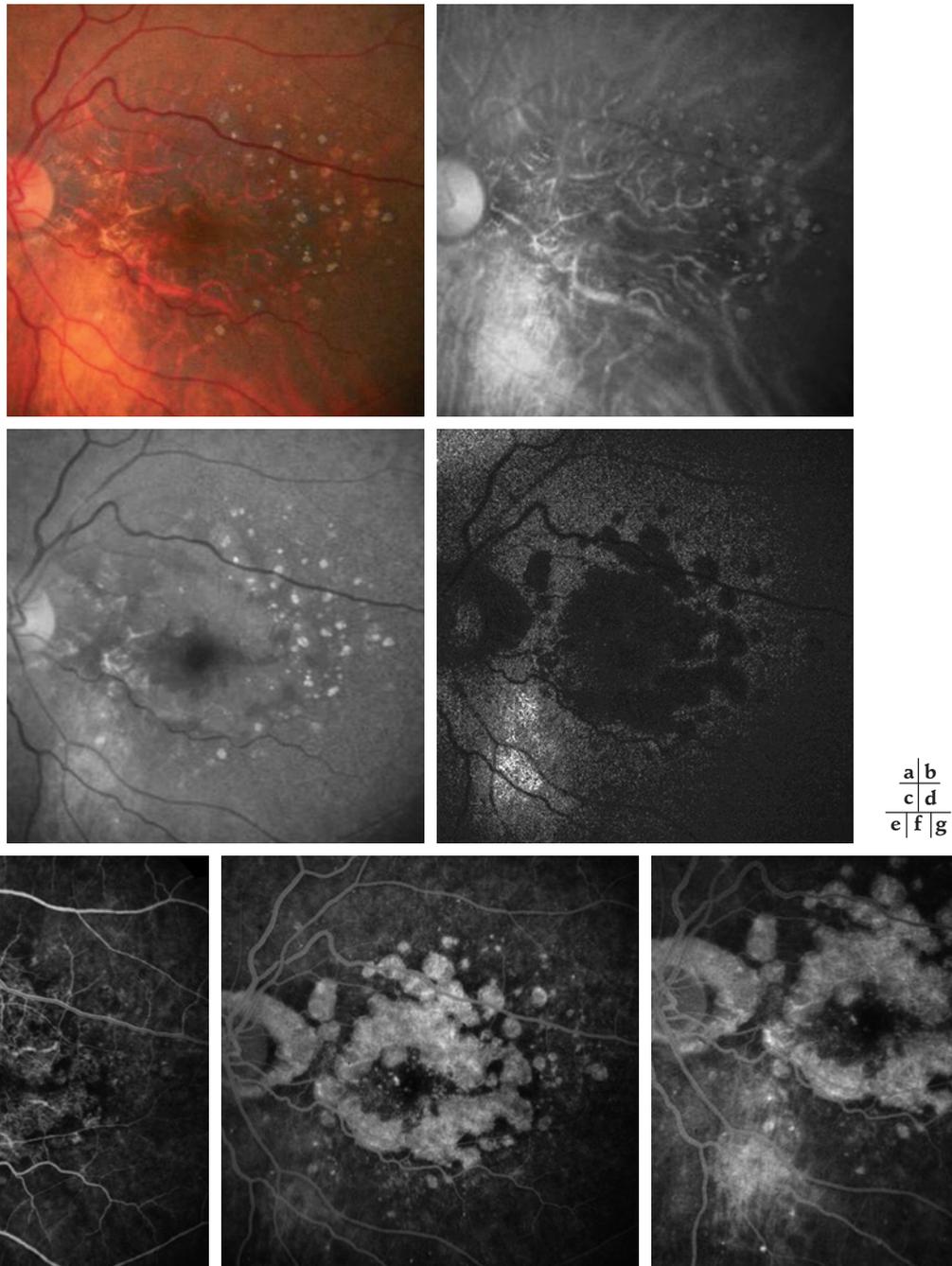


Fig. 24-7 – **Atrophie centrale.** **a.** Cliché couleur. Mise en évidence d'une zone claire centrale dépigmentée contenant des vaisseaux tortueux. Notez, à distance, en temporal en particulier, des petites lésions blanches réfringentes. **b.** Cliché en lumière monochromatique rouge. Visibilité parfaite des gros troncs choroidiens qui ne sont plus masqués par l'épithélium pigmentaire. **c.** Cliché en lumière monochromatique bleue. Mise en évidence du pigment xanthophylle centromaculaire. **d.** Cliché en autofluorescence. Hypo-autofluorescence de toute la zone atrophique. Hyper-autofluorescence en inféromaculaire. **e., f. et g.** Angiographie à la fluorescéine. Au temps précoce, imprégnation des gros troncs choroidiens profonds ; les artères présentent l'aspect vermiculé classique. Au fur et à mesure de l'examen angiographique, l'hyperfluorescence des zones d'atrophie augmente, les délimitant très nettement, puis diminue discrètement aux temps les plus tardifs.

(de l'ordre de 85 %), gloire de l'angiographie au vert d'indocyanine. Certes, à l'heure des traitements anti-angiogéniques, ces distinctions pourraient paraître obsolètes et inutiles. Pourtant, c'est grâce à elles qu'il sera vraisemblablement possible de continuer à creuser le chemin de la thérapeutique vers la prévention.

Néovaisseaux sous-épithéliaux occultes

Les néovaisseaux sous-épithéliaux occultes représentent la forme typique de la DMLA exsudative, par leur fréquence lors du diagnos-

tic initial (85 %) (Haddad et al., 2002 ; Beaumont et Kang, 2006), par leur survenue sur un terrain associant les précurseurs identifiés comme étant à haut risque — drusen sévères et migrations pigmentaires —, par leur évolution spontanée vers les néovaisseaux pré-épithéliaux visibles dans 46 % à 52 % des cas en deux ou trois ans, par leur conversion en néovaisseaux pré-épithéliaux prédominants dans 28 % à 40 % des cas et par la mise en évidence constante d'un soulèvement de l'épithélium pigmentaire infraclinique qui peut évoluer vers un décollement de l'épithélium pigmentaire fibrovasculaire. La forme symptomatique considérée comme décompensée

est définie par une baisse d'acuité visuelle de cinq lettres à l'échelle ETDRS, un doublement de surface en angiographie à la fluorescéine ou l'apparition d'hémorragies rétinienne sur une période de douze semaines. Cette forme décompensée a été décrite vingt ans après la forme pré-épithéliale. Elle était suspectée devant une atteinte de l'acuité visuelle, d'abord limitée (Soubrane *et al.*, 1987) puis baissant lentement (Bressler *et al.*, 1988), associée à des métamorphoses d'installation insidieuse. Le diagnostic n'en était pas aisé en raison de signes biomicroscopiques extrêmement discrets (fig. 24-8a) : décollement séreux rétinien limité dans sa proéminence, très peu d'hémorragies (fig. 24-8b) ou, à l'inverse, très importantes à type d'hématomes, des exsudats profonds abondants à type de rétinite circinée. L'abondance de ces exsudats profonds

témoigne de la chronicité de l'évolution de la néovascularisation sous-épithéliale s'étendant histologiquement au sein de la membrane de Bruch sous l'épithélium pigmentaire. Les clichés avant injection de colorant montrent une hyperautofluorescence inhomogène et inconstante mais un décollement séreux rétinien souvent visible sur les clichés monochromatiques en lumière bleue. L'aspect en angiographie à la fluorescéine est étonnant et inattendu pour une néovascularisation. En effet, aux temps précoces, la zone maculaire est hypofluorescente de manière prédominante, suggérant une hypoperfusion choroïdienne (fig. 24-8c). Au fur et à mesure de la séquence, de petites plages hyperfluorescentes donnent lieu à une coloration inhomogène ou une diffusion modérée irrégulière centrale (fig. 24-8d). L'étendue exacte de la lésion néo-

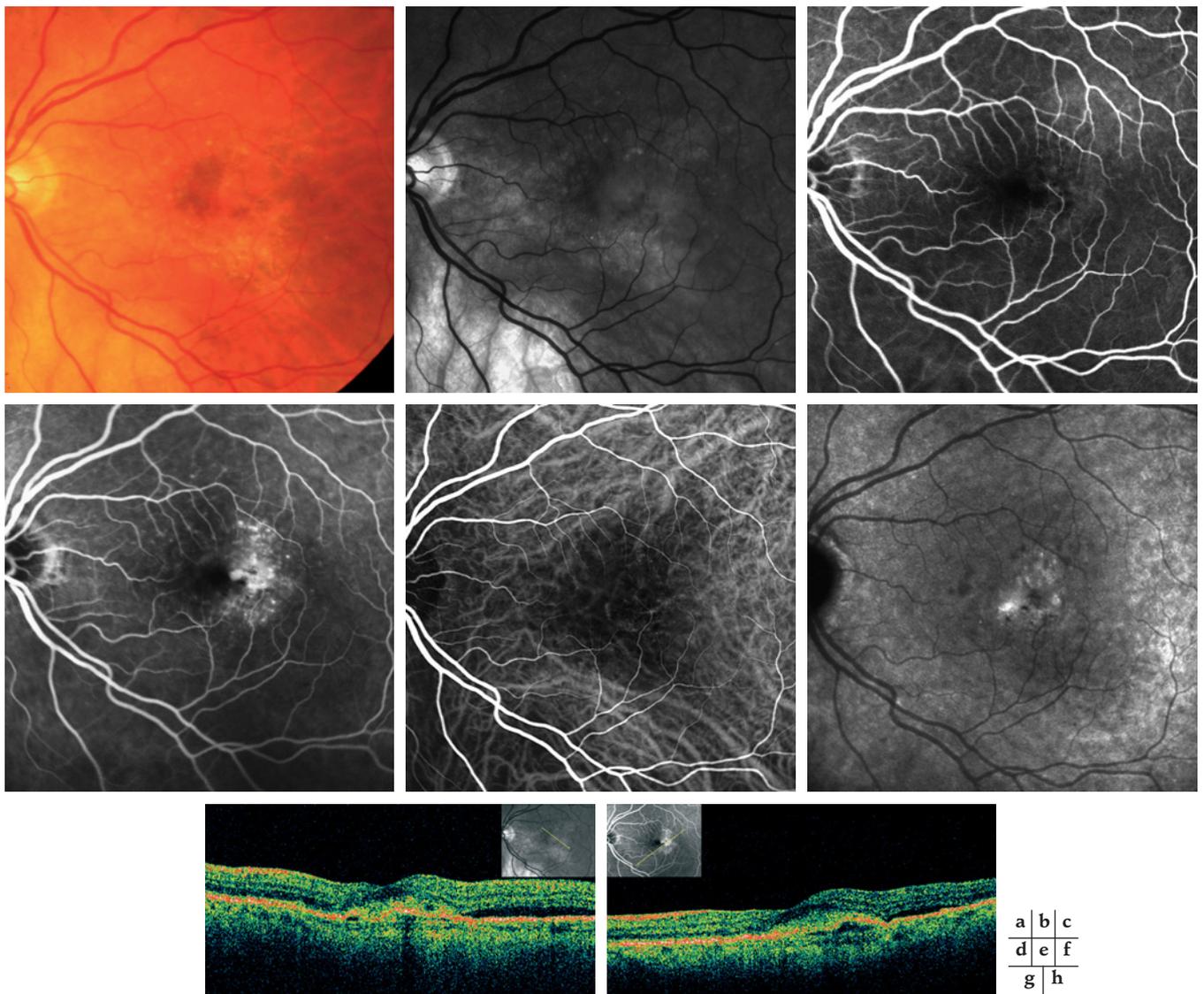


Fig. 24-8 – Néovaisseaux sous-épithéliaux occultes. **a.** Cliché couleur. Aspect flou de la région centromaculaire, d'environ deux diamètres papillaires. Pas d'hémorragie, pas d'exsudat identifiable. **b.** Cliché en lumière anérythre. Aspect flou, blanc de la région centrale avec quelques drusen péri-lésionnels. **c.** et **d.** Angiographie à la fluorescéine. Région maculaire au temps précoce relativement hypofluorescente. Un vaisseau veineux inférieur semble s'arrêter brutalement, permettant d'évoquer une éventuelle anastomose chorioretinienne. Néanmoins, au temps tardif, une diffusion localisée sur le raphé médian, entourée d'une coloration de multiples petits points autour de la lésion la plus évidente, permet d'affirmer l'existence d'une néovascularisation sous-épithéliale occulte. **e.** et **f.** Angiographie au vert d'indocyanine. Au temps précoce, réseau néovasculaire central à très faible contraste alors qu'au temps tardif, une coloration intense d'une partie de la lésion est évidente. L'hyperfluorescence la plus intense est dans la même localisation qu'en angiographie à la fluorescéine. Pas d'évidence d'anastomose chorioretinienne. Zone hypofluorescente arrondie en inter-papillo-maculaire et en supérieur correspondant aux drusen séreux. **g.** et **h.** OCT. Sur deux coupes obliques, mise en évidence d'une hyper-réflexivité accentuée en avant de l'épithélium pigmentaire. Discret décollement séreux rétinien en temporal inférieur. Effacement de la dépression fovéale. Accumulation liquidienne intrarétinienne extrêmement limitée.

vasculaire est impossible à déterminer aux temps tardifs, d'autant plus que de petits points hyperfluorescents apparaissent, parsemant le décollement séreux rétinien. Aux temps très tardifs, le bord d'un décollement séreux rétinien peut être souligné discrètement par le colorant. L'angiographie à la fluorescéine ne permet pas de soupçonner l'existence d'une réaction exsudative clinique devant la discrétion de la diffusion. C'est l'avènement de l'angiographie en lumière infrarouge au vert d'indocyanine, surtout avec le SLO, qui a permis de mettre en évidence le réseau néovasculaire profond de manière indiscutable. Aux temps précoces, des vaisseaux nourriciers centraux sont parfois identifiables et se résolvent en un réseau néovasculaire (fig. 24-8e) dont la rapidité d'imprégnation varie peu. Les néovaisseaux contrastent sur un fond hypofluorescent de l'ensemble de l'aire maculaire qui représente le décollement de l'épithélium pigmentaire associé. Le colorant est rapidement dilué, de telle sorte que le contraste avec la fluorescence du fond diminue. À la phase d'inversion, lorsque les vaisseaux rétinien sont vidés de colorant et que le fond choroidien est imprégné d'indocyanine, une plaque tardive de taille variable reste le témoin du tissu (fig. 24-8f).

L'OCT apporte des informations complémentaires dans ces cas où l'interprétation de l'angiographie à la fluorescéine apparaît critique. L'OCT a permis de faire le lien entre les néovaisseaux sous-épithéliaux occultes isolés (type II de la MPS) et les décollements fibrovasculaires (type I de la MPS) (*Macular Photocoagulation Study Group*, 1991). En effet, un soulèvement constant de l'épithélium pigmentaire non visible en biomicroscopie accompagne l'accumulation de fluide, d'importance variable, sous-rétinien souvent mais surtout dans la rétine externe (fig. 24-8g). Ce soulèvement de l'épithélium pigmentaire est le témoin du processus néovasculaire provenant de la choriocapillaire et s'étalant au sein de la membrane de Bruch avec le tissu fibreux de soutien. L'augmentation, limitée ou non au centre de la macula (fig. 24-8h), de l'épaisseur rétinienne — mesurée entre la couche limitante interne et l'épithélium pigmentaire — est liée à une exsudation anormale à partir de néovaisseaux. Les néovaisseaux sous-épithéliaux occultes eux-mêmes se manifestent parfois par une hyper-réflexivité avec un épaississement localisé de l'épithélium pigmentaire, une irrégularité ou une fragmentation adjacente dues aux altérations de l'épithélium pigmentaire (Coscas *et al.*, 2007).

Parfois, lors de l'examen systématique d'un second œil symptomatique, le stade non décompensé est observé devant des anomalies difficiles à classer en angiographie à la fluorescéine alors qu'en angiographie au vert d'indocyanine, une plaque centrale de coloration tardive témoigne de la menace silencieuse pesant sur la vision centrale.

Néovaisseaux sous- et pré-épithéliaux

L'évolution des néovaisseaux sous-épithéliaux occultes se fait dans 46 % à 52 % des cas vers la perforation de l'épithélium pigmentaire sus-jacent et la prolifération d'un bouquet de néovaisseaux pré-épithéliaux donc visible. Cette modification se traduit toujours par une accentuation de la symptomatologie et entraîne une accélération de l'évolutivité de la lésion (Bressler *et al.*, 2004). Les signes biomicroscopiques, angiographiques à la fluorescéine et à l'angiographie en lumière infrarouge au vert d'indocyanine, mettent rapidement en évidence cette modification majeure. En effet, en biomicroscopie, le décollement séreux rétinien devient plus évident et les néovaisseaux pré-épithéliaux peuvent être entourés d'une frange hémorragique comme classiquement décrit (fig. 24-9a). Le bouquet de néovaisseaux pré-épithéliaux visibles classiques (fig. 24-9d) illumine l'angiographie à la fluorescéine, avec son imprégnation précoce et sa diffusion tardive (fig. 24-9e). L'angiographie en lumière infrarouge au vert d'indocyanine décèle les deux types de

réseaux néovasculaires, l'un disparaissant rapidement, celui des néovaisseaux pré-épithéliaux (fig. 24-9, f et g), l'autre présentant la coloration tardive habituelle des néovaisseaux sous-épithéliaux (fig. 24-9h).

L'OCT extériorise une accumulation liquidienne plus importante avec un décollement séreux de la rétine neurosensorielle (fig. 24-9i), associé ou non à une infiltration liquidienne diffuse dans cette rétine ou à l'accumulation en logettes cystoïdes (fig. 24-9j) parfois très volumineuses au centre. Des zones d'hyper-réflexivité relative au contact ou à distance de l'épithélium pigmentaire suggère la présence de néovaisseaux pré-épithéliaux visibles qu'il faut distinguer d'autres structures hyper-réflexives — pigment, fibrose, exsudat, matériel pseudo-vitelliforme. Ces néovaisseaux mixtes peuvent évoluer vers des pré-épithéliaux prédominants dans 28 % à 40 % des cas (fig. 24-10) (Soubrane, 2007d).

Développement d'un décollement de l'épithélium pigmentaire clinique

L'existence d'un plan de clivage entre l'épithélium pigmentaire et la membrane de Bruch est créée par la prolifération des néovaisseaux sous-épithéliaux, manifestée sur l'OCT par l'existence du soulèvement de l'épithélium pigmentaire. Son accentuation entraîne l'apparition d'un décollement de l'épithélium pigmentaire cliniquement identifiable. Ce décollement peut être adjacent aux néovaisseaux sous-épithéliaux et présenter l'hyperfluorescence précoce intense homogène décrite habituellement dans les décollements séreux de l'épithélium pigmentaire ou, plus fréquemment, résulter de l'envahissement progressif du décollement par les néovaisseaux sous-épithéliaux pour entraîner la constitution du décollement fibrovasculaire. Le décollement fibrovasculaire est évident non seulement en OCT mais aussi sur l'angiographie au vert d'indocyanine.

Apport de l'imagerie

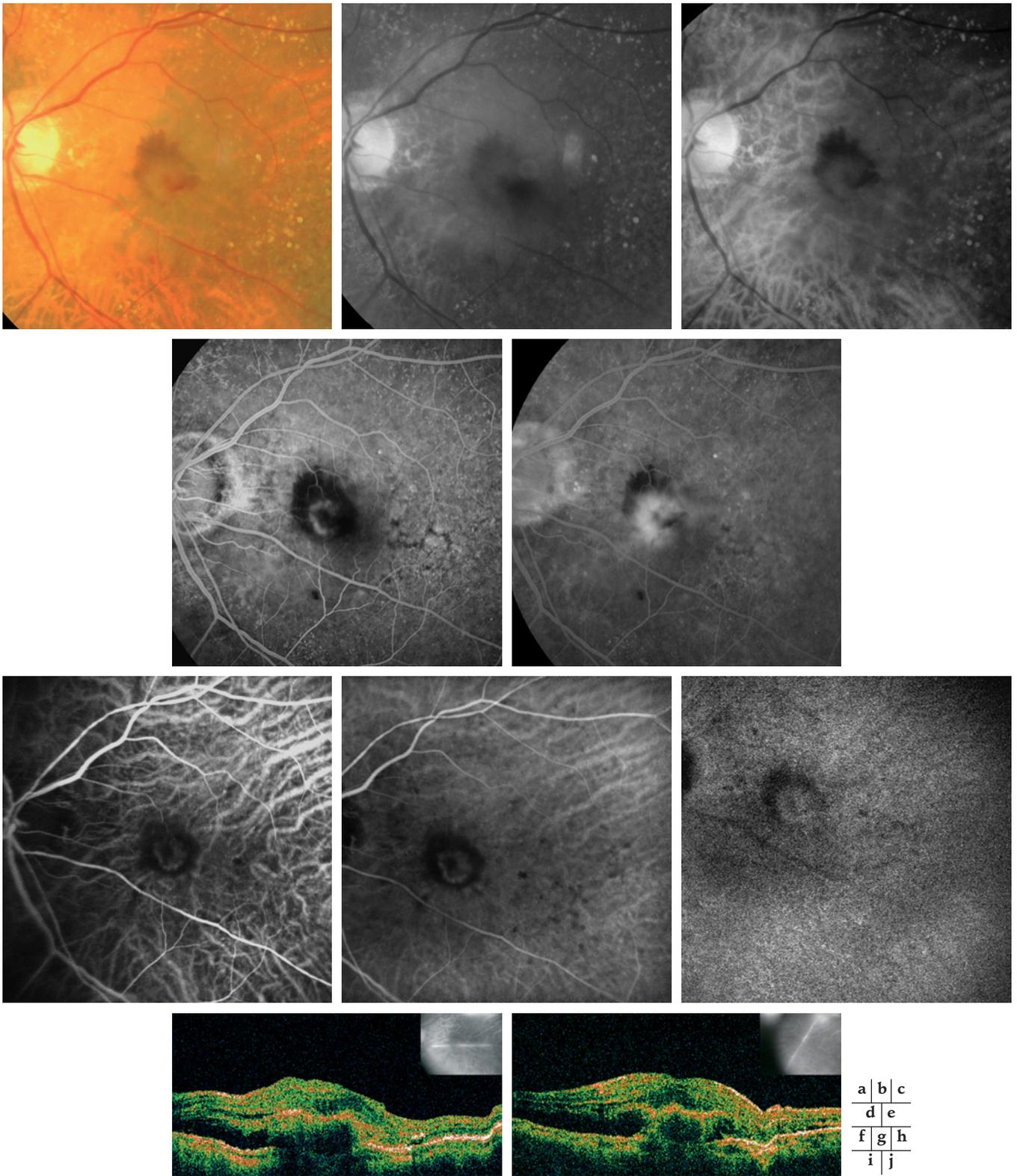
La connaissance de la séquence évolutive des néovaisseaux sous-épithéliaux est donc complètement modifiée par l'apport des différentes imageries (Soubrane, 2007c). Ceci est fondamental car cette séquence permet actuellement de mieux comprendre les indications, les complications et le résultat des thérapeutiques à notre disposition. C'est dire qu'à tous les stades de diagnostic et du suivi évolutif, les diverses imageries restent indispensables pour dépister les premiers néovaisseaux, pour affirmer leur présence et leur degré d'évolutivité, pour évaluer les réactions exsudatives avant et pendant le traitement et pour faire le bilan des complications éventuelles (fig. 24-11).

Récemment, l'OCT a été l'objet d'un certain engouement, partiellement justifié, mais elle ne permet évidemment pas actuellement de « voir » un réseau néovasculaire, ni d'en analyser le degré de perfusion, de maturation ou de fibrose. En effet, rappelons que toute interprétation d'une coupe OCT antéro-postérieure nécessite d'être corrélée à l'image correspondante du fond d'œil et à sa localisation exacte par rapport aux repères visibles sur l'image angiographique.

Néovaisseaux pré-épithéliaux visibles

Qu'est-il advenu de la diva de la DMLA qui est à l'origine de nos connaissances ?

Ces néovaisseaux pré-épithéliaux visibles ayant traversé l'épithélium pigmentaire sont le plus souvent la résultante de l'évolution spontanée des néovaisseaux sous-épithéliaux occultes et leur identification dépend du moment de la première consultation. Mais la forme vedette des néovaisseaux pré-épithéliaux d'emblée est rare et



| | | |
|---|---|---|
| a | b | c |
| d | e | |
| f | g | h |
| i | j | |

Fig. 24-9 – **Néovaisseaux pré-épithéliaux visibles.** **a.** Cliché couleur. Lésion disciforme centrale bordée d'une frange hémorragique supérieure relativement marquée. **b.** Cliché en lumière monochromatique bleue. Mise en évidence du pigment xanthophylle. **c.** Cliché en lumière monochromatique rouge. Les drusen calcifiés et séreux temporaux sont bien visibles. **d.** et **e.** Angiographie à la fluorescéine. Imprégnation précoce d'une lésion circulaire centromaculaire bordée par des hémorragies sur 360° qui donnent lieu, au temps tardif, à une diffusion extrêmement marquée. **f.**, **g.** et **h.** Angiographie au vert d'indocyanine. Au temps veineux précoce, mise en évidence d'une lésion en « fer à cheval » hyperfluorescente entourée d'un anneau hypofluorescent. Au temps veineux tardif, diminution de la fluorescence de cette portion. Au temps tardif, la plage hyperfluorescente est légèrement plus étendue que précédemment. **i.** et **j.** OCT. Hyper-réflexivité marquée au niveau de la face profonde de la rétine neurosensorielle entraînant un ombrage sous-jacent, probablement lié partiellement aux néovaisseaux mais aussi à l'hémorragie adjacente. Décollement séreux rétinien en nasal de la lésion. Accumulation liquidienne particulièrement nette en **j** sous la zone fovéale.

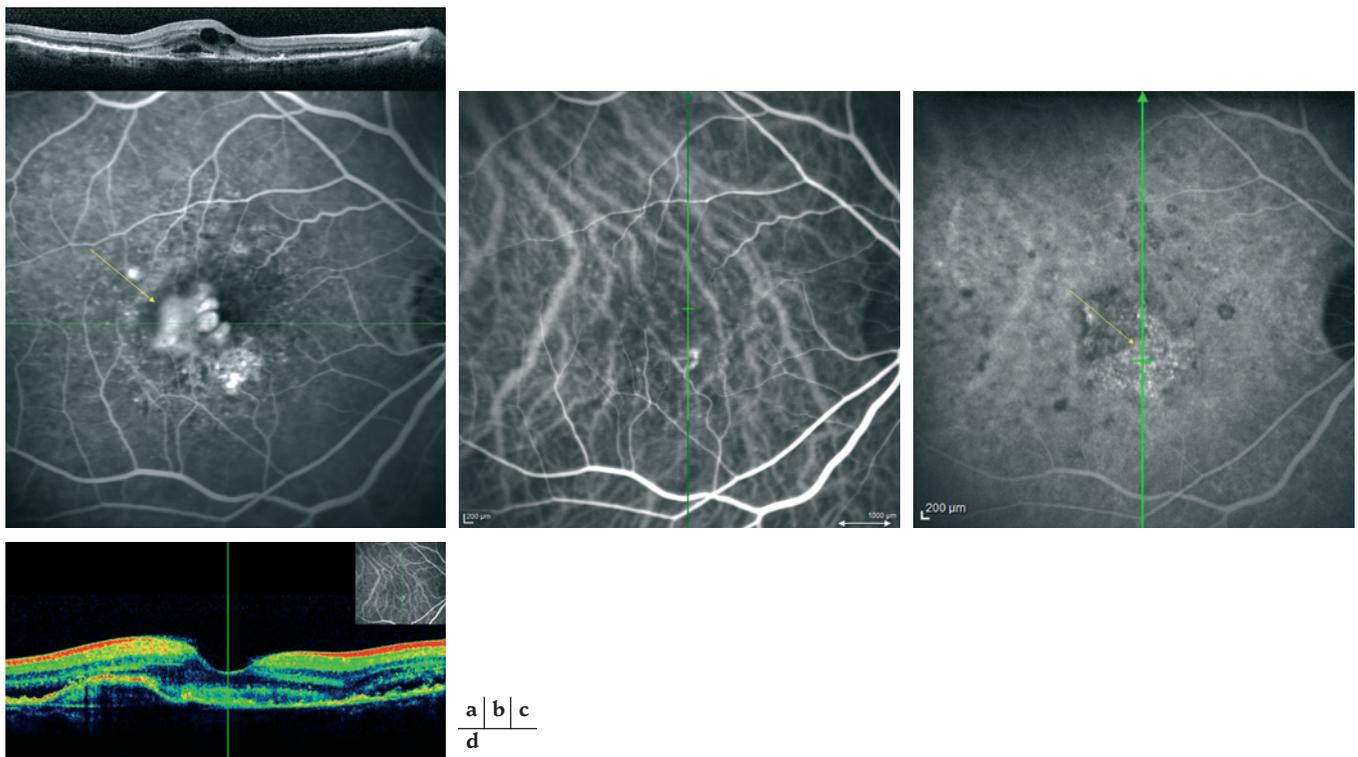


Fig. 24-10 – **Néovaisseaux pré- et sous-épithéliaux associés.** **a.** Angiographie à la fluorescéine. Au temps moyen, mise en évidence d'un décollement de l'épithélium pigmentaire temporal, de fluorescence homogène, peu soulevé, bordé en nasal par des logettes d'œdème maculaire cystoïde et, probablement, des néovaisseaux pré-épithéliaux. Par ailleurs, présence d'une zone irrégulière et marécageuse en nasal inférieur de néovaisseaux sous-épithéliaux occultes. Sur l'OCT sus-jacent, on observe d'une part le soulèvement de l'épithélium pigmentaire, et d'autre part, les logettes d'œdème maculaire cystoïde intrarétiniennes larges mais peu nombreuses. **b.** et **c.** Angiographie au vert d'indocyanine. Au temps précoce, hyperfluorescence très limitée au temps veineux. Ultérieurement, mise en évidence de deux zones d'hyperfluorescence : l'une relativement discrète correspondant au décollement de l'épithélium pigmentaire observé en angiographie à la fluorescéine ainsi qu'aux logettes cystoïdes, et l'autre, plus marquée, correspondant aux néovaisseaux sous-épithéliaux plus étendus qu'à l'angiographie à la fluorescéine. **d.** OCT (Spectralis, Heidelberg). L'OCT montre le décollement de l'épithélium pigmentaire avec une hyper-réflexivité sous-jacente modérée, le décollement séreux rétinien en temporal, l'effacement relatif de la dépression fovéale et l'accumulation liquidienne modérée dans l'ensemble des couches externes de la rétine.

son appartenance à la DMLA mise en doute par l'absence quasi constante de précurseurs à risque de néovascularisation. Ainsi, devant ces néovaisseaux pré-épithéliaux isolés, parfois associés à des drusen miliaires, exceptionnellement à des drusen séreux, l'évocation d'une néovascularisation idiopathique est légitime. La symptomatologie de ces néovaisseaux pré-épithéliaux purs d'emblée est également différente, avec une baisse d'acuité visuelle brutale, un décollement séreux rétinien bombant en biomicroscopie, des hémorragies rétiniennes ou sous-rétiniennes fréquentes mais peu étendues, des exsudats profonds rares. L'angiographie à la fluorescéine dévoile la perfusion précoce de ce réseau néovasculaire, souligné d'un cercle hypofluorescent, avec une circulation rapide du colorant, l'identification de la diffusion à partir du bord du réseau néovasculaire avant la cinquième minute et, au temps tardif, la coloration des logettes cystoïdes de reconnaissance difficile en dehors de l'aire centrale. L'angiographie en infrarouge au vert d'indocyanine décèle l'hyperfluorescence précoce à fort contraste bien délimitée, soulignée là aussi par un halo hypofluorescent avec une coloration tardive moins intense et bien circonscrite. La dilution du colorant est rapide. L'OCT met là aussi en évidence les signes indirects de la néovascularisation : accumulation de fluides sous-rétiniens ou intrarétiniens entraînant un épaississement de la rétine neurosensorielle avec un comblement de la dépression fovéale. Les néovaisseaux pré-épithéliaux eux-mêmes sont parfois visibles, en avant ou directement accolés à l'épithélium pigmentaire.

Formes évoluées

L'évolution spontanée à long terme de ces lésions s'effectue vers la perte d'acuité visuelle et l'apparition d'un scotome central en l'absence d'approche thérapeutique. L'évolution vers la lésion disciforme tardive est la résultante de toutes les formes cliniques de néovaisseaux. Elle s'accompagne souvent de la maturation de la néovascularisation qui devient imperméable aux différents colorants, entraînant ainsi la diminution de l'exsudation. Dans nombre de lésions anciennes, on peut aussi observer des zones d'atrophie, le plus souvent centrale, qui permettent de voir directement les vaisseaux nourriciers devenus matures. Mais la plus grande partie de ces lésions « cicatricielles » est occupée par du tissu glial.

FORMES CLINIQUES PARTICULIÈRES

Anastomoses chorioretiniennes

Cette forme de DMLA est très particulière puisqu'elle met en relation la circulation rétinienne et la circulation choroïdienne, habituellement associée à une néovascularisation choroïdienne, sans que la certitude ne puisse être acquise jusqu'à présent quant au mode de survenue et à l'origine de la prolifération vasculaire. De nombreuses dénominations en fonction de l'étiopathogénie suspectée

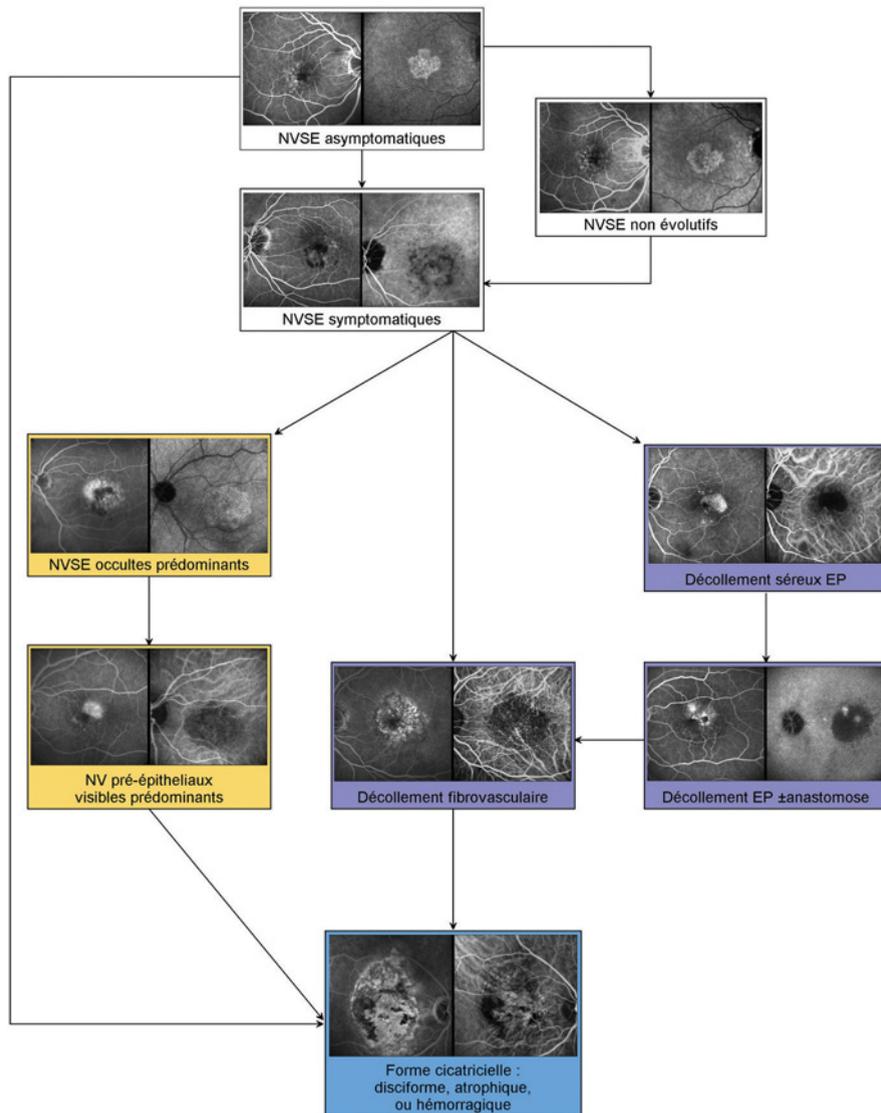


Fig. 24-11 – Séquence évolutive clinique des néovaisseaux sous-épithéliaux occultes de la DMLA.

(Soubrane, 2007a) lui ont été attribuées : anomalies vasculaires rétiniennes (Hartnett *et al.*, 1996), anastomoses chorioretiniennes (Coscas et Soubrane, 1994), complexes vasculaires rétiniens profonds anormaux (Lafaut *et al.*, 2000), proliférations angiomateuses rétiniennes (Yannuzzi *et al.*, 2001). En effet, si depuis de très nombreuses années (Blair et Aaberg, 1971) les anastomoses chorioretiniennes étaient connues à un stade tardif des lésions disciformes, ce n'est que plus récemment, en particulier grâce à l'angiographie au vert d'indocyanine, qu'elles ont été mises en évidence à un stade précoce, le plus fréquemment associé à un décollement de l'épithélium pigmentaire. Dans un certain nombre de cas, l'absence de décollement de l'épithélium pigmentaire a été à l'origine de l'hypothèse d'une origine rétinienne de la prolifération (Yannuzzi *et al.*, 2001). À l'inverse, l'existence d'un décollement de l'épithélium pigmentaire et celle de néovaisseaux, la plupart du temps associés à des drusen séreux, ont conduit à inclure cette anomalie dans la DMLA.

À l'examen biomicroscopique, l'anastomose elle-même est difficile à mettre en évidence, mais l'existence d'une petite hémorragie intrarétinienne arrondie (fig. 24-12a), juxtafovéale, située sur le

trajet d'un vaisseau rétinien dilaté, avant son interruption brutale au niveau de l'hémorragie, et sans ramification est très évocateur, en particulier, lorsqu'il revêt un aspect à angle droit. Ces signes apparaissent dans les yeux porteurs de drusen séreux à risque (fig. 24-12). Ultérieurement, le diagnostic est plus aisé lors de la mise en évidence d'un décollement de l'épithélium pigmentaire et/ou d'une lésion disciforme, plusieurs vaisseaux rétiniens formant alors des anastomoses. Le cliché en lumière anérythre met les anomalies hémorragiques mieux en évidence, tandis que le cliché en lumière rouge permet de délimiter le décollement de l'épithélium pigmentaire. L'autofluorescence est, dans un tiers des cas, hétérogène au niveau du décollement de l'épithélium pigmentaire.

L'angiographie à la fluorescéine peut montrer l'anastomose chorioretinienne au stade précoce. Néanmoins, le débit rapide, en raison de la dilatation de la portion rétinienne (fig. 24-12b), et l'hémorragie intrarétinienne qui masque le vaisseau plongeant vers la choroïde (fig. 24-12c), ne permettent souvent pas d'authentifier cette anastomose. Ultérieurement, les éventuels néovaisseaux deviennent visibles et, à la phase tardive, l'hyperfluorescence est souvent plus discrète avec une diffusion limitée (fig. 24-12c). Au fur

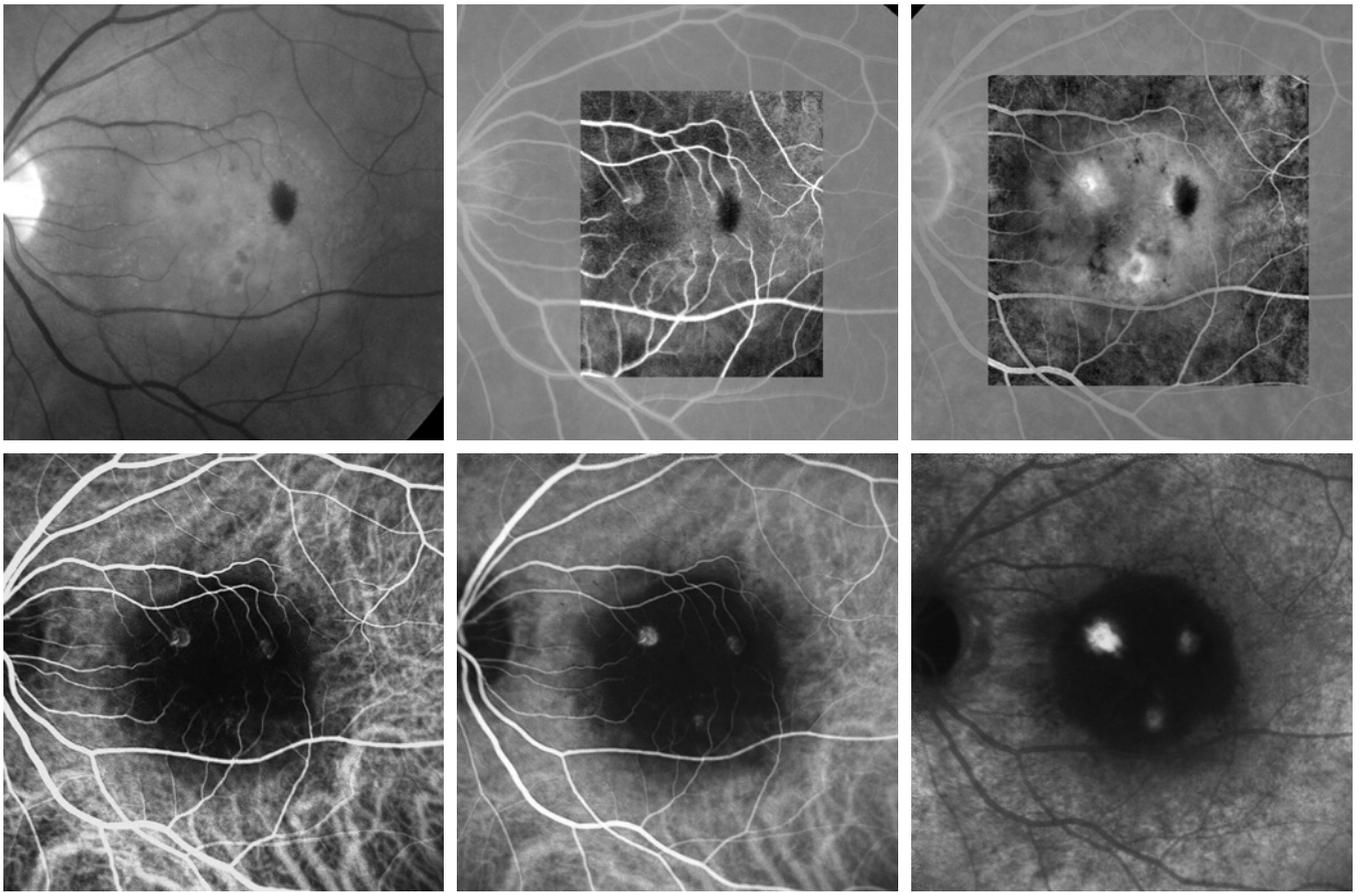


Fig. 24-12 – **Anastomose chorioretinienne.** a. Cliché en lumière anérythre. Décollement séreux rétinien et décollement de l'épithélium pigmentaire associés, centromaculaires d'environ trois diamètres papillaires. En temporo-maculaire, hémorragie rétinienne profonde isolée en « ogive ». b. et c. Angiographie à la fluorescéine. Mise en évidence d'une anastomose chorioretinienne sur 11 h de la zone avasculaire centrale au temps précoce qui donne lieu à une diffusion relativement marquée. Au niveau de l'hémorragie rétinienne, une discrète hyperfluorescence s'extériorise. Enfin, sur 6 h de la zone avasculaire centrale, autre zone hyperfluorescente avec un remplissage progressif du décollement de l'épithélium pigmentaire. d., e. et f. Angiographie au vert d'indocyanine. Hypofluorescence du décollement de l'épithélium pigmentaire persistant tout au cours de l'examen. Aux temps veineux ainsi qu'à la phase d'inversion, mise en évidence de trois zones d'hyperfluorescence localisée de « hot spots » correspondant à des anastomoses chorioretiniennes.

| | | |
|---|---|---|
| a | b | c |
| d | e | f |

et à mesure de l'évolution, les différents composants deviennent plus caractéristiques. L'angiographie au vert d'indocyanine, dès le stade précoce, permet une identification aisée du vaisseau qui plonge vers la choroïde, anastomosé soit avec une choriocapillaire encore normale, soit, le plus souvent (fig. 24-12d), disparaissant dans l'hypofluorescence du décollement de l'épithélium pigmentaire qui permet la visualisation de l'anastomose avant la coloration d'une membrane néovasculaire choroïdienne (fig. 24-12, e et f).

Au stade évolué, il ne fait plus aucun doute que le développement de ces lésions est secondaire au processus néovasculaire choroïdien et à ses conséquences ischémiques (Coscas et al., 1991).

L'OCT est particulièrement frappante par l'importance des signes exsudatifs. Aucune autre lésion récente n'entraîne une accumulation de fluide intrarétinienne aussi importante avec de nombreuses logettes cystoïdes, souvent en deux couches dans la rétine interne et la rétine externe, sous-rétinienne avec le décollement de l'épithélium pigmentaire souvent très étendu et saillant, de forme assez régulière, de courbure arrondie et en grande partie optiquement vide. Le complexe choriocapillaires/membrane de Bruch/EPR est discrètement épaissi et un trajet hyper-réfléctif, au sein du décollement de l'épithélium pigmentaire allant de la choroïde vers l'épithélium pigmentaire et parfois dans la rétine sensorielle, pourrait correspondre à l'anastomose chorioretinienne visible. Le décolle-

ment séreux rétinien est soit limité à une lame soit à un triangle au-dessus du plan hyper-réfléctif de l'épithélium pigmentaire (Coscas et al., 2004). L'évolution de ces décollements de l'épithélium pigmentaire vascularisés s'effectue vers une lésion disciforme, avec une tendance très nette à la bilatéralisation.

De nombreuses questions restent encore non résolues et sont le sujet de recherches parfois controversées. Néanmoins, cette forme particulière est difficile à inclure dans la DMLA autrement que comme une forme frontière.

Vasculopathie polypoïdale choroïdienne

Il s'agit là également d'une forme tout à fait particulière des DMLA, si toutefois elle en fait partie. Ce n'est que par l'angiographie au vert d'indocyanine (Yannuzzi et al., 1990) que ce syndrome de vasculopathie a été mis en évidence. Certes, on en connaissait déjà les formes évoluées (Stern et al., 1985) mais la forme initiale n'était pas découverte.

L'examen biomicroscopique peut identifier les lésions polypoïdales lorsqu'elles sont très importantes. Elles présentent la caractéristique inhabituelle d'un décollement de l'épithélium pigmentaire, bordé d'exsudats profonds et centré par une autre

lésion jaune orangée, qui peut être à l'origine d'hémorragies sous-rétiniennes profuses (Ciardella *et al.*, 2004) (fig. 24-13a). L'angiographie à la fluorescéine permet de discerner les dilata-tions anévrysmales profondes (fig. 24-13b) qui se colorent progressivement avec accumulation de colorant (fig. 24-13c) mais, à l'inverse, souvent avec une diminution de l'hyperfluorescence tardive. Leur identification est néanmoins difficile en angiographie à la fluorescéine. L'angiographie au vert d'indocyanine permet de préciser les caractéristiques anatomiques de ces lésions qui sont le plus souvent péripapillaires (Yannuzzi *et al.*, 1990). Il s'agit de formations vasculaires, d'allure anévrysmale, uniques ou multiples, arrondies, de taille variable, qui resteront très hyperfluorescentes sur cet examen (fig. 24-13d), bien sûr sans diffusion (Spaide *et al.*, 1995). Le décollement de l'épithélium pigmentaire associé présentera une hypofluorescence qui peut être encore plus intense si l'hémorragie sous-rétinienne est extrêmement dense (fig. 24-13e). Sur les coupes passant par les ectasies polypoïdales, l'OCT met typiquement en évidence un décollement du complexe épithélial à pente abrupte, très saillant, en « ogive » optiquement vide, très localisé (fig. 24-13f). L'intégration de ces polypes dans la DMLA est, là aussi, douteuse. En effet, ces lésions peuvent être isolées, donc idiopathiques, ou au contraire branchées sur un réseau néovas-

culaire choroïdien, donc secondaires à une néovascularisation choroïdienne. La question demeure sans réponse quant à leur appartenance à l'affection dont elle ne pourrait constituer qu'un signe secondaire.

CONCLUSION

L'angiographie à la fluorescéine en conjugaison avec l'angiographie au vert d'indocyanine principalement, mais aussi l'OCT, ont conduit à la mise en évidence de formes cliniques multiples de DMLA. Des études évolutives au long cours ont identifié un arbre « généalogique » des lésions néovasculaires qui commencent à permettre d'évaluer avec plus de précision les indications thérapeutiques adaptées à chaque cas et, par conséquent, d'anticiper le résultat possible avec justesse. Il reste de très nombreuses questions non résolues. Il est probable que les formes cliniques les moins fréquentes — comme les néovaisseaux pré-épithéliaux isolés, les anastomoses chorioretiniennes et les polypes — soient d'une étiopathogénie différente de celle de la forme néovasculaire sous-épithéliale de la DMLA et ne peuvent y être rattachés que par l'apparition d'une néovascularisation vraisemblablement secondaire. Enfin, le lien entre les formes néovasculaire et atrophique reste encore bien ténu. Le contexte génétique est lié à la manifestation de phénotypes déterminés.

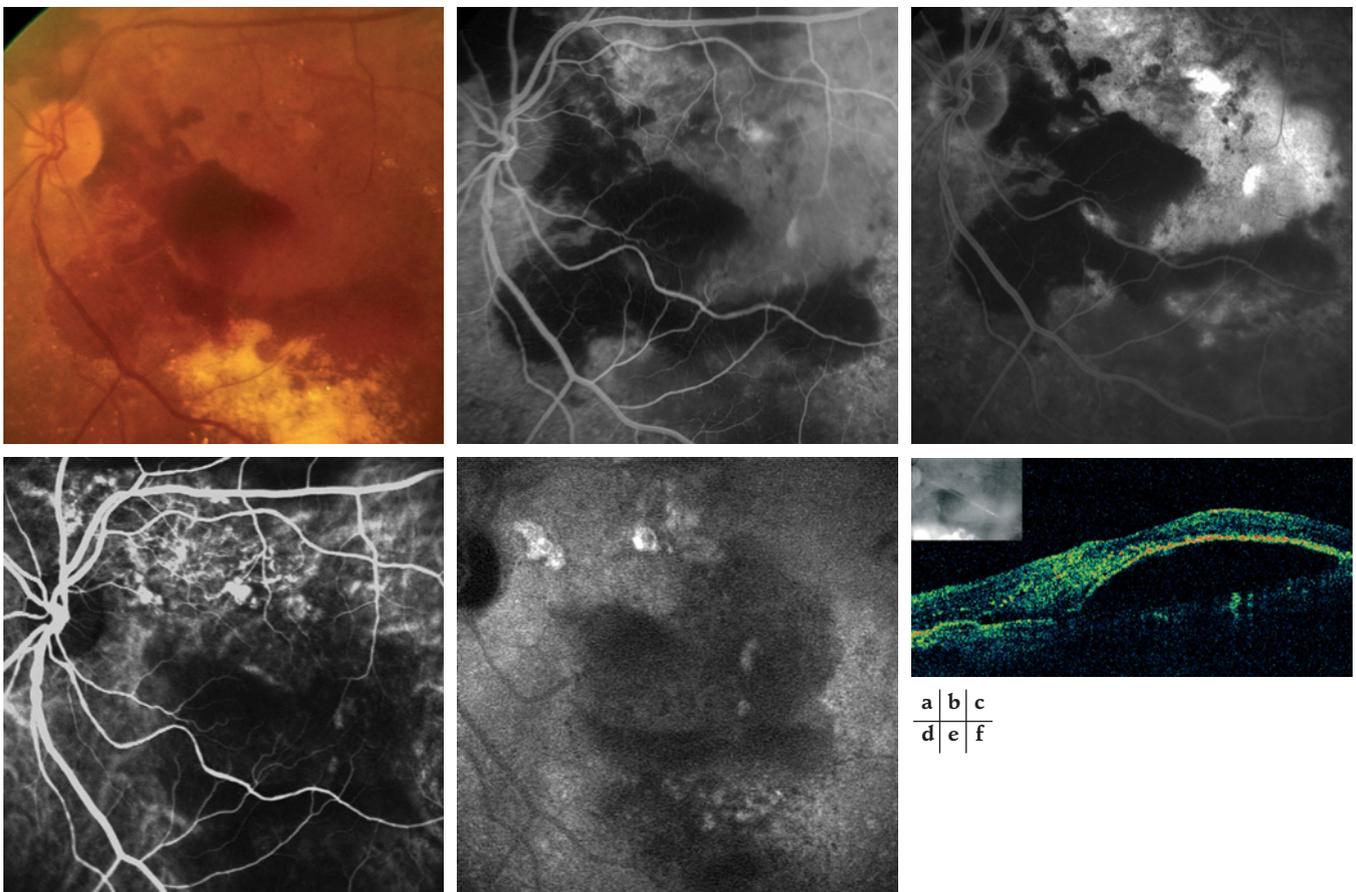


Fig. 24-13 – Vasculopathie choroïdienne polypoïdale. **a.** Cliché couleur. Lésion hémorragique extrêmement étendue de l'ensemble du pôle postérieur et prédominant en inférieur. À son bord supérieur, mise en évidence de lésions orangées saillantes. Enfin, le long de la veine temporale inférieure, placard d'exsudats profonds extrêmement denses. **b.** et **c.** Angiographie à la fluorescéine. Masquage lié à l'hémorragie sous-rétinienne qui s'étend depuis la zone temporale inférieure jusqu'en nasal supérieur de la papille. Mise en évidence de deux zones hyperfluorescentes sous l'artère temporale supérieure et en temporal de l'aire maculaire qui, au temps tardif, augmentent d'intensité et entraînent une diffusion localisée. **d.** et **e.** Angiographie au vert d'indocyanine. Mise en évidence de quatre zones hyperfluorescentes d'intensité croissante : l'une en juxtapapillaire, l'autre sous l'artère temporale supérieure, et les deux autres en temporal de l'aire maculaire. **f.** OCT. Élévation à pente douce de l'épithélium pigmentaire avec une hyporéflexivité sous-jacente correspondant à une vasculopathie polypoïdale.

- ✓ Les néovaisseaux sous-épithéliaux occultes représentent 85 % des formes de la DMLA exsudative. Ils évoluent vers les néovaisseaux pré-épithéliaux visibles dans approximativement 50 % des cas en deux à trois ans. L'installation est souvent insidieuse et les signes biomicroscopiques sont discrets. L'angiographie au vert d'indocyanine permet de visualiser le réseau néovasculaire et l'OCT permet de mettre en évidence plus facilement les décollements de l'épithélium pigmentaire associés.
- ✓ Les néovaisseaux pré-épithéliaux visibles s'accompagnent d'une baisse visuelle brutale et d'exsudation intrarétinienne. Ils sont bien visualisés par l'angiographie à la fluorescéine.
- ✓ L'évolution spontanée des néovaisseaux s'effectue vers la cicatrice disciforme centrale avec perte définitive de la vision centrale.
- ✓ L'angiographie au vert d'indocyanine permet de mettre en évidence des formes cliniques particulières de DMLA, telles que les anastomoses choriorétiniennes et la vasculopathie polypoïdale choroïdienne.

BIBLIOGRAPHIE

- Adamis A.P., Shima D.T., Yeo K.T. *et al.* (1993). Synthesis and secretion of vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor by human retinal pigment epithelial cells. *Biochem Biophys Res Commun*, 193 : 631-638.
- Age-Related Eye Disease Study Research Group (2000). Risk factors associated with age-related macular degeneration. A case-control study in the age-related eye disease study. Age-Related Eye Disease Study report number 3. *Ophthalmology*, 107 : 2224-2232.
- Alder V.A., Cringle S.J. et Constable I.J. (1983). The retinal oxygen profile in cats. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 24 : 30-36.
- Alm A. et Bill A. (1970). Blood flow and oxygen extraction in the cat uvea at normal and high intraocular pressures. *Acta Physiol Scand*, 80 : 19-28.
- Alm A. et Bill A. (1987). Ocular circulation. In : Moses R.A. et Hart W.M. (éd.). *Adler's Physiology of the Eye : Clinical Application*. CV Mosby Co., St. Louis.
- Arnold J.J., Quaranta M., Soubrane G. *et al.* (1997). Indocyanine green angiography of drusen. *Am J Ophthalmol*, 124 : 344-356.
- Augood C., Fletcher A., Bentham G. *et al.* (2004). Methods for a population-based study of the prevalence of and risk factors for age-related maculopathy and macular degeneration in elderly European populations: the EUREYE study. *Ophthalmic Epidemiol*, 11 : 117-129.
- Beaumont P.E. et Kang H.K. (2006). Lesion morphology in age-related macular degeneration and its therapeutic significance. *Arch Ophthalmol*, 124 : 807-812.
- Bhutto I.A., Kim S.Y., McLeod D.S. *et al.* (2004). Localization of collagen XVIII and the endostatin portion of collagen XVIII in aged human control eyes and eyes with age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 45 : 1544-1552.
- Bhutto I.A. et Luty G.A. (2006). The vasculature of choroid. In : Schepro D. (éd.). *Microvasculature Research : Biology and Pathology*. Elsevier, San Diego : 369-374.
- Bhutto I.A., McLeod D.S., Hasegawa T. *et al.* (2006). Pigment epithelium-derived factor (PEDF) and vascular endothelial growth factor (VEGF) in aged human choroid and eyes with age-related macular degeneration. *Exp Eye Res*, 82 : 99-110.
- Bindewald A., Schmitz-Valckenberg S., Jorzik J.J. *et al.* (2005). Classification of abnormal fundus autofluorescence patterns in the junctional zone of geographic atrophy in patients with age related macular degeneration. *Br J Ophthalmol*, 89 : 874-878.
- Bird A.C. (1992). Bruch's membrane change with age. *Br J Ophthalmol*, 76 : 166-168.
- Blaauwgeers H.G., Holtkamp G.M., Rutten H. *et al.* (1999). Polarized vascular endothelial growth factor secretion by human retinal pigment epithelium and localization of vascular endothelial growth factor receptors on the inner choriocapillaris. Evidence for a trophic paracrine relation. *Am J Pathol*, 155 : 421-428.
- Blair C.J. et Aaberg T.M. (1971). Massive subretinal exudation associated with senile macular degeneration. *Am J Ophthalmol*, 71 : 639-648.
- Bressler N.M., Frost L.A., Bressler S.B. *et al.* (1988). Natural course of poorly defined choroidal neovascularization associated with macular degeneration. *Arch Ophthalmol*, 106 : 1537-1542.
- Bressler N.M., Silva J.C., Bressler S.B. *et al.* (2005). Clinicopathologic correlation of drusen and retinal pigment epithelial abnormalities in age-related macular degeneration. 1994. *Retina*, 25 : 130-142.
- Bressler S.B., Maguire M.G., Bressler N.M. *et al.* (1990). Relationship of drusen and abnormalities of the retinal pigment epithelium to the prognosis of neovascular macular degeneration. The Macular Photocoagulation Study Group. *Arch Ophthalmol*, 108 : 1442-1447.
- Bressler S.B., Pieramici D.J., Koester J.M. *et al.* (2004). Natural history of minimally classic subfoveal choroidal neovascular lesions in the treatment of age-related macular degeneration with photodynamic therapy (TAP) investigation : outcomes potentially relevant to management – TAP report number 6. *Arch Ophthalmol*, 122 : 325-329.
- Burgess D.B., Olk R.J. et Uniat L.M. (1987). Macular disease resembling adult foveomacular vitelliform dystrophy in older adults. *Ophthalmology*, 94 : 362-366.
- Cao J., McLeod S., Merges C.A. *et al.* (1998). Choriocapillaris degeneration and related pathologic changes in human diabetic eyes. *Arch Ophthalmol*, 116 : 589-597.
- Carron J.A., Hiscott P., Hagan S. *et al.* (2000). Cultured human retinal pigment epithelial cells differentially express thrombospondin-1, -2, -3, and -4. *Int J Biochem Cell Biol*, 32 : 1137-1142.
- Chen J.C., Fitzke F.W., Pauleikhoff D. *et al.* (1992). Functional loss in age-related Bruch's membrane change with choroidal perfusion defect. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 33 : 334-340.
- Ciardella A.P., Donsoff I.M., Huang S.J. *et al.* (2004). Polypoidal choroidal vasculopathy. *Surv Ophthalmol*, 49 : 25-37.
- Ciulla T.A., Harris A., Chung H.S. *et al.* (1999). Color Doppler imaging discloses reduced ocular blood flow velocities in nonexudative age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol*, 128 : 75-80.
- Clemons T.E., Kurinij N. et Sperduto R.D. (2004). Associations of mortality with ocular disorders and an intervention of high-dose antioxidants and zinc in the Age-Related Eye Disease Study : AREDS report number 13. *Arch Ophthalmol*, 122 : 716-726.
- Coscas F., Coscas G., Souied E. *et al.* (2007). Optical coherence tomography identification of occult choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol*, 144 : 592-599.
- Coscas G., Soubrane G. et Kogon P. (1989). Long term natural history of subfoveal neovessels in age related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 30 : S77.
- Coscas G., Glaser B., Green W. *et al.* (1991). *Dégénérescences maculaires acquises liées à l'âge et néovaisseaux sous-rétiniens*. Rapport de la Société Française d'Ophtalmologie. Masson, Paris.
- Coscas G. et Soubrane G. (1994). *Vascularised PED and chorio-retinal anastomoses*. ISFA, Toronto.
- Coscas G., Coscas F., Zourdani A. *et al.* (2004). Tomographie par cohérence optique et DMLA. *J Fr Ophtalmol*, 27 : 357-30.
- Curcio C.A., Millican C.L., Bailey T. *et al.* (2001). Accumulation of cholesterol with age in human Bruch's membrane. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 42 : 265-274.
- Curcio C.A., Presley J.B., Malek G. *et al.* (2005). Esterified and unesterified cholesterol in drusen and basal deposits of eyes with age-related maculopathy. *Exp Eye Res*, 81 : 731-741.
- D'Amore P.A. (1994). Mechanisms of retinal and choroidal neovascularization. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 35 : 3974-3979.
- Dawson D.W., Volpert O.V., Gillis P. *et al.* (1999). Pigment epithelium-derived factor : a potent inhibitor of angiogenesis. *Science*, 285 : 245-248.
- Duh E.J., Yang H.S., Suzuma I. *et al.* (2002). Pigment epithelium-derived factor suppresses ischemia-induced retinal neovascularization and VEGF-induced migration and growth. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 43 : 821-829.
- EDC-CS Group (1992). Risk factors of neovascular age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol*, 110(2) : 1701-1708.
- Ferris F.L., Davis M.D., Clemons T.E. *et al.* (2005). A simplified severity scale for age-related macular degeneration : AREDS report number 18. *Arch Ophthalmol*, 123 : 1570-1574.
- Folkman J. et Klagsbrun M. (1987). Angiogenic factors. *Science*, 235 : 442-447.
- Friedman E., Ivry M., Ebert E. *et al.* (1989). Increased scleral rigidity and age-related macular degeneration. *Ophthalmology*, 96 : 104-108.

- Friedman E., Krupsky S., Lane A.M. *et al.* (1995). Ocular blood flow velocity in age-related macular degeneration. *Ophthalmology*, 102 : 640-646.
- Friedman E. (1997). A hemodynamic model of the pathogenesis of age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol*, 124 : 677-682.
- Gao G., Li Y., Zhang D. *et al.* (2001). Unbalanced expression of VEGF and PEDF in ischemia-induced retinal neovascularization. *FEBS Lett*, 489 : 270-276.
- Gass J.D. (1967). Pathogenesis of disciform detachment of the neuroepithelium. *Am J Ophthalmol*, 63 : Suppl :1-139.
- Giovannini A., Mariotti C., Ripa E. *et al.* (1994). Choroidal filling in age-related macular degeneration : indocyanine green angiographic findings. *Ophthalmologica*, 208 : 185-191.
- Giuffrè G. (1989). Main posterior watershed zone of the choroid. Variations of its position in normal su bjects. *Doc Ophthalmol*, 72 : 175-180.
- Glacet-Bernard A., Soubrane G. et Coscas G. (1990). Dégénérescence maculaire vitelliforme de l'adulte : étude rétrospective d'une série de 85 patients. *J Fr Ophthalmol*, 13 : 407-420.
- Green W.R. et Key S.N. 3rd (1977). Senile macular degeneration : a histopathologic study. *Trans Am Ophthalmol Soc*, 75 : 180-254.
- Green W.R. et Enger C. (1993). Age-related macular degeneration histopathologic studies. The 1992 Lorenz E. Zimmerman Lecture. *Ophthalmology*, 100 : 1519-1535.
- Grunwald J.E., Hariprasad S.M. et DuPont J. (1998a). Effect of aging on foveolar choroidal circulation. *Arch Ophthalmol*, 116 : 150-154.
- Grunwald J.E., Hariprasad S.M., DuPont J. *et al.* (1998b). Foveolar choroidal blood flow in age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 39 : 385-390.
- Grunwald J.E., Metelitsina T.I., Dupont J.C. *et al.* (2005). Reduced foveolar choroidal blood flow in eyes with increasing AMD severity. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 46 : 1033-1038.
- Haddad W.M., Coscas G. et Soubrane G. (2002). Eligibility for treatment and angiographic features at the early stage of exudative age related macular degeneration. *Br J Ophthalmol*, 86 : 663-669.
- Hageman G.S. et Mullins R.F. (1999). Molecular composition of drusen as related to substructural phenotype. *Mol Vis*, 5 : 28.
- Handa J.T., Verzijl N., Matsunaga H. *et al.* (1999). Increase in the advanced glycation end product pentosidine in Bruch's membrane with age. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 40 : 775-779.
- Hartnett M.E., Weiter J.J., Staurengi G. *et al.* (1996). Deep retinal vascular anomalous complexes in advanced age-related macular degeneration. *Ophthalmology*, 103 : 2042-2053.
- Hayreh S.S. (2004). Posterior ciliary artery circulation in health and disease : the Weisenfeld lecture. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 45 : 749-757 ; 748.
- Henkind P. et Gartner S. (1983). The relationship between retinal pigment epithelium and the choriocapillaris. *Trans Ophthalmol Soc UK*, 103 (Pt 4) : 444-447.
- Heriot W.J., Henkind P., Bellhorn R.W. *et al.* (1984). Choroidal neovascularization can digest Bruch's membrane. A prior break is not essential. *Ophthalmology*, 91 : 1603-1608.
- Holz F.G., Wolfensberger T.J., Piguet B. *et al.* (1994). Bilateral macular drusen in age-related macular degeneration. Prognosis and risk factors. *Ophthalmology*, 101 : 1522-1528.
- Holz F.G., Bellman C., Staudt S. *et al.* (2001). Fundus autofluorescence and development of geographic atrophy in age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 42 : 1051-1056.
- Holz F.G., Bindewald-Wittich A., Fleckenstein M. *et al.* (2007). Progression of geographic atrophy and impact of fundus autofluorescence patterns in age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol*, 143 : 463-472.
- Hyman L., Schachat A.P., He Q. *et al.* (2000). Hypertension, cardiovascular disease, and age-related macular degeneration. Age-Related Macular Degeneration Risk Factors Study Group. *Arch Ophthalmol*, 118 : 351-358.
- Jimenez B., Volpert O.V., Crawford S.E. *et al.* (2000). Signals leading to apoptosis-dependent inhibition of neovascularization by thrombospondin-1. *Nat Med*, 6 : 41-48.
- Jimenez B., Volpert O.V., Reiher F. *et al.* (2001). c-Jun N-terminal kinase activation is required for the inhibition of neovascularization by thrombospondin-1. *Oncogene*, 20 : 3 443-3448.
- Jöbsis F. (1964). Basic processes in cellular respiration. In : Fenn W.O., Rahn H. (éd.). *Handbook of Physiology*. Section 3, Respiration. American Physiological Society, Washington D.C. : 63-125.
- Kim S.Y., Mocanu C., McLeod D.S. *et al.* (2003). Expression of pigment epithelium-derived factor (PEDF) and vascular endothelial growth factor (VEGF) in sickle cell retina and choroid. *Exp Eye Res*, 77 : 433-445.
- Klein R., Davis M.D., Magli Y.L. *et al.* (1991). The Wisconsin age-related maculopathy grading system. *Ophthalmology*, 98 : 1128-1134.
- Klein R., Klein B.E. *et al.* (1992). Diabetes hyperglycemia and age-related maculopathy. The Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology*, 99 : 1527-1534.
- Klein R., Klein B.E. et Jensen S.C. (1997). The relation of cardiovascular disease and its risk factors to the 5-year incidence of age-related maculopathy : the Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology*, 104 : 1804-1812.
- Klein R., Klein B.E., Tomany S.C. *et al.* (2003). The association of cardiovascular disease with the long-term incidence of age-related maculopathy : the Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology*, 110 : 1273-1280.
- Kornzweig A.L. (1977). Changes in the choriocapillaris associated with senile macular degeneration. *Ann Ophthalmol*, 9 : 753-756, 759-762.
- Korte G.E., Reppucci V. et Henkind P. (1984). RPE destruction causes choriocapillary atrophy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 25 : 1135-1145.
- Krey H.F. (1975). Segmental vascular patterns of the choriocapillaris. *Am J Ophthalmol*, 80 : 198-202.
- Lafaut B.A., Aisenbrey S., Van den Broecke C. *et al.* (2000). Polypoidal choroidal vasculopathy pattern in age-related macular degeneration : a clinicopathologic correlation. *Retina*, 20 : 650-654.
- Li C.M., Chung B.H., Presley J.B. *et al.* (2005). Lipoprotein-like particles and cholesteryl esters in human Bruch's membrane : initial characterization. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 46 : 2576-2586.
- Linsenmeier R.A. (1984). Effects of hypoxia on potassium homeostasis and pigment epithelial cells in the cat retina. *J Gen Physiol*, 84 : 945-970.
- Linsenmeier R.A. (1986). Effects of light and darkness on oxygen distribution and consumption in the cat retina. *J Gen Physiol*, 88 : 521-542.
- Lutty G., Grunwald J., Majji A.B. *et al.* (1999). Changes in choriocapillaris and retinal pigment epithelium in age-related macular degeneration. *Mol Vis*, 5 : 35.
- Macular Photocoagulation Study Group (1991). Subfoveal neovascular lesions in age-related macular degeneration. Guidelines for evaluation and treatment in the macular photocoagulation study. *Arch Ophthalmol*, 109 : 1242-1257.
- Macular Photocoagulation Study Group (1994). Laser photocoagulation for juxtafoveal choroidal neovascularization. Five-year results from randomized clinical trials. *Arch Ophthalmol*, 112 : 500-509.
- Malek G., Li C.M., Guidry C. *et al.* (2003). Apolipoprotein B in cholesterol-containing drusen and basal deposits of human eyes with age-related maculopathy. *Am J Pathol*, 162 : 413-425.
- McLeod D.S. et Lutty G.A. (1994). High-resolution histologic analysis of the human choroidal vasculature. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 35 : 3799-3811.
- McLeod D.S., Taomoto M., Otsuji T. *et al.* (2002). Quantifying changes in RPE and choroidal vasculature in eyes with age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 43 : 1986-1993.
- Mendrinis E. et Pournaras C.J. (2008). Topographic variation of the choroidal watershed zone and its relation to neovascularisation in age-related macular degeneration. *Acta Ophthalmologica Scandinavica*, in press.
- Metelitsina T.I., Grunwald J.E., DuPont J.C. *et al.* (2006). Effect of systemic hypertension on foveolar choroidal blood flow in age related macular degeneration. *Br J Ophthalmol*, 90 : 342-346.
- Miyajima-Uchida H., Hayashi H., Beppu R. *et al.* (2000). Production and accumulation of thrombospondin-1 in human retinal pigment epithelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 41 : 561-567.
- Miyazaki M., Nakamura H., Kubo M. *et al.* (2003). Risk factors for age related maculopathy in a Japanese population : the Hisayama study. *Br J Ophthalmol*, 87 : 469-472.
- Mori K., Gehlbach P.L., Ito Y.N. *et al.* (2005). Decreased arterial dye-filling and venous dilation in the macular choroid associated with age-related macular degeneration. *Retina*, 25 : 430-437.
- Nuzzi R., Pinazzo C. et Grignolo F.M. (1996). Modifications de l'innervation adrénergique de la choroïde pendant la sénescence. *J Fr Ophthalmol*, 19 : 89-96.
- O'Reilly M.S., Boehm T., Shing Y. *et al.* (1997). Endostatin : an endogenous inhibitor of angiogenesis and tumor growth. *Cell*, 88 : 277-285.
- Pauleikhoff D., Chen J.C., Chisholm I.H. *et al.* (1990). Choroidal perfusion abnormality with age-related Bruch's membrane change. *Am J Ophthalmol*, 109 : 211-217.
- Pauleikhoff D., Spital G., Radermacher M. *et al.* (1999). A fluorescein and indocyanine green angiographic study of choriocapillaris in age-related macular disease. *Arch Ophthalmol*, 117 : 1353-1358.
- Piguet B., Palmvang I.B., Chisholm I.H. *et al.* (1992). Evolution of age-related macular degeneration with choroidal perfusion abnormality. *Am J Ophthalmol*, 113 : 657-663.
- Pournaras C.J., Riva C.E., Tsacopoulos M. *et al.* (1989). Diffusion of O₂ in the retina of anesthetized miniature pigs in normoxia and hyperoxia. *Exp Eye Res*, 49 : 347-360.
- Pournaras C.J., Logean E., Riva C.E. *et al.* (2006). Regulation of subfoveal choroidal blood flow in age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 47 : 1581-1586.
- Ramrattan R.S., Van der Schaft T.L., Mooy C.M. *et al.* (1994). Morphometric analysis of Bruch's membrane, the choriocapillaris, and the choroid in aging. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 35 : 2857-2864.
- Remulla J.F., Gaudio A.R., Miller S. *et al.* (1995). Foveal electroretinograms and choroidal perfusion characteristics in fellow eyes of patients with unilateral neovascular age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol*, 79 : 558-561.
- Riva C.E., Titze P., Hero M., Petrig B.L. (1997a). Effect of acute decreases of perfusion pressure on choroidal blood flow in humans. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 38 : 1752-1760.
- Riva C.E., Titze P., Hero M., *et al.* (1997b). Choroidal blood flow during isometric exercises. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 38 : 2338-2343.
- Roquet W., Roudot-Thoraval F., Coscas G. *et al.* (2004). Clinical features of drusenoid pigment epithelial detachment in age related macular degeneration. *Br J Ophthalmol*, 88 : 638-642.
- Ross R.D., Barofsky J.M., Cohen G. *et al.* (1998). Presumed macular choroidal watershed vascular filling, choroidal neovascularization, and systemic vascular disease in patients with age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol*, 125 : 71-80.
- Ruckmann A., Fitz F.W. et Bird A.C. (1997). Distribution of fundus autofluorescence with a scanning laser ophthalmoscope. *Ophthalmologie*, 94 : 385-391.
- Saint-Geniez M., Maldonado A.E. et D'Amore P.A. (2006). VEGF expression and receptor activation in the choroid during development and in the adult. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 47 : 3135-3142.

- Sarks J.P., Sarks S.H. et Killingsworth M.C. (1988). Evolution of geographic atrophy of the retinal pigment epithelium. *Eye*, 2 (Pt 5) : 552-577.
- Sarks S.H. (1976). Ageing and degeneration in the macular region : a clinicopathological study. *Br J Ophthalmol*, 60 : 324-341.
- Sasaki T., Fukai N., Mann K. et al. (1998). Structure, function and tissue forms of the C-terminal globular domain of collagen XVIII containing the angiogenesis inhibitor endostatin. *Embo J*, 17 : 4249-4256.
- Schatz H. et McDonald H.R. (1989). Atrophic macular degeneration. Rate of spread of geographic atrophy and visual loss. *Ophthalmology*, 96 : 1541-1551.
- Schmitz-Valckenberg S., Jorzik J., Unnebrink K. et al. (2002). Analysis of digital scanning laser ophthalmoscopy fundus autofluorescence images of geographic atrophy in advanced age-related macular degeneration. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 240 : 73-78.
- Schmitz-Valckenberg S., Bindewald-Wittich A., Dolar-Szczasny J. et al. (2006). Correlation between the area of increased autofluorescence surrounding geographic atrophy and disease progression in patients with AMD. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 47 : 2648-2654.
- Scholl H.P., Bellmann C., Dandekar S.S. et al. (2004). Photopic and scotopic fine matrix mapping of retinal areas of increased fundus autofluorescence in patients with age-related maculopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 45 : 574-583.
- Sheibani N., Sorenson C.M., Cornelius L.A. et al. (2000). Thrombospondin-1, a natural inhibitor of angiogenesis, is present in vitreous and aqueous humor and is modulated by hyperglycemia. *Biochem Biophys Res Commun*, 267 : 257-261.
- Smith W., Mitchell P. et Leeder S.R. (1996). Smoking and age-related maculopathy. The Blue Mountains Eye Study. *Arch Ophthalmol*, 114 : 1518-1523.
- Smith W., Mitchell P. et al. (1998). Plasma fibrinogen levels, other cardiovascular risk factors, and age-related maculopathy. The Blue Mountains Eye Study. *Arch Ophthalmol*, 116 : 583-587.
- Smith W., Assink J. et al. (2001). Risk factors for age-related macular degeneration : pooled findings from three continents. *Ophthalmology*, 108 : 697-704.
- Snow K.K. et Seddon J.M. (1999). Do age-related macular degeneration and cardiovascular disease share common antecedents ? *Ophthalmic Epidemiol*, 6 : 125-143.
- Soubrane G., Coscas G. et Français C. (1987). Néovaisseaux sous-rétiniens maculaires occultes : indications et résultats de la photocoagulation. *Bull Soc Ophthalmol Fr*, 87 : 1051-1053.
- Soubrane G. (2007a). Anastomoses chorio-rétiniennes. In : *Les DMLAs. Rapport de la Société Française d'Ophtalmologie*. Elsevier Masson, Paris : 336-348.
- Soubrane G. (2007b). Étiopathogénie. In : *Les DMLAs. Rapport de la Société Française d'Ophtalmologie*. Elsevier Masson, Paris : 21-98.
- Soubrane G. (2007c). Forme majeure : Néovaisseaux sous-épithéliaux occultes. In : *Les DMLAs. Rapport de la Société Française d'Ophtalmologie*. Elsevier Masson, Paris : 252-296.
- Soubrane G. (2007d). Évolution vers les néovaisseaux pré-épithéliaux. In : *Les DMLAs. Rapport de la Société Française d'Ophtalmologie*. Elsevier Masson, Paris : 296-303.
- Spaide R.F., Yannuzzi L.A., Slakter J.S. et al. (1995). Indocyanine green videoangiography of idiopathic polypoidal choroidal vasculopathy. *Retina*, 15 : 100-110.
- Spraul C.W., Lang G.E. et Grossniklaus H.E. (1996). Morphometric analysis of the choroid, Bruch's membrane, and retinal pigment epithelium in eyes with age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 37 : 2724-2735.
- Staurenghi G., Bottoni F., Lonati C. et al. (1992). Drusen and 'choroidal filling defects' : a cross-sectional survey. *Ophthalmologica*, 205 : 178-186.
- Stellmach V., Crawford S.E., Zhou W. et al. (2001). Prevention of ischemia-induced retinopathy by the natural ocular antiangiogenic agent pigment epithelium-derived factor. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 98 : 2593-2597.
- Stern R.M., Zakov Z.N., Zegarra H. et al. (1985). Multiple recurrent serosanguineous retinal pigment epithelial detachments in black women. *Am J Ophthalmol*, 100 : 560-569.
- Sunness J.S., Rubin G.S., Applegate C.A. et al. (1997). Visual function abnormalities and prognosis in eyes with age-related geographic atrophy of the macula and good visual acuity. *Ophthalmology*, 104 : 1677-1691.
- Sunness J.S. (1999). The natural history of geographic atrophy, the advanced atrophic form of age-related macular degeneration. *Mol Vis*, 5 : 25.
- Sunness J.S., Gonzalez-Baron J., Bressler N.M. et al. (1999). The development of choroidal neovascularization in eyes with the geographic atrophy form of age-related macular degeneration. *Ophthalmology*, 106 : 910-919.
- Sunness J.S. et Applegate C.A. (2005). Long-term follow-up of fixation patterns in eyes with central scotomas from geographic atrophy that is associated with age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol*, 140 : 1085-1093.
- The Eye Disease Case-Control Study Group (1992). Risk factors for neovascular age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol*, 110 : 1701-1708.
- Tolsma S.S., Volpert O.V., Good D.J. et al. (1993). Peptides derived from two separate domains of the matrix protein thrombospondin-1 have antiangiogenic activity. *J Cell Biol*, 122 : 497-511.
- Tombran-Tink J., Chader G.G. et Johnson L.V. (1991). PEDF : a pigment epithelium-derived factor with potent neuronal differentiative activity. *Exp Eye Res*, 53 : 411-414.
- Tornquist P. et Alm A. (1979). Retinal and choroidal contribution to retinal metabolism in vivo. A study in pigs. *Acta Physiol Scand*, 106 : 351-357.
- Tsacopoulos M. (1979). La physiopathologie de la circulation uvéale. *J Fr Ophthalmol*, 2 : 135-142.
- Uno K., Bhutto I.A., McLeod D.S. et al. (2006). Impaired expression of thrombospondin-1 in eyes with age related macular degeneration. *Br J Ophthalmol*, 90 : 48-54.
- Van Leeuwen R., Ikram M.K., Vingerling J.R. et al. (2003). Blood pressure, atherosclerosis, and the incidence of age-related maculopathy : the Rotterdam Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 44 : 3771-3777.
- Von Ruckmann A., Fitzke F.W. et Bird A.C. (1997). Fundus autofluorescence in age-related macular disease imaged with a laser scanning ophthalmoscope. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 38 : 478-486.
- Wang J.J., Mitchell P., Rochtchina E. et al. (2004). Retinal vessel wall signs and the 5 year incidence of age related maculopathy : the Blue Mountains Eye Study. *Br J Ophthalmol*, 88 : 104-109.
- Wangsa-Wirawan N.D. et Linsenmeier R.A. (2003). Retinal oxygen : fundamental and clinical aspects. *Arch Ophthalmol*, 121 : 547-557.
- Wong T.Y., Klein R., Sun C. et al. (2006). Age-related macular degeneration and risk for stroke. *Ann Intern Med*, 145 : 98-106.
- Yamada Y., Ishibashi K., Ishibashi K. et al. (2006). The expression of advanced glycation endproduct receptors in rpe cells associated with basal deposits in human maculas. *Exp Eye Res*, 82 : 840-848.
- Yannuzzi L.A., Sorenson J., Spaide R.F. et al. (1990). Idiopathic polypoidal choroidal vasculopathy (IPCV). *Retina*, 10 : 1-8.
- Yannuzzi L.A., Negrao S., Iida T. et al. (2001). Retinal angiomatous proliferation in age-related macular degeneration. *Retina*, 21 : 416-434.

DÉGÉNÉRESCENCES ET DYSTROPHIES RÉTINOCHOROÏDIENNES

J.-A. C. Pournaras, F. Munier

Les hérédodégénérescences forment un groupe hétérogène d'atteintes touchant la rétine, la choroïde et souvent les deux compartiments vasculaires. Dans le présent chapitre sont passées en revue les principales atteintes héréditaires présentant des altérations vasculaires.

RÉTINITE PIGMENTAIRE

La rétinite pigmentaire (RP) est la plus commune des maladies rétiniennes héréditaires, avec une incidence d'environ un cas sur trois mille cinq cents à quatre mille cinq cents personnes. Le terme de rétinite pigmentaire englobe un groupe de processus pathologiques qui correspondent à une image clinique commune incluant des changements fonctionnels, comme la cécité nocturne, la perte du champ visuel avec préservation fréquente de l'acuité visuelle (Berson et al., 1985) et des amplitudes réduites à l'électrorétinographie. Les altérations cliniques classiquement décrites sont l'atténuation de l'arbre vasculaire rétinien, l'atrophie mi-périphérique de l'épithélium pigmentaire rétinien associée à des pigmentations en forme de spicules ou d'amas de pigments intrarétiniens, et la pâleur papillaire (fig. 25-1).

Les observations constatées au niveau vasculaire dans la rétinite pigmentaire sont les suivantes.

Rétrécissement vasculaire

Le rétrécissement vasculaire constitue un des premiers signes d'une rétinite pigmentaire débutante. Il se trouve dans 96,3 % des yeux de cent quatre-vingt-douze patients (Pruett, 1983). Dans des stades

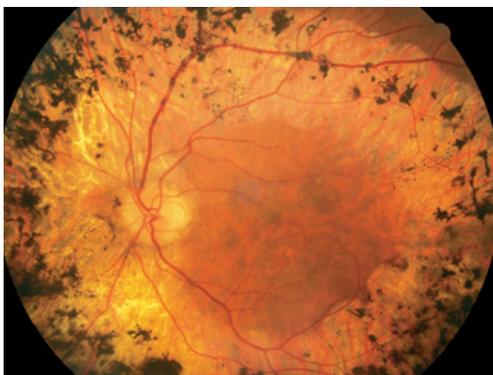


Fig. 25-1 – Photographie du fond d'œil d'un patient atteint d'une rétinite pigmentaire.

plus avancés, les artères prennent un aspect de vaisseaux grêles, touchant tout le réseau vasculaire dans les formes généralisées (fig. 25-2) ou un territoire plus restreint dans les formes sectorielles (fig. 25-3) ; ce processus peut évoluer jusqu'à la disparition de branches vasculaires (fig. 25-4). L'évolution des altérations est également dépendante de l'âge.



Fig. 25-2 – Photographie du fond d'œil d'un patient atteint d'une forme généralisée de la rétinite pigmentaire. Notez le rétrécissement diffus du réseau artériolaire associé à l'atrophie rétinienne.



Fig. 25-3 – Photographie du fond d'œil d'un patient atteint d'une forme sectorielle de la rétinite pigmentaire. Notez le rétrécissement du réseau artériolaire inférieur associé à l'atrophie mi-périphérique et aux amas de pigments. Une comparaison des branches artériolaires supérieures et inférieures facilite la distinction.

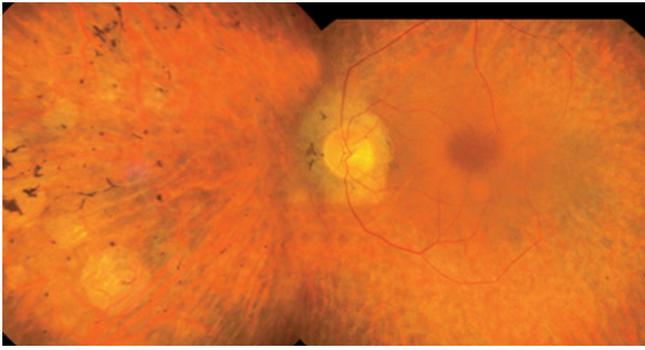


Fig. 25-4 – Photographie du fond d'œil d'un patient atteint d'une forme généralisée de la rétinite pigmentaire. Notez le rétrécissement artériolaire généralisé.

Atteintes de l'épithélium pigmentaire, variantes

Suite à la perte de pigments de l'épithélium pigmentaire rétinien, la rétine devient grisâtre et les vaisseaux choroïdiens deviennent visibles.

Comme variante à l'atteinte diffuse de l'épithélium pigmentaire rétinien, la RP12, transmise suivant le mode récessif autosomique (Van den Born *et al.*, 1994), présente une préservation de l'épithélium pigmentaire rétinien selon une distribution para-artériolaire à un stade avancé (Heckenlively, 1982 ; Porta *et al.*, 1992). La RP12 est liée à des mutations de *CRB1* (Den Hollander *et al.*, 1999). La préservation para-artériolaire se retrouve également dans une forme d'amaurose de Leber associée à des mutations du gène *CRB1* (fig. 25-5) (Den Hollander *et al.*, 2007).

À l'inverse, il existe des formes d'atrophie de l'épithélium pigmentaire rétinien confinées ou prédominantes autour des vaisseaux. Une forme atypique rare est représentée par la forme paraveineuse dans laquelle le pigment intrarétinien et l'atrophie de l'épithélium pigmentaire rétinien demeurent confinés à la distribution des veines rétinienne dans chaque œil (Franceschetti, 1962). Nous trouvons enfin une forme avec atrophie périvasculaire (artère et veine) dans la RP31, rétinite pigmentaire dominante autosomique, associée à des mutations du gène *TOPORS* (Chakarova *et al.*, 2007).



Fig. 25-5 – Photographie du fond d'œil d'un patient atteint d'une amaurose congénitale de Leber avec préservation para-artériolaire. Les artères sont entourées d'une petite zone de conservation de l'épithélium pigmentaire le long de leur trajet vers la périphérie.

Atteintes maculaires, œdème

La macula peut subir des modifications au cours de la maladie. Une perméabilité anormale des capillaires ou l'atrophie des éléments rétinien donnent à la macula un aspect anormal. Une atténuation du reflet maculaire ou un plissement peuvent être constatés, évoquant la présence d'un œdème maculaire ou d'une fibrose pré-rétinienne.

L'angiographie fluorescéinique met en évidence une extravasation de colorant dans la zone maculaire de nombreux patients (Newsome, 1986). L'œdème maculaire est retrouvé dans 11,9 % des yeux de cent soixante-quatre patients analysés par angiographie (Pruett, 1983). Les anomalies de la barrière hémato-rétinienne sont fréquentes au niveau de l'épithélium pigmentaire rétinien. Seuls quelques patients présentent une fuite de colorant au niveau des capillaires périfoveaux.

De tels œdèmes maculaires angiographiques significatifs se retrouvent fréquemment chez des patients jeunes à un stade débutant de la maladie avec une acuité visuelle conservée.

Toutefois, l'œdème maculaire peut représenter une cause de baisse sévère et précoce de l'acuité visuelle (Fetkenhour *et al.*, 1977 ; Newsome, 1986). La présence ou l'absence d'altérations de l'épithélium pigmentaire rétinien au niveau maculaire représente un facteur pronostique important de la préservation de l'acuité visuelle (Flynn *et al.*, 2001). Les changements atrophiques de l'épithélium pigmentaire rétinien sont les modifications maculaires le plus fréquemment constatées (Pagon, 1988).

L'œdème maculaire peut être associé à la présence de kystes maculaires, d'une membrane épitérinienne ou d'un trou maculaire (Merin, 1970 ; Giusti *et al.*, 2002).

Une origine inflammatoire de l'œdème maculaire secondaire à la dégénérescence de la rétine externe a été suggérée (Spalton, *et al.*, 1978 ; Uliss *et al.*, 1986).

Une réponse favorable de l'œdème maculaire est obtenue grâce à l'introduction précoce d'acétazolamide, lorsque les altérations de l'épithélium pigmentaire rétinien sont limitées. Cependant, l'utilisation continue d'acétazolamide peut provoquer un effet rebond de l'œdème maculaire, observé par l'OCT (Apushkin *et al.*, 2007). L'alternative est représentée par l'usage de stéroïdes et, dernièrement, par l'injection de triamcinolone intravitréenne avec obtention de résultats satisfaisants bien que transitoires (Scorolli *et al.*, 2007).

Vasculopathie rétinienne périphérique, soulèvement séreux rétinien

Des hémorragies rétinienne associées à des microanévrismes et des télangiectasies forment le tableau d'une vasculopathie rétinienne périphérique associée à des exsudations lipidiques et un soulèvement séreux rétinien (Zamorani, 1956 ; Morgan et Crawford, 1968 ; Grizzard *et al.*, 1978 ; Matthes et Bok, 1984 ; Spallone *et al.*, 1985 ; Khan *et al.*, 1988). Ces anomalies ont été comparées au syndrome de Coats et, contrairement à cette condition idiopathique, elles sont habituellement bilatérales, sans prédilection de sexe et retrouvées chez des patients plus âgés. Elles représentent 3,6 % des cas de rétinite pigmentaire (Pruett, 1983). Ce type d'atteinte a été retrouvé dans les cas de rétinite pigmentaire dominante autosomique (Spallone *et al.*, 1985 ; Khan *et al.*, 1988), récessive autosomique (Van den Born *et al.*, 1994), mais pas si la rétinite pigmentaire est liée au chromosome X (Khan *et al.*, 1988). De rares rapports de cas de Coats-like ont été retrouvés chez les enfants (Pruett, 1983 ; Kim et Kearney, 1997), y compris des cas d'amaurose de Leber liés à des mutations du gène *CRB1* (Den Hollander *et al.*, 2001). Dans certains cas, une néovascularisation peut survenir (Uliss *et al.*, 1986 ; McCluskey *et al.*, 1989). De plus, la vasculopathie rétinienne

périphérique de la rétinite pigmentaire peut s'accompagner d'une pseudotumeur angiomateuse semblable au Coats de l'adulte (De Laey et Hanssens, 1990).

L'explication d'une telle association reste controversée. Certains auteurs suspectent que des altérations initiales de l'épithélium pigmentaire rétinien d'origine inflammatoire, toxique ou immunogénique, constituent l'étape initiale (Khan *et al.*, 1988). Une fuite microvasculaire chronique est alors suffisante pour produire un soulèvement séreux rétinien inférieur entraînant progressivement une ischémie après une longue durée d'évolution. Par conséquent, des lésions télangiectasiques et une altération de la barrière se produisent, amplifiant le processus initial.

Les évaluations histopathologiques de ces modifications vasculaires ont été rapportées dans des yeux à un stade terminal de la maladie (Geltzer et Berson, 1969 ; Witschel, 1974).

Néovascularisation

La survenue d'une néovascularisation est rapportée au niveau rétinien et papillaire dans le contexte d'une rétinite pigmentaire (Uliss et Gregor, 1985). Le processus néovasculaire peut également survenir à un jeune âge (To *et al.*, 1991).

De façon similaire à d'autres pathologies, la non-perfusion capillaire périphérique stimule la formation de néovaisseaux. Dans les cas de rétinite pigmentaire, la vasoconstriction pouvant mener jusqu'à l'obstruction vasculaire complète pourrait engendrer une ischémie rétinienne des territoires plus périphériques.

Une néovascularisation choroïdienne peut également être associée à la rétinite pigmentaire. Comme dans d'autres cas de dystrophies, la lésion semble involuer sans traitement avec un bon pronostic visuel pour les patients (Marano *et al.*, 2000). La lésion néovasculaire semble régresser avec la progression des atteintes de la rétinite pigmentaire (Hayakawa *et al.*, 1993). Dans d'autres cas, les traitements usuels sont administrés.

Une hémorragie vitréenne associée à une néovascularisation prérétinienne est décrite dans de rares cas (Uliss *et al.*, 1986 ; Naoi *et al.*, 1996). Une prise en charge habituelle par traitement laser ou cryopexie des zones ischémiques permettait de stopper le processus sans signes de récurrence.

Dégénérescence choriocapillaire

L'atrophie de l'épithélium pigmentaire rétinien et des choriocapillaires peut s'étendre de façon notable dans les formes tardives de la rétinite pigmentaire. Ce processus dégénératif peut également toucher les vaisseaux choroïdiens à long terme. Des altérations focales au niveau choroïdien ont été démontrées dans des formes de rétinite pigmentaire évoluées (Archer *et al.*, 1972).

HISTOLOGIE

Du point de vue histologique, la rétinite pigmentaire est caractérisée par une perte diffuse des photorécepteurs, un amincissement de la rétine et un rétrécissement des vaisseaux rétiens. La phase tardive de la rétinite pigmentaire autosomale dominante est caractérisée par la perte des capillaires rétiens (Penn *et al.*, 2000) et par l'apoptose des photorécepteurs, une voie commune de perte cellulaire dans les dystrophies rétiennes (Grimm *et al.*, 2004).

Une des caractéristiques de la rétinite pigmentaire est une atténuation de l'arbre vasculaire rétinien, ce qui soutient l'idée d'une adaptation de la circulation rétinienne dans les formes avancées (Grunwald *et al.*, 1996). Ceci pourrait être causé par un

épaississement de la matrice extracellulaire entourant les vaisseaux rétiens, spécialement dans les régions où des cellules épithéliales pigmentaires rétiennes transposées sont proches des vaisseaux (Li *et al.*, 1995). La densité cellulaire réduite dans la dégénérescence rétinienne mène à une diminution de la demande métabolique et, de ce fait, du débit. L'épaississement de la matrice et le rétrécissement artériolaire sont des figures communes d'une atteinte avancée (fig. 25-6).

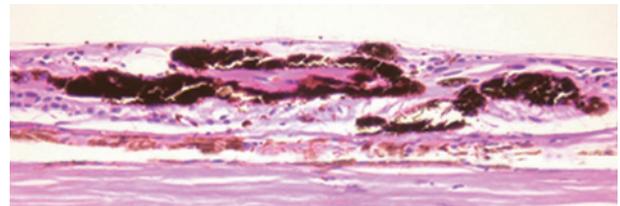


Fig. 25-6 – Coupe histologique d'une rétine humaine. Patient atteint de rétinite pigmentaire. Notez l'atrophie diffuse et la diminution du contingent cellulaire habituel. Présence d'un épaississement de la matrice extracellulaire associé à des dépôts de pigments. (Hématoxyline-éosine, $\times 200$.)

CARACTÉRISTIQUES HÉMODYNAMIQUES

La survenue habituelle d'altérations vasculaires a soulevé des interrogations. La question principale était de déterminer si une altération des vaisseaux rétiens ou choroïdiens est susceptible de participer à la perte des photorécepteurs et pourrait influencer l'évolution naturelle de la maladie (Vingolo *et al.*, 2008). Un facteur auto-immun a également été discuté (auto-anticorps contre des antigènes rétiens) (Heckenlively *et al.*, 1985).

Des altérations de la circulation rétinienne chez les patients atteints de rétinite pigmentaire peuvent être constatées déjà à un stade précoce de la maladie, avant les autres signes ophtalmoscopiques (Geltzer et Berson, 1969 ; Krill *et al.*, 1970). Le temps de circulation rétinien est prolongé et la pression de perfusion est réduite (Best *et al.*, 1971, 1972). En particulier, une diminution du flux sanguin rétinien atteignant 78 % a été rapportée, associée à la fois à une baisse de la vélocité et à un rétrécissement du diamètre vasculaire (Grunwald *et al.*, 1996). L'observation d'une importante diminution de la vélocité de 44 % corrobore une augmentation du temps de passage artérioveineux constaté à la vidéangiographie fluorescéinique (Wolf *et al.*, 1991).

Le mécanisme exact qui produit cette large diminution du flux sanguin n'est pas encore élucidé.

Un épaississement progressif de la matrice extracellulaire pourrait mener à une diminution du diamètre des vaisseaux menant à une diminution de l'approvisionnement sanguin en direction de la rétine interne (Li *et al.*, 1995).

Une diminution du flux sanguin rétinien dans le cadre de la rétinite pigmentaire pourrait également être causée par des changements dans l'oxygénation de la rétine suite aux processus dégénératifs des photorécepteurs consommant l'oxygène et à l'amincissement de la rétine externe. Il est possible qu'une diminution de la consommation en oxygène des photorécepteurs subissant un processus dégénératif puisse mener à une élévation des taux d'oxygène. Compte tenu de la capacité d'autorégulation de la rétine, l'hyperoxie relative pourrait mener à une vasoconstriction rétinienne et à une diminution du flux sanguin rétinien (Riva *et al.*, 1983 ; Pournaras *et al.*, 1989). De plus, l'amincissement de la rétine externe pourrait favoriser la diffusion de l'oxygène à partir de la

choroïde en direction de la rétine interne, augmentant encore davantage les taux d'oxygène au niveau de la rétine interne. Ces processus mènent à une vasoconstriction compensatoire des vaisseaux rétinien et à une diminution du flux sanguin.

Bien qu'il existe une réduction marquée du flux sanguin chez les patients atteints de rétinite pigmentaire, les réponses régulatrices vasculaires rétinien à l'hyperoxie sont très similaires à celles observées chez les sujets normaux (Grunwald et al., 1996). Ces résultats indiquent qu'il n'existe pas d'hyperoxie dans la rétine interne des patients atteints de rétinite pigmentaire et que les changements morphologiques décrits dans l'arbre vasculaire rétinien (Li et al., 1995) n'altèrent pas la capacité de vasoconstriction en réponse à l'hyperoxie.

À ce jour, l'hypothèse la plus vraisemblable soutient que la dégénérescence rétinienne précède les modifications vasculaires.

HÉRÉDODÉGÉNÉRESCENCES MACULAIRES

Les hérédodégénérescences maculaires ne sont que rarement associées à un processus néovasculaire — excepté le Sorsby — ou à la survenue d'un œdème maculaire — excepté la dystrophie maculaire cystoïde dominante autosomique de Deutman.

Une néovascularisation a été rapportée dans les cas suivants : la dystrophie pseudo-inflammatoire de Sorsby (Sorsby et al., 1949 ; Fraser et Wallace, 1971 ; Carr et al., 1978), la maladie de Best (Miller et al., 1976 ; Frangieh et al., 1982), la *pattern* dystrophie de l'épithélium pigmentaire rétinien, particulièrement s'il s'agit du type en « aile de papillon » (Burgess, 1981 ; Marano et al., 1996), la *malattia leventinese*, la dystrophie maculaire de Stargardt/fundus

flavimaculatus (Klein et al., 1978 ; Leveille et al., 1982 ; Bottoni et al., 1992). Le silence choroïdien classiquement observé dans cette dernière entité est consécutif à un effet masque de l'épithélium pigmentaire rétinien et non à une atrophie choroïdienne, si ce n'est dans l'aire maculaire (Wroblewski et al., 1995).

HÉRÉDODÉGÉNÉRESCENCES CHOROÏDIENNES

Les hérédodégénérescences choroïdiennes se caractérisent par une atteinte primaire de la choroïde. Initialement, le réseau rétinien est relativement préservé.

Dans ce groupe d'atteintes, les anomalies peuvent se présenter initialement sous la forme d'une atrophie localisée évoluant vers une atrophie diffuse de la choroïde.

La rétinopathie cristalline de Bietti est décrite comme une dégénérescence cornéorétinienne (Bietti, 1937). Elle se caractérise par la présence de dépôts de cristaux brillants dans toutes les couches de la rétine associés à une perte des choriocapillaires et de l'épithélium pigmentaire rétinien de degrés variables et, parfois, des cristaux cornéens limbiques superficiels. Par la suite, les cristaux disparaissent et laissent place à des zones d'atrophie caractéristiques (fig. 25-7). L'angiographie ICG permet d'apprécier les changements atrophiques de la choriocapillaire visualisables à un stade précoce (Mataftsi et al., 2004).

L'évolution démontre une expansion centrifuge de l'atrophie du complexe épithélium pigmentaire rétinien/choriocapillaire. À des stades tardifs, cette dystrophie mène à l'atrophie des vaisseaux choroïdiens et rétinien (fig. 25-8). Les atteintes vasculaires évoquent l'évolution de la rétinite pigmentaire, avec rétrécissement, perte de la tortuosité et occlusion des vaisseaux.

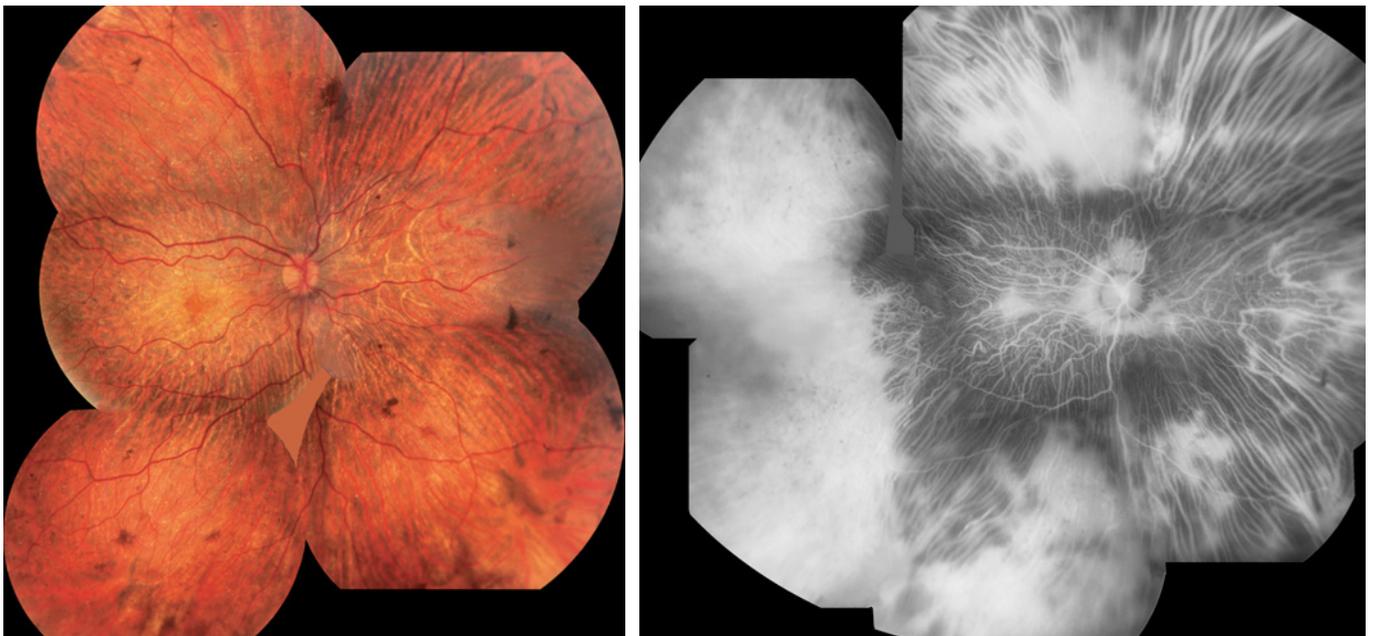


Fig. 25-7 – Fond d'œil d'un patient atteint d'une dystrophie cornéorétinienne cristalline de Bietti. **a.** Photographie du fond d'œil montrant une atrophie de l'épithélium pigmentaire au pôle postérieur. De rares dépôts de cristaux sont visualisables entre la région équatoriale et le territoire atrophique. Il est intéressant de noter que les vaisseaux conservent un aspect presque physiologique. **b.** Angiographie à l'ICG, temps tardif. La visualisation des grands vaisseaux choroïdiens est possible suite à l'atrophie du complexe épithélium pigmentaire/choriocapillaire. Le calibre des vaisseaux choroïdiens est diminué au niveau du pôle postérieur et conservé en périphérie. Les zones hyperfluorescentes correspondent aux territoires d'épithélium pigmentaire/choriocapillaire préservés. (D'après Mataftsi et al., *Retina*, 2004. Avec l'autorisation de l'éditeur.)

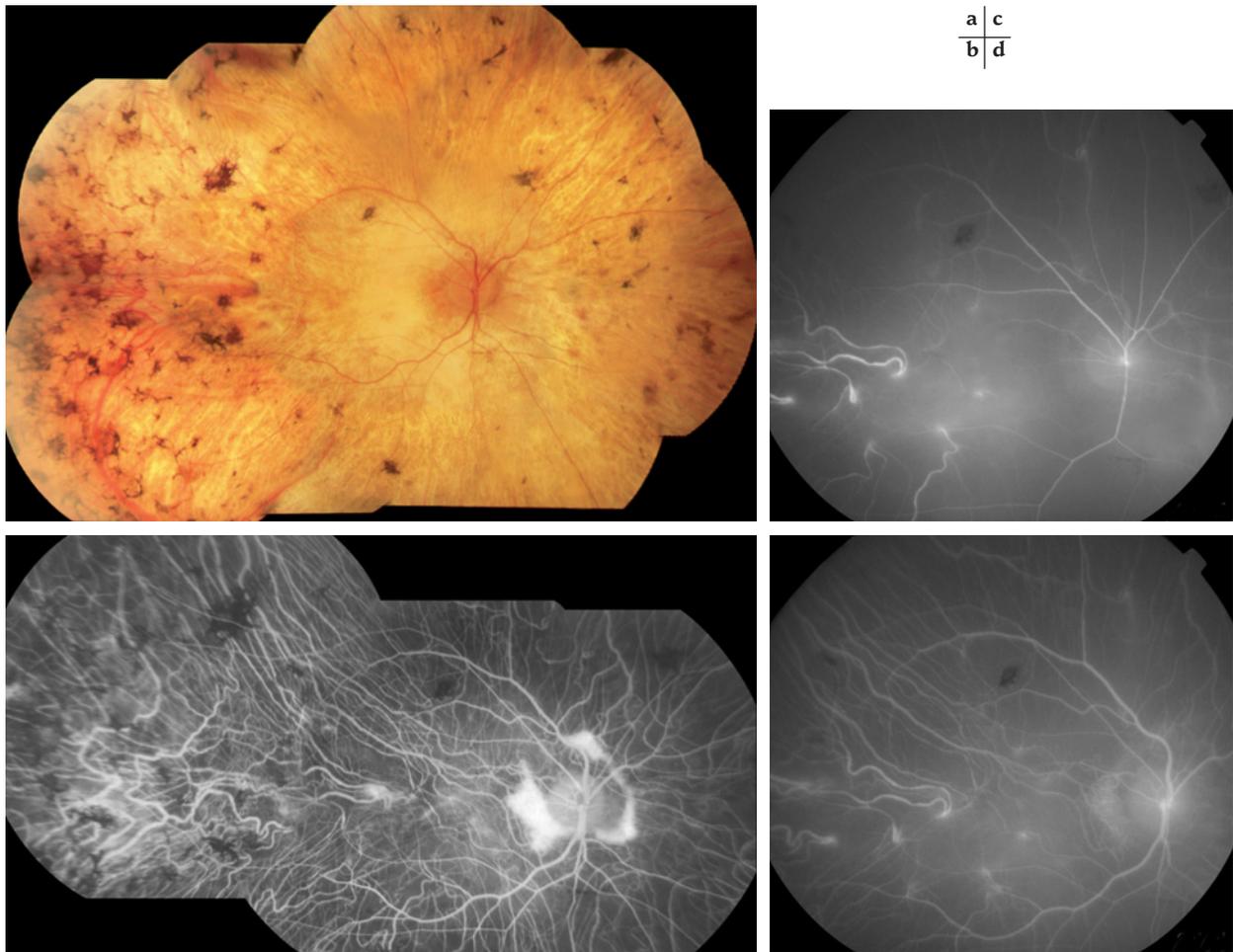


Fig. 25-8 – Patient atteint d'une dystrophie cornéorétinienne cristalline de Bietti, à un stade tardif. a. Photographie du fond d'œil montrant une atrophie homogène diffuse avec des amas de pigments. b. Angiographie fluorescéinique, temps artérioveineux. Au niveau du pôle postérieur, les vaisseaux choroïdiens sont linéaires et rétrécis. Une discrète tortuosité est observée au niveau de la périphérie. c. Angiographie à l'ICG, temps artériel, 24,4 secondes. d. Angiographie à l'ICG, temps artérioveineux, 2,41 minutes. Un rétrécissement marqué des vaisseaux à la fois choroïdiens et rétiniens est observé. Il existe un retard du remplissage choroïdien. (D'après Mataftsi et al., Retina, 2004. Avec l'autorisation de l'éditeur.)

La choroïdémie et l'atrophie gyrée évoluent également vers une atrophie diffuse de la choroïde (fig. 25-9). Dans l'atrophie gyrée, ces lésions peuvent favoriser le développement d'une néovascularisation (Marano et al., 1996).

En conclusion, les hérédodégénérescences rétinochoroïdiennes représentent un groupe très hétérogène d'atteintes oculaires. Les principaux travaux actuels soutiennent l'hypothèse que les altérations vasculaires surviennent secondairement au processus dégénératif primaire, bien que des investigations supplémentaires soient nécessaires afin d'évaluer les divers mécanismes impliqués. L'effort conduisant à une meilleure caractérisation des diverses atteintes et des processus impliqués permettra d'établir de nouvelles stratégies thérapeutiques à l'avenir.



Fig. 25-9 – Photographie du fond d'œil d'un patient atteint d'une choroïdémie. L'atrophie diffuse de la choroïde modifie l'aspect physiologique du fond d'œil. Le réseau artériel rétinien ainsi que l'aspect de la papille sont relativement conservés.

- ✓ Les réseaux vasculaires rétiens et choroïdiens sont affectés au cours de l'évolution de diverses maladies dégénératives, la rétinite pigmentaire étant la plus commune.
- ✓ Dans les diverses formes de la rétinite pigmentaire, l'atténuation vasculaire rétinienne est généralisée, sauf dans les cas d'atteintes sectorielles où les altérations vasculaires et rétinienne coïncident. Les autres anomalies liées aux vaisseaux comprennent : la préservation de l'épithélium pigmentaire rétinien para-artériolaire, une atrophie périvasculaire ou périveineuse, une vasculopathie rétinienne périphérique exsudative (Coats'-like) et le développement d'une néovascularisation ; les lésions dégénératives des vaisseaux choroïdiens surviennent à long terme.
- ✓ La cause la plus vraisemblable du rétrécissement artériolaire rétinien serait les altérations métaboliques rétiniennes, qui entraîneraient une adaptation secondaire du réseau vasculaire et une vasoconstriction.
- ✓ Les hérédodégénérescences affectant la région maculaire ne sont que rarement associées à des modifications vasculaires.
- ✓ Les hérédodégénérescences choroïdiennes se caractérisent par une atteinte primaire de la choroïde. Les répercussions sur le réseau rétinien surviennent plus tardivement.

BIBLIOGRAPHIE

- Apushkin M.A., Fishman G.A. *et al.* (2007). Rebound of cystoid macular edema with continued use of acetazolamide in patients with retinitis pigmentosa. *Retina*, 27 : 1112-8.
- Archer D.B., Krill A.E. *et al.* (1972). Choroidal vascular aspects of degenerations of the retinal pigment epithelium. *Trans Ophthalmol Soc UK*, 92 : 187-207.
- Berson E.L., Sandberg M.A. *et al.* (1985). Natural course of retinitis pigmentosa over a three-year interval. *Am J Ophthalmol*, 99 : 240-51.
- Best M., Galin M.A. *et al.* (1971). Fluorescein angiography during induced ocular hypertension in retinitis pigmentosa. *Am J Ophthalmol*, 71 : 1226-30.
- Best M., Toyofuku H. *et al.* (1972). Ocular hemodynamics in retinitis pigmentosa. *Arch Ophthalmol*, 88 : 123-30.
- Bietti G.B. (1937). Ueber familiares Vorkommen von Retinitis punctata albes-cens (verbunden mit Dystrophia marginaliscristallinea cornea) : Glitzern des Glaskörper und anderen degenerativen Augenveränderungen. *Klin Monatsbl Augenheilkd*, 99 : 737-56.
- Bottoni F., Fatigati G. *et al.* (1992). Fundus flavimaculatus and subretinal neovascularization. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 230 : 498-500.
- Burgess D. (1981). Subretinal neovascularization in a pattern dystrophy of the retinal pigment epithelium. *Retina*, 1 : 151-5.
- Carr R.E., Noble K.G. *et al.* (1978). Hereditary hemorrhagic macular dystrophy. *Am J Ophthalmol*, 85 : 318-28.
- Chakarova C.F., Papaioannou M.G. *et al.* (2007). Mutations in TOPORS cause autosomal dominant retinitis pigmentosa with perivascular retinal pigment epithelium atrophy. *Am J Hum Genet*, 81 : 1098-103.
- De Laey J.J., Hanssens M. (1990). Vascular tumors and malformations of the ocular fundus. *Kluwer AC Pbl*, 193-206.
- Den Hollander A.I., Heckenlively J.R. *et al.* (2001). Leber congenital amaurosis and retinitis pigmentosa with Coats-like exudative vasculopathy are associated with mutations in the crumbs homologue 1 (CRB1) gene. *Am J Hum Genet*, 69 : 198-203.
- Den Hollander A.I., Lopez I. *et al.* (2007). Identification of novel mutations in patients with Leber congenital amaurosis and juvenile RP by genome-wide homozygosity mapping with SNP microarrays. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 48 : 5690-3.
- Den Hollander A.I., Ten Brink J.B. *et al.* (1999). Mutations in a human homologue of Drosophila crumbs cause retinitis pigmentosa (RP12). *Nat Genet*, 23 : 217-21.
- Fetkenhour C.L., Choromokos E. *et al.* (1977). Cystoid macular edema in retinitis pigmentosa. *Trans Sect Ophthalmol Am Acad Ophthalmol Otolaryngol*, 83 (3 Pt 1) : OP515-21.
- Flynn M.F., Fishman G.A. *et al.* (2001). Retrospective longitudinal study of visual acuity change in patients with retinitis pigmentosa. *Retina*, 21 : 639-46.
- Franceschetti A. (1962). A curious affection of the fundus oculi : helicoid peripapillar chorioretinal degeneration. Its relation to pigmentary paravenous chorioretinal degeneration. *Doc Ophthalmol*, 16 : 81-110.
- Frangieh G.T., Green W.R. *et al.* (1982). A histopathologic study of Best's macular dystrophy. *Arch Ophthalmol*, 100 : 1115-21.
- Fraser H.B. et Wallace D.C. (1971). Sorsby's familial pseudo-inflammatory macular dystrophy. *Am J Ophthalmol*, 71 : 1216-20.
- Geltzer A.I. et Berson E.L. (1969). Fluorescein angiography of hereditary retinal degenerations. *Arch Ophthalmol*, 81 : 776-82.
- Giusti C., Forte R. *et al.* (2002). Clinical pathogenesis of macular holes in patients affected by retinitis pigmentosa. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 6 (2-3) : 4 5-8.
- Grimm C., Wenzel A. *et al.* (2004). Constitutive overexpression of human erythropoietin protects the mouse retina against induced but not inherited retinal degeneration. *J Neurosci*, 24 : 5651-8.
- Grizzard W.S., Deutman A.F. *et al.* (1978). Retinal dystrophies associated with peripheral retinal vasculopathy. *Br J Ophthalmol*, 62 : 188-94.
- Grunwald J.E., Maguire A.M. *et al.* (1996). Retinal hemodynamics in retinitis pigmentosa. *Am J Ophthalmol*, 122 : 502-8.
- Hayakawa M., Hotta Y. *et al.* (1993). Clinical features of autosomal dominant retinitis pigmentosa with rhodopsin gene codon 17 mutation and retinal neovascularization in a Japanese patient. *Am J Ophthalmol*, 115 : 168-73.
- Heckenlively J. R. (1982). Preserved para-arteriole retinal pigment epithelium (PPRPE) in retinitis pigmentosa. *Br J Ophthalmol*, 66 : 26-30.
- Heckenlively J.R., Solish A.M. *et al.* (1985). Autoimmunity in hereditary retinal degenerations. II. Clinical studies : antiretinal antibodies and fluorescein angiogram findings. *Br J Ophthalmol*, 69 : 758-64.
- Khan J.A., Ide C.H. *et al.* (1988). Coats'-type retinitis pigmentosa. *Surv Ophthalmol*, 32 : 317-32.
- Kim R.Y. et Kearney J.J. (1997). Coats'-type retinitis pigmentosa in a 4-year-old child. *Am J Ophthalmol*, 124 : 846-8.
- Klein R., Lewis R.A. *et al.* (1978). Subretinal neovascularization associated with fundus flavimaculatus. *Arch Ophthalmol*, 96 : 2054-7.
- Krill A.E., Archer D. *et al.* (1970). Fluorescein angiography in retinitis pigmentosa. *Am J Ophthalmol*, 69 : 826-35.
- Leveille A.S., Morse P.H. *et al.* (1982). Fundus flavimaculatus and subretinal neovascularization. *Ann Ophthalmol*, 14 : 331-4.
- Li Z.Y., Possin D.E. *et al.* (1995). Histopathology of bone spicule pigmentation in retinitis pigmentosa. *Ophthalmology*, 102 : 805-16.
- Marano F., Deutman A.F. *et al.* (1996). Butterfly-shaped pigment dystrophy of the fovea associated with subretinal neovascularization. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 234 : 270-4.
- Marano F., Deutman A.F. *et al.* (1996). Gyrate atrophy and choroidal neovascularization. *Arch Ophthalmol*, 114 : 1295.
- Marano F., Deutman A.F. *et al.* (2000). Hereditary retinal dystrophies and choroidal neovascularization. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 238 : 760-4.
- Mataftis A., Zografos L. *et al.* (2004). Bietti's crystalline corneoretinal dystrophy : a cross-sectional study. *Retina*, 24 : 416-26.
- Matthes M.T. et Bok D. (1984). Blood vascular abnormalities in the degenerative mouse retina (C57BL/6J-rd le). *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 25 : 364-9.
- McCluskey P., Kearns M. *et al.* (1989). Coats' type retinitis pigmentosa and subretinal neovascularisation in a patient with renal failure. *Lancet*, 2 (8676) : 1401.
- Merin S. (1970). Macular cysts as an early sign of tapeto-retinal degeneration. *J Pediat Ophthalmol*, 7 : 225-228.
- Miller S.A., Bresnick G.H. *et al.* (1976). Choroidal neovascular membrane in Best's vitelliform macular dystrophy. *Am J Ophthalmol*, 82 : 252-5.
- Morgan W.E. 3rd et Crawford J.B. (1968). Retinitis pigmentosa and Coats' disease. *Arch Ophthalmol*, 79 : 146-9.
- Naoi N., Fukuyama J. *et al.* (1996). Retinitis pigmentosa with recurrent vitreous hemorrhage. *Acta Ophthalmol Scand*, 74 : 509-12.
- Newsome D.A. (1986). Retinal fluorescein leakage in retinitis pigmentosa. *Am J Ophthalmol*, 101 : 354-60.
- Pagon R.A. (1988). Retinitis pigmentosa. *Surv Ophthalmol*, 33 : 137-77.
- Penn J.S., Li S. *et al.* (2000). Ambient hypoxia reverses retinal vascular attenuation in a transgenic mouse model of autosomal dominant retinitis pigmentosa. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 41 : 4 007-13.

- Porta A., Pierrottet C. *et al.* (1992). Preserved para-arteriolar retinal pigment epithelium retinitis pigmentosa. *Am J Ophthalmol*, 113 : 161-4.
- Pournaras C.J., Riva C.E. *et al.* (1989). Diffusion of O₂ in the retina of anesthetized miniature pigs in normoxia and hyperoxia. *Exp Eye Res*, 49 : 347-60.
- Pruett R.C. (1983). Retinitis pigmentosa : clinical observations and correlations. *Trans Am Ophthalmol Soc*, 81 : 693-735.
- Riva C.E., Grunwald J.E. *et al.* (1983). Laser Doppler velocimetry study of the effect of pure oxygen breathing on retinal blood flow. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 24 : 47-51.
- Scorilli L., Morara M. *et al.* (2007). Treatment of cystoid macular edema in retinitis pigmentosa with intravitreal triamcinolone. *Arch Ophthalmol*, 125 : 759-64.
- Sorsby A., Mason M.E.J. *et al.* (1949). A fundus dystrophy with unusual features. *Br J Ophthalmol*, 33 : 67.
- Spallone A., Carlevaro G. *et al.* (1985). Autosomal dominant retinitis pigmentosa and Coats'-like disease. *Int Ophthalmol*, 8 : 147-51.
- Spalton D.J., Bird A.C. *et al.* (1978). Retinitis pigmentosa and retinal oedema. *Br J Ophthalmol*, 62 : 174-82.
- To K.W., Nadel A.J. *et al.* (1991). Bilateral optic disc neovascularization in association with retinitis pigmentosa. *Can J Ophthalmol*, 26 : 152-5.
- Uliss A.E. et Gregor Z.J. (1985). Cases reported at the FAN club meeting, Bonn, November 1984. Case 3. Retinitis pigmentosa and retinal neovascularization. *Int Ophthalmol*, 8 : 221-3.
- Uliss A.E., Gregor Z.J. *et al.* (1986). Retinitis pigmentosa and retinal neovascularization. *Ophthalmology*, 93 : 1599 -603.
- Van den Born L.I., Van Soest S. *et al.* (1994). Autosomal recessive retinitis pigmentosa with preserved para-arteriolar retinal pigment epithelium. *Am J Ophthalmol*, 118 : 430-9.
- Vingolo E.M., Rocco M. *et al.* (2008). Slowing the degenerative process, long lasting effect of hyperbaric oxygen therapy in retinitis pigmentosa. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 246 : 93-8.
- Witschel H. (1974). [Retinopathia pigmentosa and Morbus Coats]. *Klin Monatsbl Augenheilkd*, 164 : 405-11.
- Wolf S., Postgens H. *et al.* (1991). [Hemodynamic findings in patients with retinitis pigmentosa]. *Klin Monatsbl Augenheilkd*, 199 : 325-9.
- Wroblewski J.J., Gitter K.A. *et al.* (1995). Indocyanine green angiography in Stargardt's flavimaculatus. *Am J Ophthalmol*, 120 : 208-18.
- Zamorani G. (1956). Una rara associazione di retinite di Coats con retinite pigmentosa. *Gior Ital Oftalmol*, 9 : 429-433.

Page blanche

SEPTIÈME PARTIE

**ATTEINTES VASCULAIRES
DU SEGMENT ANTÉRIEUR**

Page blanche

ATTEINTES VASCULAIRES DU SEGMENT ANTÉRIEUR

G. Staurengui, P. Ramolfo, S. Palmieri

PATHOLOGIE VASCULAIRE DE LA CONJONCTIVE

PATHOLOGIE SYSTÉMIQUE ET CIRCULATION CONJONCTIVALE

Le réseau vasculaire de la conjonctive peut être affecté dans diverses maladies systémiques selon les mêmes mécanismes qui régissent les pathologies vasculaires de la rétine et la choroïde. Sont décrites ici les modifications vasculaires conjonctivales qui peuvent apparaître dans certaines affections systémiques courantes.

Diabète

La microangiopathie diabétique oculaire touche surtout la vasculature rétinienne mais peut également impliquer la conjonctive. Dans le diabète type 1, on observe plusieurs anomalies microvasculaires (Cheung *et al.*, 2002) :

- diamètre anormal des vaisseaux ;
- paroi vasculaire épaissie ;
- tortuosité vasculaire (semblable à celle des patients hypertendus) ;
- vaisseaux distendus ;
- dépôts d'hémossidérose ;
- microanévrismes ;
- distribution vasculaire anormale (nombre réduit de vaisseaux) ;
- rapport artérioveineux anormal (diminué à cause du diamètre veineux augmenté) ;
- ischémie ;
- flux ralenti associé à des agglomérats de globules par endroits le long des vaisseaux (fig. 26-1) ;
- flux sanguin anormal, diminué en quantité et en vitesse.

Dans le diabète type 2, les adaptations vasculaires diffèrent de celles que l'on trouve chez les patients atteints du type 1. Les anomalies observées sont similaires à celles de patients du type 1, néanmoins les changements les plus fréquents se situent au niveau de la distribution anormale des vaisseaux, du rapport artérioveineux altéré et de la tortuosité vasculaire (Cheung *et al.*, 2001).

La présence d'une microangiopathie est significativement corrélée à la sévérité de la maladie mais, contrairement à la rétinopathie, elle n'est pas liée à la durée de la pathologie (Cheung *et al.*, 2001).

Le diagnostic peut s'effectuer par la microscopie microvasculaire conjonctivale *in vivo* (Cheung *et al.*, 1996). Cette méthode non invasive a été utilisée, afin d'évaluer les altérations conjonctivales *in vivo*. Ainsi, on a pu observer que la sévérité de la microangiopathie s'améliore, chez les enfants diabétiques, par transplantation simultanée pancréas-reins dans les dix-huit mois qui suivent l'intervention chirurgicale (Cheung *et al.*, 1993, 1994, 1997, 1999).

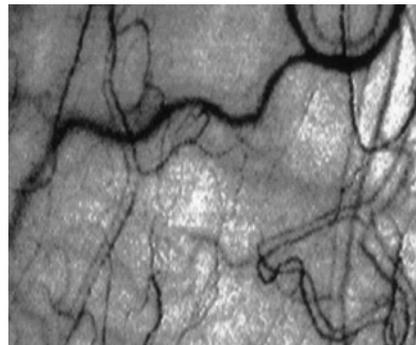


Fig. 26-1 – Image typique de la microcirculation conjonctivale chez le diabétique. Flux ralenti associé à des agglomérats de globules par endroits le long des vaisseaux. (D'après Cheung *et al.*, Microvascular Research, 2002. Avec l'autorisation de l'éditeur.)

Hypertension artérielle

L'observation et les photographies de la conjonctive indiquent l'apparition d'une microangiopathie conjonctivale liée à la présence d'une hypertension systémique (Sullivan *et al.*, 1983). Les patients diabétiques et hypertendus présentent une réduction de la densité des capillaires et une dilatation des branches vasculaires principales, similaires à des modifications vasculaires de la rétine. Une corrélation entre la vasoconstriction, la régression de la densité des vaisseaux de la conjonctive et l'hypertension systémique est également observée ; néanmoins, elle semble plus faible que celle observée chez les diabétiques et hypertendus (Owen *et al.*, 2005).

Syndromes vasospastiques

Au niveau de la conjonctive, des anomalies vasculaires peuvent être visualisées, particulièrement chez des patients avec une dysrégulation vasculaire (Orgul et Flammer, 1995 ; Stubiger *et al.*, 1997) (fig. 26-2) (cf. chapitre 18).

PATHOLOGIE INFLAMMATOIRE ET CIRCULATION DU SEGMENT ANTÉRIEUR

Épisclérite

L'épisclérite est habituellement la forme la plus bénigne d'inflammation épisclérale. Son étiologie est inconnue mais approximative-

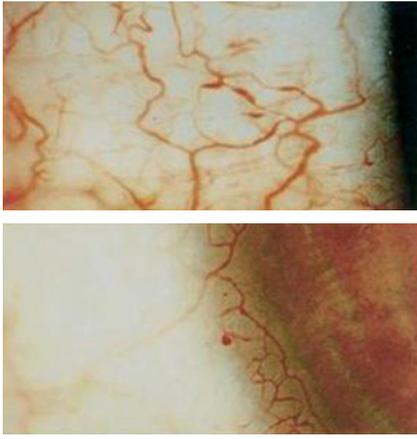


Fig. 26-2 – **Altérations des vaisseaux conjonctivaux chez un sujet vasospastique.** Notez les irrégularités du calibre vasculaire avec alternance de segments rétrécis et dilatés, l'aspect tortueux et les microanévrismes périlimbiques (Flammer et al., Progress in Retinal and Eye Research, 2004. Avec l'autorisation de l'éditeur.)

ment 30 % des cas sont d'origine immunologique. Deux types d'épisclérite sont décrits : simple et nodulaire. Dans l'épisclérite simple, l'inflammation se résout spontanément après une durée de dix jours environ ; la durée est plus longue dans les cas d'épisclérites nodulaires.

Épisclérite simple

À l'angiographie à la fluorescéine, tous les réseaux vasculaires se remplissent de façon extrêmement rapide avec une perméabilité augmentée. Cependant, l'aspect vasculaire demeure normal (Guex-Crosier et Durig, 2003 ; Nieuwenhuizen et al., 2003). Le flux est si rapide qu'il est impossible de distinguer la phase artérielle de la phase veineuse compte tenu du fait que le sang traverse le lit capillaire en moins d'une seconde.

À l'ICG, on note des temps circulatoires extrêmement rapides, un temps de transit très court mais sans fuite de colorant compte tenu de l'absence de lésions au niveau de l'endothélium.

Lors d'épisodes récurrents d'épisclérite — qui surviennent généralement sur le même secteur —, l'angiographie à l'ICG révèle des fuites de colorant qui ne peuvent pas être visualisées ni cliniquement ni à l'angiographie à la fluorescéine (Nieuwenhuizen et al., 2003).

Épisclérite nodulaire

L'angiographie à la fluorescéine révèle un remplissage extrêmement rapide de la surface affectée, avec un temps de transit extrêmement court du colorant, dans la région du nodule mais également dans les tissus environnants.

Immédiatement après le passage du colorant dans les capillaires du nodule, une imprégnation diffuse des composants extravasculaires du nodule apparaît et continue à augmenter avec le temps (fig. 26-3a) (Guex-Crosier et Durig, 2003 ; Nieuwenhuizen et al., 2003). À l'ICG, le colorant demeure dans le réseau vasculaire et on peut parfois observer une imprégnation des nodules (fig. 26-3b) (Nieuwenhuizen et al., 2003).

Sclérite

La sclérite se manifeste comme un œil rouge et douloureux qui, s'il n'est pas traité, devient de plus en plus inconfortable pour le patient. Parfois, les épisodes sont intermittents et récurrents, toujours plus sévères que ceux attendus lors d'une épisclérite simple. Dans la maladie sclérale, l'inflammation est intense et prolongée. Il existe deux types de sclérites : diffuse et nodulaire.

Sclérite diffuse

La sclérite diffuse est le type de sclérite le plus sévère. À l'angiographie à la fluorescéine, il existe un remplissage rapide de tous les réseaux vasculaires, un temps de transit extrêmement court, une fuite diffuse et extensive du colorant (Guex-Crosier et Durig, 2003 ; Nieuwenhuizen et al., 2003). Cette caractéristique est présente sur toute la surface de la sclère.

À l'angiographie à l'ICG, on met en évidence l'absence de fuite de colorant ; si une fuite d'ICG est présente, cela indique une altération de la paroi des vaisseaux accompagnant le processus inflammatoire (Nieuwenhuizen et al., 2003). Ces altérations sont observées sur toute la surface de la sclère. Une thérapie très agressive doit être entreprise dans ce cas.

Sclérite nodulaire

L'angiographie à la fluorescéine présente un tableau similaire à celui des cas de sclérite diffuse et montre, en outre, une diffusion de fluorescéine au niveau du nodule dès la phase précoce (fig. 26-4a). Le degré de diffusion du colorant est proportionnel à la gravité de l'inflammation (Guex-Crosier et Durig, 2003). Les altérations permanentes de perméabilité liées à la maladie inflammatoire d'une part

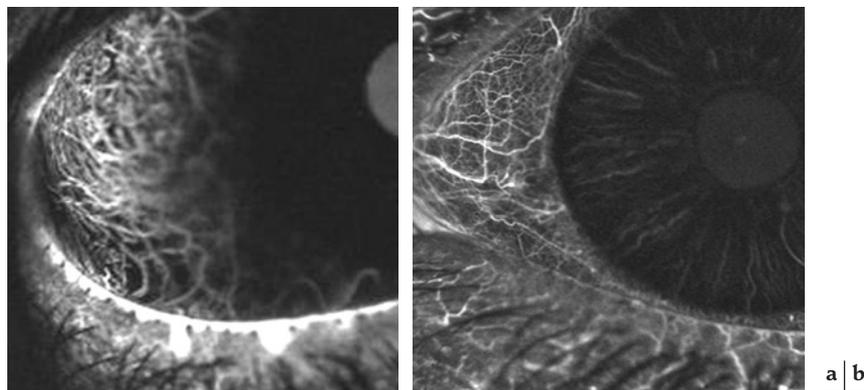


Fig. 26-3 – **Épisclérite nodulaire.** a. Diffusion localisée de la fluorescéine. b. Absence de fuite du colorant à l'angiographie en ICG.

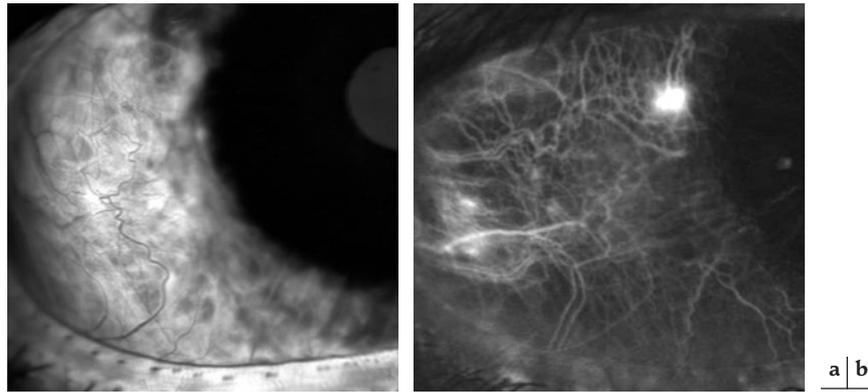


Fig. 26-4 – Sclérite nodulaire. a. Diffusion étendue de la fluorescéine. b. Diffusion nodulaire modérée de l'ICG.

augmentent la diffusion de colorant et, d'autre part, ne disparaissent pas lorsque l'inflammation s'atténue ou est traitée.

Ainsi, en fonction de l'aspect vasculaire à l'angiographie à la fluorescéine, les actions thérapeutiques peuvent être définies. Dans les cas de sclérite avec un tableau vasculaire occlusif, il est nécessaire de commencer une thérapie stéroïdienne intensive, alors qu'en présence d'un tableau vasculaire normal, une thérapie à base d'anti-inflammatoires non stéroïdiens seuls peut alors être préconisée.

À l'angiographie à l'ICG, les nodules présentent une fuite de colorant dans la phase intermédiaire et tardive (fig. 26-4b). La détection n'est pas aussi précoce qu'en angiographie à la fluorescéine compte tenu du fait que le colorant prend quelques minutes pour atteindre une concentration suffisamment haute afin d'être visible dans le tissu environnant.

Valeur clinique de l'angiographie à l'ICG

L'épisclérite sévère et la sclérite modérée peuvent être cliniquement différenciées sur la base des signes cliniques. Cependant le diagnostic différentiel entre ces deux entités peut être difficile. Les investigations du segment antérieur de l'œil par l'angiographie à l'ICG peuvent être nécessaires : la fuite de colorant est presque toujours spécifique à une inflammation sclérale et presque toujours absente dans les cas d'épisclérite et chez le sujet sain (Guex-Crosier et Durig, 2003 ; Nieuwenhuizen *et al.*, 2003). L'ICG est utile afin de quantifier la sévérité de l'inflammation, la quantité de fuite étant particulièrement élevée dans les cas de sclérite associée à une maladie systémique sous-jacente.

L'angiographie à l'ICG a prouvé son efficacité dans la visualisation, la détection et la localisation exacte de secteurs d'altération vasculaire qui demeurent invisibles cliniquement. Alors que la fluorescéine disparaît rapidement de la circulation du segment antérieur, l'ICG demeure dans la circulation suffisamment longtemps pour permettre la recherche de ces lésions autres que celles retrouvées à l'examen à la lampe à fente. C'est également une bonne méthode pour le suivi de la maladie et l'évaluation thérapeutique. La diminution de l'intensité et de l'étendue de la fuite du colorant peut être visualisée lorsqu'une réponse positive à une thérapie est rencontrée. Les surfaces présentant des dégâts persistants et une fuite de l'ICG, même en l'absence de signes cliniques inflammatoires, peuvent être une indication à la poursuite de la thérapie ou à une augmentation de la dose médicamenteuse.

Sclérite nécrosante

Bien que la sclérite nécrosante soit rare, il est particulièrement important de reconnaître cette pathologie de façon précoce. Les

patients non seulement souffrent d'une douleur extrême, mais peuvent également développer une atteinte oculaire sévère en absence de traitement adéquat, compte tenu d'une progression particulièrement rapide. De ce fait, cette pathologie doit être traitée rapidement et de manière intensive au moyen d'une thérapie immunosuppressive. Il existe deux types de sclérites nécrosantes : la forme non granulomateuse et la forme granulomateuse.

Sclérite nécrosante non granulomateuse

Il s'agit d'une forme spécifique survenant presque exclusivement chez les patients atteints d'arthrite rhumatoïde. La sclère présente un aspect nécrosé, secondaire à une occlusion artériolaire.

L'angiographie à la fluorescéine des patients atteints de sclérite nécrosante non granulomateuse présente un tableau de remplissage vasculaire irrégulier. Il existe une hypoperfusion, une occlusion et une congestion des vaisseaux superficiels, rendant difficile l'interprétation de la séquence de remplissage et la mesure du temps de transit.

Aucun signe spécifique sur l'angiographie n'est susceptible d'indiquer si d'autres surfaces sont affectées. Par ailleurs, en raison d'une circulation ralentie, il n'est pas possible d'utiliser l'angiographie à la fluorescéine seule pour distinguer de façon détaillée les vaisseaux encore fonctionnels. De surcroît, ces vaisseaux sont souvent masqués par une fuite extensive de colorant, la présence d'exsudats et par des vaisseaux occlus, laissant une image peu claire de la progression de la maladie (Nieuwenhuizen *et al.*, 2003).

L'angiographie à l'ICG, à l'opposé de l'angiographie à la fluorescéine, met en évidence le réseau vasculaire encore fonctionnel. La fuite du colorant est plus diffuse que celle visualisée dans les cas de sclérite nodulaire et plus apparente le long de la paroi des vaisseaux, mais n'est pas nécessairement associée à des complexes néovasculaires. Les vaisseaux occlus sont invisibles à l'angiographie à l'ICG (Nieuwenhuizen *et al.*, 2003).

En utilisant la combinaison des angiographies à la fluorescéine et à l'ICG, la localisation des vaisseaux occlus et de ceux qui restent perfusés peut être déterminée. Ces deux examens permettent de révéler l'état exact de tout le réseau vasculaire, ce que ne peut pas déterminer un seul type d'angiographie.

Sclérite nécrosante granulomateuse

La sclérite nécrosante granulomateuse est presque toujours associée à une vasculite systémique. Le processus commence par une hypoperfusion et un flux ralenti au niveau du réseau capillaire veineux (Nieuwenhuizen *et al.*, 2003). Si le processus persiste, les vaisseaux vont présenter une thrombose et une occlusion permanente. Ces vaisseaux ne se reperméabilisent que très rarement et

sont remplacés par des néovaisseaux (Nieuwenhuizen *et al.*, 2003). Dans ce cadre, le temps de transit augmente.

Si la sclérite n'est pas traitée, de larges shunts et des canaux anastomotiques se mettent en place. Les néovaisseaux à l'intérieur du granulome de la sclère vont produire une imprégnation sclérale profonde et très proéminente, qui deviendra persistante. Si les modifications inflammatoires sont suffisamment sévères et persistent au niveau de la sclère et de l'épiscière, la capsule de Tenon et la conjonctive peuvent alors se trouver impliquées dans le processus et une érosion de la conjonctive peut se produire. Des changements permanents dans le collagène scléral se manifestent par une augmentation de la transparence sclérale et un aspect bleuâtre de celle-ci.

Par comparaison des changements des vaisseaux observés en angiographie à la fluorescéine aux changements observés à l'ICG, les vaisseaux qui présentent une occlusion complète peuvent être identifiés et des complexes néovasculaires identifiés.

Dans l'angiographie à la fluorescéine, certains vaisseaux peuvent être rapidement obscurcis par la fuite du colorant à partir de capillaires de la conjonctive. À l'ICG, ces vaisseaux supposés être complètement occlus à l'angiographie à la fluorescéine, deviennent progressivement visibles cinquante à soixante secondes après le début de l'injection, ce qui suggère un flux très ralenti et donc des vaisseaux qui restent toujours perfusés (Nieuwenhuizen *et al.*, 2003).

Uvéites

L'angiographie à la fluorescéine est utile pour déterminer les caractéristiques des inflammations de l'uvéite, en particulier, deux types d'uvéites, l'uvéite de Fuchs et l'uvéite antérieure.

Dans l'uvéite de Fuchs. — Une fuite de colorant est observée au niveau du bord pupillaire (Norrzell *et al.*, 1998). Ce phénomène commence dans la phase veineuse de l'angiographie et forme un halo autour de cette structure. De manière rare, une fuite peut provenir du stroma irien, débutant après la phase veineuse de l'angiographie. Dans les deux cas, la fuite est associée à la présence de vaisseaux tortueux dilatés. Lors de la phase artérielle de l'angiographie, un défaut de remplissage vasculaire est présent, mais sans obstruction complète du flux sanguin (Norrzell *et al.*, 1998).

Dans l'uvéite antérieure. — La néovascularisation irienne survient à la fois au niveau du bord pupillaire et du stroma irien. Les néovaisseaux présentent une fuite de fluorescéine (fig. 26-5a), plus importante dans les cas où l'inflammation est plus sévère (Norrzell *et al.*, 1998).

Il est intéressant de constater qu'après une semaine de traitement, la fuite de colorant diminue au niveau de toute la surface de

l'iris et persiste seulement au niveau d'un secteur localisé (fig. 26-5b). Ce secteur montre une fuite plus faible de colorant comparativement à la première angiographie. Entre les épisodes d'activité inflammatoire, une discrète fuite de fluorescéine peut être visualisée même en l'absence de néovaisseaux. Si l'uvéite a provoqué une atrophie irienne, un défaut de remplissage peut être constaté et, à une phase tardive de l'angiographie à la fluorescéine, une hyperfluorescence de la zone correspondant à l'atrophie peut être observée.

Durant la phase active de la pathologie, des néovaisseaux se forment. Ils sont présents au niveau de toute la surface de l'iris. Ils diffèrent des néovaisseaux secondaires à une ischémie rétinienne parce qu'ils ne présentent pas de trajet radiaire bien qu'ils soient concentrés au niveau de la zone pupillaire (fig. 26-6a). Les néovaisseaux présentent une fuite du colorant à l'angiographie à la fluorescéine mais pas à l'angiographie à l'ICG.

Il est possible de constater après une semaine de thérapie, que la néovascularisation diminue sur une grande partie de la surface irienne ; mais, souvent, des néovaisseaux moins dilatés par rapport à l'angiographie initiale persistent dans un secteur (fig. 26-6b).

Sclérokératites

La cornée est presque toujours atteinte dans les cas de sclérite compliquée. Les altérations apparaissent habituellement dans les mêmes quadrants que l'inflammation active de la sclère et peuvent être associées ou non à une néovascularisation cornéenne. Ces altérations sont les suivantes (Watson et Young, 1985) :

– Kératite stromale diffuse : elle apparaît dans les stades actifs de la sclérite. Elle est caractérisée par la présence d'opacités superficielles ou stromales, et s'étend lentement en s'entourant d'un anneau de précipités blanchâtres.

– Kératite sclérosante : elle peut survenir dans le cas d'une kératite stromale diffuse qui ne s'est pas résolue, ou peut survenir de novo. La cornée prend un aspect similaire à la sclère, du limbe vers son centre.

– Kératite stromale profonde : elle est caractérisée par la présence d'une gaine opaque blanchâtre de tissu envahissant la cornée et s'étendant profondément jusqu'à la membrane de Descemet.

– Amincissement cornéen limbique : la cornée périphérique devient progressivement plus fine.

– Modifications similaires à la dégénérescence marginale de Terrien : la cornée périphérique devient plus fine dans les 2 à 3 mm du bord limbique. La lésion apparaît habituellement dans le même quadrant que l'inflammation sclérale active.

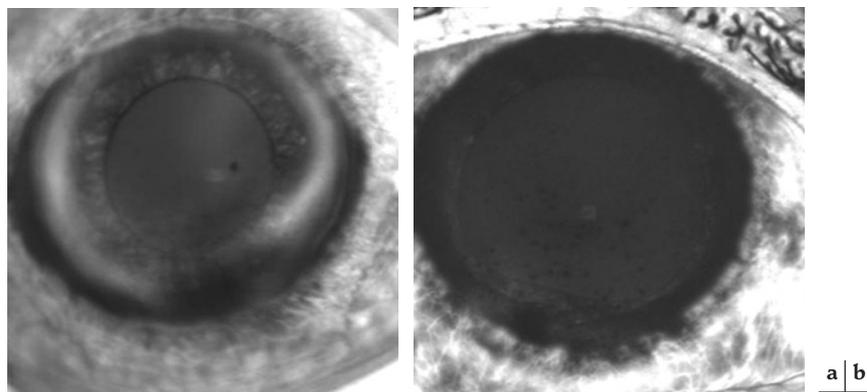


Fig. 26-5 – Uvéite. Angiographie à la fluorescéine. a. Cliché avant traitement. Diffusion marquée de la fluorescéine. b. Après une semaine de traitement. La seule zone qui présente une fuite de la fluorescéine est localisée en inféro-temporal.

– Kératite stromale aiguë et kératolyse : les surfaces de la cornée centrale et périphérique s’opacifient et se tuméfient. Au début, les lésions sont isolées, puis elles deviennent coalescentes et impliquent la cornée entière.

– Fonte de la cornée périphérique : il existe une surface grise, tuméfiée et infiltrée, adjacente à la surface de la sclérite qui s’étend jusqu’au limbe et s’ulcère. Habituellement, des néovaisseaux apparaissent au bord de l’ulcère.

Dans ces cas, l’angiographie est utile pour la différenciation des lésions cornéo-sclérales en fonction de leur association ou non à des altérations vasculaires (Watson et Young, 1985).

Les altérations vasculaires occlusives se caractérisent par un ralentissement du flux et une occlusion totale des vaisseaux. Compte tenu du ralentissement du flux sanguin, les vaisseaux apparaissent cinquante à soixante secondes après l’injection du colorant. Dans les occlusions complètes, les vaisseaux apparaissent comme des lignes noires, visibles sur fond de fluorescéine provenant des vaisseaux conjonctivaux et scléraux.

Ces altérations sont principalement présentes dans la fonte cornéenne périphérique et dans l’amincissement cornéen limbique ; elles peuvent être les signes de sclérite nécrosante. Cette pathologie vaso-occlusive est presque toujours associée à une pathologie auto-immune systémique, comme la granulomatose de Wegener (Watson et Young, 1985).

Ces atteintes sont particulièrement sérieuses et nécessitent une approche thérapeutique agressive. Si la thérapie médicamenteuse est adéquate, l’angiographie montrera une amélioration du flux vasculaire et une réduction des zones avasculaires. Si la thérapie médicamenteuse n’est pas appropriée, une approche chirurgicale est nécessaire (Watson et Young, 1985) : elle consiste en une transplantation cornéo-sclérale. Après la chirurgie, la recanalisation vasculaire est un facteur de bon pronostic. La présence de néovaisseaux est quant à elle un facteur de mauvais pronostic, indiquant une récurrence de la pathologie.

Kératites

Dans certaines conditions pathologiques, il existe une néovascularisation cornéenne et/ou une altération vasculaire spécifique conjonctivo-cornéenne. Au cours d’évolution des maladies cornéennes, un pannus cornéen est presque toujours présent, associé à des néovaisseaux provenant du limbe et se prolongeant vers l’ulcère (Matti Saari, 1979).

La diffusion de fluorescéine de ces néovaisseaux entraîne une fluorescence augmentée dans la phase tardive de l’angiographie. Ces images caractéristiques sont présentes dans de nombreuses

atteintes cornéennes, comme les ulcères cornéens centraux, l’ulcère cornéen marginal simple, l’ulcère cornéen chronique, le leucome cornéen, la kératite associée à une maladie systémique auto-immune, la vascularisation du greffon. L’étendue de la néovascularisation et de la fuite de fluorescéine, la présence éventuelle d’une uvéite ou d’une congestion vasculaire de la conjonctive sont variables d’une maladie à l’autre et dépendent de sa gravité. Ainsi, le leucome cornéen ne présente pas de néovascularisation cornéenne (fig. 26-7a) ; les néovaisseaux cornéens isolés sans association avec un ulcère cornéen ne présentent pas de fuite de fluorescéine, alors qu’une fuite de fluorescéine dans le cas d’un ulcère cornéen chez un patient présentant une kératite disciforme a été décrite (Matti Saari, 1979).

Concernant l’angiographie à l’ICG, le leucome cornéen n’est pas associé à une néovascularisation cornéenne ni à des changements vasculaires conjonctivaux (fig. 26-7b). En cas de présence d’un néovaisseau unique, ce vaisseau provient du limbe et se dirige en direction du centre de la cornée. Il n’y a pas de fuite de colorant ni d’altération vasculaire conjonctivale. Des manifestations similaires sont observées dans le cas d’ulcère cornéen associé à une kératite disciforme en absence de néovascularisation.

Syndrome pseudoexfoliatif

L’angiographie à la fluorescéine met en évidence, chez les patients atteints d’une pseudoexfoliation bilatérale, les observations suivantes (Brooks et Gillies, 1983) :

- perte des vaisseaux radiaires, avec défauts de remplissage sectoriels (concernant à la fois les artères et les veines) ;

- fuite de la fluorescéine à partir du bord pupillaire, qui semble provenir d’une néovascularisation ;

- néovascularisation diffuse des deux tiers externes du stroma irien, qui apparaît sous forme de petits bourgeons, de boucles ou de formations néovasculaires complexes.

Chez les patients atteints d’une pseudoexfoliation unilatérale, les caractéristiques suivantes sont décrites (Brooks et Gillies, 1983) :

- dans l’œil affecté, les changements néovasculaires sont similaires à ceux notés chez les patients avec pseudoexfoliation bilatérale ;

- dans l’œil non affecté, une fuite relative de colorant au niveau pupillaire et stromal, ainsi que de discrets déficits sectoriels de remplissage au niveau de l’iris sont observés.

En angiographie irienne à l’ICG dans les cas du syndrome pseudoexfoliatif, il a été démontré que les vaisseaux de la rubéose présentent un trajet en zigzag ou en épingle à cheveux (Maruyama et al., 1995). De plus, le réseau vasculaire dans la rubéose est connecté avec les vaisseaux radiaires et le cercle artériel mineur de

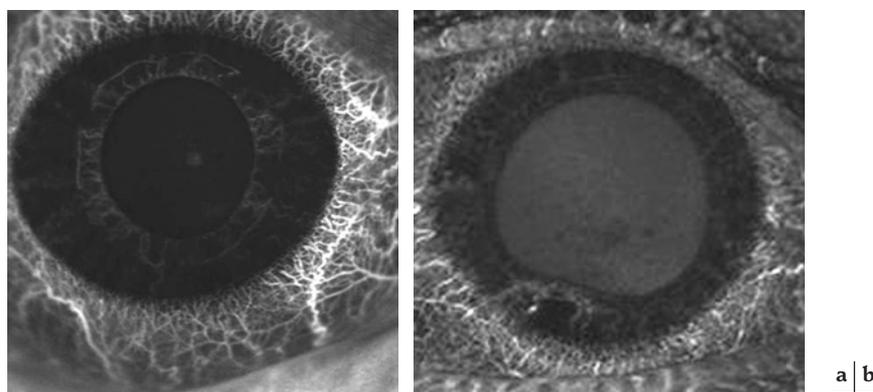


Fig. 26-6 – Uvéite. Angiographie à l’ICG. a. Phase aiguë. Notez la localisation des néovaisseaux sur toute la surface du bord pupillaire . b. Après une semaine de traitement. La seule zone qui présente les néovaisseaux est en inféro-temporal.

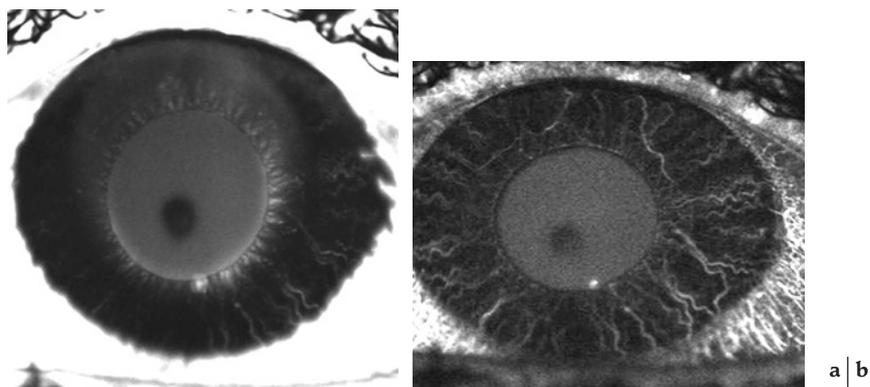


Fig. 26-7 – **Leucome cornéen.** a. Angiographie à la fluorescéine. b. Angiographie à l'ICG.

l'iris (Maruyama *et al.*, 1995) — à la différence de ce qui est observé dans la rubéose du diabétique.

ISCHÉMIE CONJONCTIVALE À LA SUITE DE TRAUMATISMES CHIMIQUES

Les lésions oculaires induites par un agent chimique consistent la plupart du temps en des altérations vasculaires de la cornée et de la conjonctive, ischémie de la conjonctive en particulier.

Pathogénèse

Les agents chimiques — les plus importants étant l'ammoniaque et l'acide sulfurique — peuvent endommager l'œil selon deux mécanismes :

- par voie directe, avec précipitation des protéines des membranes cellulaires et destruction de la couche tissulaire ;
- par voie indirecte, avec atteinte thermique au niveau de l'œil.

Ces mécanismes sont responsables des lésions cornéennes et de la réaction inflammatoire. De plus, ils sont capables de provoquer l'occlusion des vaisseaux de la conjonctive et de la sclère, ce qui entraîne les modifications ischémiques caractéristiques de cette pathologie.

Symptômes et signes

L'évolution clinique peut être subdivisée en quatre phases (Wagoner et Kenyon, 1994) :

- Immédiate.
- Aiguë, entre 0 et 7 jours après la lésion.
- Réparatrice précoce, entre 7 et 21 jours après la lésion.
- Réparatrice tardive, entre 21 jours et plusieurs mois après la lésion.

Au cours de la phase immédiate, les atteintes cliniques dépendent de l'étendue et de la gravité des lésions oculaires, de la profondeur de la pénétration et de la concentration de l'agent chimique. On peut distinguer divers degrés de sévérité (Ormerod *et al.*, 1990) :

- Légère : érosion de l'épithélium cornéen, œdème de la cornée et absence d'ischémie de la conjonctive.
- Modérée : opacité cornéenne, ischémie minimale de la conjonctive ou de la sclère.

– Sévère : opacité cornéenne associée à une nécrose significative de la conjonctive et/ou de la sclère.

Une autre classification en quatre grades a été proposée (Thoft, 1979) :

- Grade I : atteinte de la cornée, sans ischémie conjonctivale.
- Grade II : œdème cornéen qui ne masque pas les détails de l'iris, ischémie conjonctivale dans moins d'un tiers du limbe.
- Grade III : perte totale de l'épithélium cornéen, œdème stromal et ischémie jusqu'à la moitié du limbe.
- Grade IV : opacité cornéenne totale et ischémie supérieure à la moitié du limbe.

Au cours de la phase aiguë, il est important d'évaluer la lésion au niveau de la conjonctive et de la sclère, afin de prévenir l'apparition d'une néovascularisation et, ainsi, la formation d'un pannus cornéen.

Au cours de la phase réparatrice précoce, l'évolution de l'atteinte change selon qu'il s'agit d'une lésion légère ou sévère. Dans les cas de lésions légères avec ou sans atteinte ischémique, un renouvellement adéquat de l'épithélium de la cornée se réalise sans atteinte au niveau de la conjonctive. Dans les cas de lésions sévères, les ischémies de la conjonctive et de la sclère ainsi que l'atteinte des cellules épithéliales du limbe cornéen libèrent un signal qui stimule la néovascularisation et le non-renouvellement de l'épithélium de la cornée.

Au cours de la phase réparatrice tardive, des cicatrices apparaissent au niveau de la conjonctive et un pannus de type fibrovasculaire sur la cornée. Malheureusement, le pronostic est défavorable et la récupération de l'acuité visuelle très compromise.

Thérapie

Une fois l'ischémie conjonctivale établie, il est important d'évaluer l'étendue de la lésion du limbe. Si cette lésion est minimale, les corticostéroïdes seuls sont utiles pour prévenir la néovascularisation et la formation du pannus cornéen et doivent être appliqués en topique à raison d'une goutte toutes les heures ; ils diminuent la réponse inflammatoire et stimulent la revascularisation conjonctivale. Des larmes artificielles doivent être associées au traitement anti-inflammatoire pour promouvoir la régénération de l'épithélium cornéen. Lorsque la lésion est sévère, le traitement médical ne permet pas de prévenir l'ulcération cornéenne et/ou la formation de pannus cornéen. Ainsi, après une période initiale de corticothérapie, l'autogreffe limbique et la kératoplastie lamellaire sont requises. Le pronostic est alors réservé.

NÉOFORMATIONS CONJONCTIVALES

En temps normal, la conjonctive présente une vascularisation régulière, avec une fuite précoce de fluorescéine et l'absence de néovascularisation. Les altérations les plus importantes à ce niveau sont les néoformations. Comme c'est le cas pour les paupières et l'iris, l'angiographie est utile pour la distinction des tumeurs bénignes et malignes, et entre deux tumeurs malignes.

Nævus

Le nævus est caractérisé par une fluorescence précoce des vaisseaux, avec une fuite discrète du colorant et l'absence d'altération des structures vasculaires entourant la lésion (Faggioni et al., 1976 ; Motolese et al., 1984). Il n'existe pas d'hyperfluorescence évidente des bords de la lésion (fig. 26-8a) ; en phase tardive de l'angiographie, la fluorescéine est évacuée de la lésion (fig. 26-8b) — diagnostic différentiel des lésions mélanomateuses.

À l'angiographie à l'ICG, le nævus est caractérisé dans la phase précoce par la fluorescence des vaisseaux, l'absence de fuite du

colorant. Il n'existe pas d'évidence d'hyperfluorescence au niveau des bords de la lésion (fig. 26-8c) — diagnostic différentiel des lésions mélanomateuses. À la phase tardive de l'angiographie, il existe une hyperfluorescence au sommet la lésion (fig. 26-8d). Cette hyperfluorescence peut être due à l'imprégnation de l'ICG et la présence de mélanine devenant visible, stimulée par la longueur d'onde infrarouge de l'examen.

Mélanome

Des altérations de l'architecture vasculaire et une fuite précoce du colorant sont observées (Faggioni et al., 1976 ; Motolese et al., 1984). Néanmoins, dans la phase tardive de l'angiographie, une forte fluorescence au niveau des bords de la lésion signe une imprégnation par la fluorescéine. Cette caractéristique permet le diagnostic différentiel avec des lésions angiomateuses.

À l'angiographie à l'ICG, il existe des altérations de l'architecture vasculaire au sein et autour de la lésion, en l'absence de fuite du colorant. Dans la phase tardive de l'angiographie, l'évacuation du colorant est absente — diagnostic différentiel avec les lésions angio-

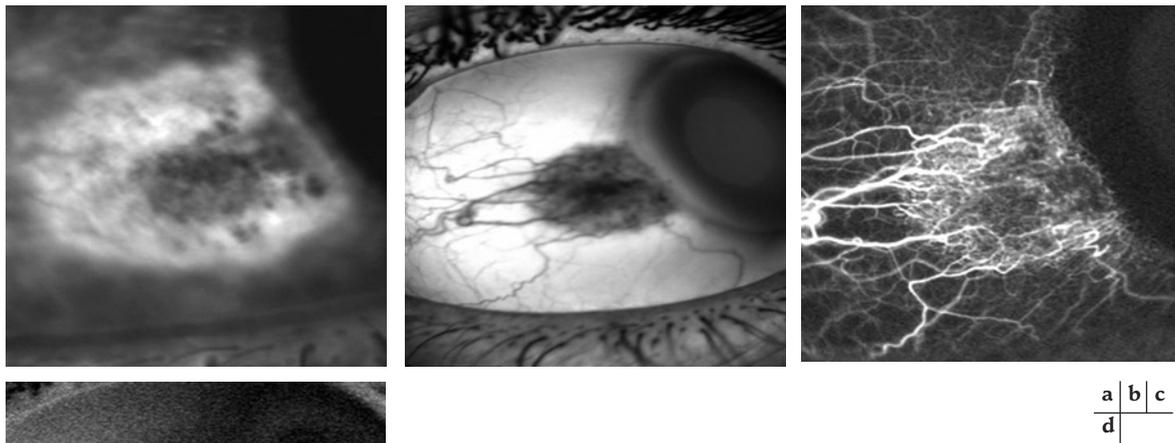


Fig. 26-8 – Nævus conjonctival. a. Angiographie à la fluorescéine, temps précoce. b. Angiographie à la fluorescéine, temps tardif. Évacuation de la fluorescéine. c. Angiographie à l'ICG, temps précoce. d. Angiographie à l'ICG, temps tardif.

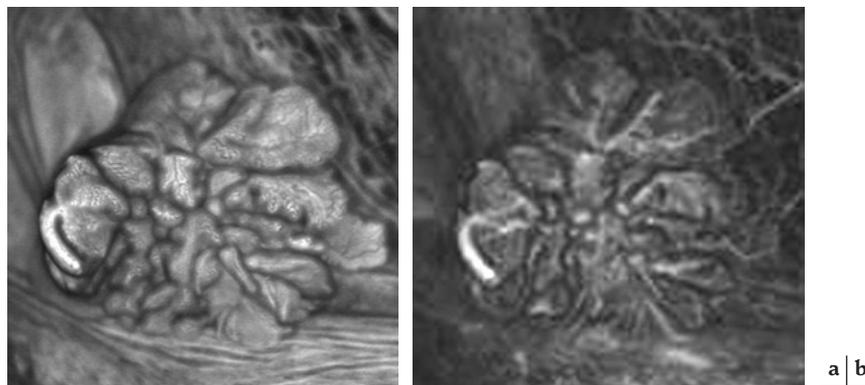


Fig. 26-9 – Angiome conjonctival. a. Angiographie à la fluorescéine. b. Angiographie à l'ICG.

mateuses — ; de plus, les points de croisement entre deux vaisseaux deviennent visibles comme des points hyperfluorescents.

Lésions angiomateuses

Dans la phase précoce de l'angiographie à la fluorescéine, ces lésions se caractérisent par un réseau néovasculaire arborescent, qui présente une fuite de colorant. Dans la phase tardive de l'angiographie à la fluorescéine, il existe une évacuation complète du colorant au niveau de ces lésions (fig. 26-9a) — diagnostic différentiel avec d'autres lésions tumorales, telles que les mélanomes.

À l'ICG, ces lésions forment un réseau néovasculaire arborescent visible dans la phase précoce de l'angiographie sans fuite de colorant (fig. 26-9b). Dans la phase tardive de l'angiographie à l'ICG, il existe une évacuation complète du colorant de la lésion — diagnostic différentiel avec d'autres lésions tumorales comme les mélanomes.

Ptérygion

Le ptérygion est une formation néovasculaire de la conjonctive. Habituellement, elle prend naissance au niveau de la portion nasale de la conjonctive et s'étend au niveau médian avec une invasion éventuelle de la cornée (fig. 26-10). Alors que l'angiographie à la fluorescéine n'est pas nécessaire pour évaluer cette lésion, l'angiographie à l'ICG s'avère très utile (Chan *et al.*, 2001). Dans les dix-sept à vingt-six secondes après l'injection du colorant, un néovaisseau unique qui approvisionne toute la lésion est mis en évidence ; il peut être considéré comme un vaisseau nourricier. Il n'existe pas de fuite de colorant. De plus, chez 33 % des patients, une zone avasculaire est constatée au niveau de la tête de la lésion. Ce phénomène parle en faveur de l'hypothèse de la présence d'un stimulus hypoxique pour le développement du ptérygion.

L'angiographie est utile afin d'évaluer l'état de la conjonctive après une chirurgie (Chan *et al.*, 2001) : l'absence de vaisseau nourricier et, occasionnellement, la présence d'une lésion granulomateuse peuvent être mises en évidence.

MALFORMATIONS ARTÉRIOVEINEUSES

La malformation artérioveineuse est une communication directe entre une artère et une veine, sans passage intermédiaire par un lit capillaire. Ces altérations sont décrites au niveau de l'iris et de la rétine. Comme pour la rétine, les altérations au niveau de l'iris sont classées en trois types :

– Type 1 : présence d'un plexus capillaire artériolaire ou simplement anormal entre l'artère et la veine.

– Type 2 : communication directe entre une artère et une veine.
– Type 3 : communication compliquée par la présence de circonvolutions vasculaires complexes (fig. 26-11a).

Le type 3 est le plus fréquent (Shields *et al.*, 2006).

Les lésions iriennes sont principalement localisées dans la moitié temporale de l'iris. En outre, la plus grande partie des lésions occupe moins d'un quart du stroma irien.

L'angiographie à la fluorescéine de l'iris montre (Shields *et al.*, 2006) :

- un remplissage rapide des vaisseaux sanguins stromaux de l'iris, habituellement dix à douze secondes après l'injection ;
- un transit rapide de la fluorescéine à travers le vaisseau anormal ;
- une fuite minimale ou une absence de fuite du colorant ;
- une imprégnation minimale tardive du tissu adjacent ;
- une distribution atypique des vaisseaux de l'iris situés au voisinage de la malformation ;
- une communication entre les vaisseaux épiscléraux ou les vaisseaux de l'angle irido-cornéen et la malformation, dans certains cas ;
- un vaisseau sanguin épiscléral dilaté (vaisseau sentinelle) présent dans le secteur de la lésion irienne dans 50 % des cas.

De ce fait, il est particulièrement important, lorsque le diagnostic de malformation artérioveineuse de l'iris est posé, d'effectuer une angiographie de l'angle irido-cornéen.

En outre, la lésion peut être associée à un mélanome du corps ciliaire et, de ce fait, une analyse scrupuleuse de cette région doit être effectuée.

Les malformations artérioveineuses diffèrent des néovaisseaux du fait qu'elles ne présentent pas de fuite de colorant. Elles diffèrent également des tumeurs de l'iris, compte tenu de l'absence de

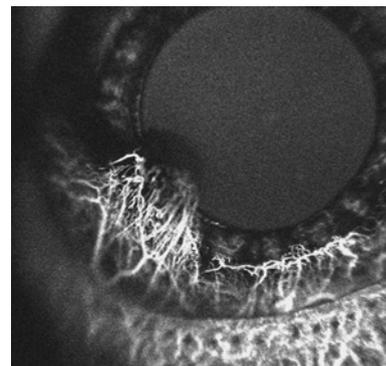


Fig. 26-10 – Ptérygion. Aspect angiographique à l'ICG mettant en évidence le réseau vasculaire de la lésion.

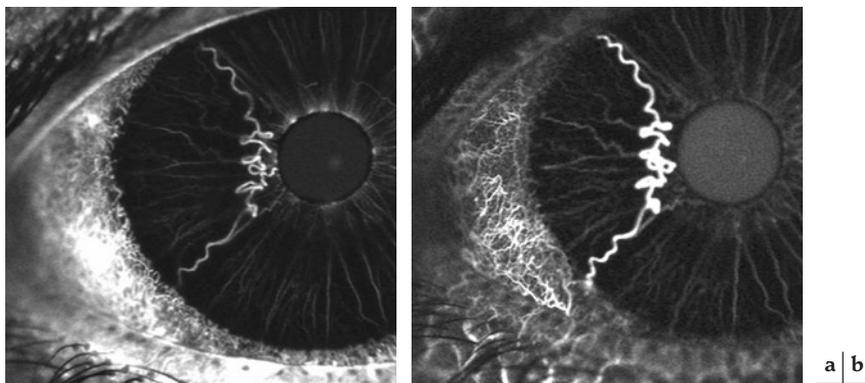


Fig. 26-11 – Malformation artérioveineuse de type 3. a. Angiographie à la fluorescéine. b. Angiographie à l'ICG.

modifications au cours du temps : elles ne provoquent pas de complications locales et s'assimilent à une condition bénigne stationnaire.

L'angiographie à l'ICG démontre, en absence de diffusion depuis les réseaux conjonctivaux, les rapports entre la malformation et les réseaux vasculaires du voisinage (fig. 26-11b).

TUMEURS

L'angiographie de l'iris est nécessaire pour le diagnostic des tumeurs de l'iris et de la zone iridociliaire ; elle est un examen complémentaire pouvant contribuer à la différenciation entre tumeurs bénignes et tumeurs malignes.

Léiomyome de l'iris

Le léiomyome est la tumeur de l'iris la plus courante. À l'angiographie à la fluorescéine de l'iris, une imprégnation punctiforme est présente au sein de la tumeur, qui semble relative à une section axiale des vaisseaux tumoraux (Sevel et Tobias, 1972 ; Brovkina et Chichua, 1979). En outre, l'angiographie met en évidence un réseau vasculaire dont l'image ressemble parfois aux veines d'une feuille verte.

Mélanome de l'iris

Le mélanome de l'iris est la deuxième tumeur la plus fréquente de l'iris. L'angiographie à la fluorescéine de l'iris peut démontrer une fluorescence des vaisseaux iriens et des vaisseaux tumoraux, qui apparaissent distordus, raccourcis et boudinés. En outre, le tissu tumoral se caractérise par des îlots de fluorescence ; ceux-ci deviennent coalescents et donnent une image de fluorescence diffuse et constante de la surface totale de la tumeur (fig. 26-12a) (Faggioni et al., 1976 ; Brovkina et Chichua, 1979 ; Motolese et al., 1984). Dans la phase tardive de l'angiographie survient une imprégnation du tissu par le colorant, en présence d'une intense fluorescence de l'iris autour de la tumeur.

En angiographie à l'ICG, il n'existe pas de fuite du colorant dans les cas de mélanomes. De ce fait, la structure vasculaire tridimensionnelle peut être observée.

La caractéristique vasculaire du mélanome est la présence de vaisseaux proéminents qui ne sont pas présents dans les cas de tumeurs métastatiques ou dans les cas d'hémangiomes (Goto et al., 1999). Dans la phase précoce de l'angiographie, des néovaisseaux approvisionnant la lésion semblent apparaître avec la présence de néovaisseaux au niveau du bord pupillaire (fig. 26-12b).

Dans la phase tardive de l'angiographie, il existe une persistance du colorant au sein de la tumeur et la présence de zones hyperfluorescentes secondaires aux croisements vasculaires.

Hémangiome de l'iris

L'angiographie à la fluorescéine de l'iris peut montrer une intense fluorescence du bord pupillaire, à l'exception de la surface occupée par la tumeur. Dans la phase précoce, une discrète fluorescence des vaisseaux tumoraux est constatée, masquée par le sang. En phase tardive, la tumeur, n'étant pas imprégnée de colorant, n'est pas fluorescente (évacuation du colorant) (Brovkina et Chichua, 1979).

Dans la phase précoce de l'angiographie à l'ICG, nous pouvons observer l'architecture vasculaire de la tumeur (Goto et al., 1999) ; ceci est rendu possible grâce à la longueur d'onde infrarouge qui présente une fluorescence à travers le sang. Dans la phase tardive de l'angiographie, il n'existe pas d'imprégnation du colorant et la lésion apparaît comme une masse sans fluorescence (évacuation du colorant). Cette dernière condition permet de poser un diagnostic différentiel avec le mélanome.

Nævus de l'iris

L'angiographie à la fluorescéine ne montre aucune modification des vaisseaux iriens. Dans la zone du nævus, aucun vaisseau n'est présent, ni de fluorescence pathologique sous forme d'îlots, et le bord pupillaire conserve un aspect normal (Faggioni et al., 1976 ; Brovkina et Chichua, 1979 ; Motolese et al., 1984).

Le nævus est différent des autres tumeurs iriennes en raison de l'absence d'altération de la structure irienne à l'exception de la présence de la lésion. Dans la phase précoce de l'angiographie à l'ICG, il n'existe pas de fluorescence des vaisseaux, pas de fuite du colorant ni de présence de néovaisseaux stromaux ou pupillaires. Dans la phase tardive, aucune fluorescence de la lésion n'est vue.

Tumeurs métastatiques de l'iris

Les tumeurs métastatiques de l'iris sont rares, mais leur présence signe presque toujours une maladie sévère et étendue.

Dans l'angiographie à la fluorescéine, les vaisseaux de l'iris sont masqués par le pigment de mélanine ; de ce fait, cet examen n'est pas utile pour l'analyse des lésions iriennes pigmentées. Des altérations des vaisseaux iriens, l'imprégnation du tissu par le colorant dans la phase tardive de l'angiographie et l'absence de fluorescence pupillaire sont observées (Brovkina et Chichua, 1979). Cette dernière caractéristique peut permettre le diagnostic différentiel avec les mélanomes.

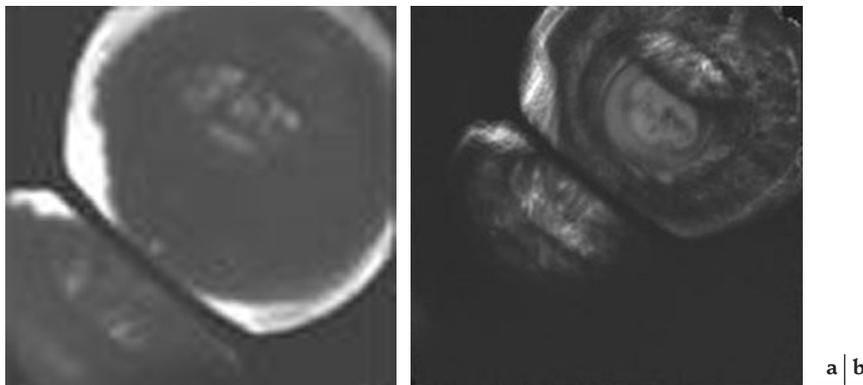


Fig. 26-12 – Mélanome du corps ciliaire. a. Angiographie à la fluorescéine. b. Angiographie à l'ICG.

L'angiographie à l'ICG de l'iris peut démontrer l'architecture vasculaire tridimensionnelle de l'iris incluant les vaisseaux stromaux profonds. Les tumeurs métastatiques apparaissent hyperfluorescentes avec des vaisseaux anormaux dilatés au sein de la masse irienne et donc une rubéose. Le diagnostic différentiel avec un mélanome est fondé sur la structure vasculaire de la tumeur et les néovaisseaux sur le bord pupillaire (Goto *et al.*, 1999).

PAUPIÈRES

La visualisation du réseau vasculaire du bord palpébral au moyen de l'angiographie à la fluoescéine semble relativement restreinte en raison de la présence des tissus mous. L'angiographie à l'ICG nous permet de visualiser les vaisseaux des paupières malgré la présence des tissus mous.

Nævi et mélanomes

Le nævus est caractérisé à l'angiographie à la fluoescéine et à l'angiographie à l'ICG par une fluorescence précoce des vaisseaux, avec une discrète fuite du colorant et l'absence d'altérations des structures vasculaires entourant la lésion. Il n'existe pas d'hyperfluorescence évidente au bord de la lésion — diagnostic différentiel des lésions mélanomateuses.

Dans la phase tardive de l'angiographie à la fluoescéine, une évacuation de la fluoescéine provenant de la lésion semble survenir — diagnostic différentiel des lésions mélanomateuses.

Dans la phase tardive de l'angiographie à l'ICG, il existe une hyperfluorescence au sommet de la lésion. L'apparence angiographique dans ce type de lésion est presque toujours similaire à celle des nævi conjonctivaux.

Dans les mélanomes, des altérations de l'architecture vasculaire et une fuite précoce de la fluoescéine interviennent. Néanmoins, dans la phase tardive de l'angiographie à la fluoescéine, la lésion présente une imprégnation avec une hyperfluorescence des bords de la lésion ; cette dernière caractéristique permet le diagnostic différentiel avec les lésions angiomateuses.

À l'angiographie à l'ICG, les altérations de l'architecture vasculaire sont présentes au sein et autour de la lésion, sans fuite de colorant. Dans la phase tardive de l'angiographie, il n'existe pas d'évacuation du colorant — diagnostic différentiel avec les lésions angiomateuses — ; de plus, les points de croisement entre deux vaisseaux deviennent visibles à la manière de points hyperfluorescents.

PATHOLOGIE VASCULAIRE IRIENNE

Pendant l'évolution des divers microangiopathies ischémiques, des facteurs vasoprolifératifs relâchés par la rétine diffusent dans le segment antérieur où ils initient un processus de néovascularisation au niveau de l'iris et de l'angle irido-cornéen (Loffler, 2006).

ÉTIOLOGIE DE LA NÉOVASCULARISATION IRIENNE ET DE L'ANGLE IRIDO-CORNÉEN

Les facteurs qui favorisent la néovascularisation du segment antérieur incluent des conditions systémiques et oculaires.

Occlusion veineuse rétinienne

L'occlusion veineuse rétinienne de type ischémique entraîne une néovascularisation rétinienne, irienne et de l'angle irido-cornéen. La

Tableau 26-I

Liste non exhaustive des maladies ou conditions principales locales et systémiques responsables de modifications vasculaires de la conjonctive.

| | |
|---|---|
| Causes locales | Kératite |
| | Inflammation oculaire |
| | Glaucome chronique |
| | Irradiation oculaire |
| | Tumeur primaire métastatique |
| | Ptérygion |
| | Mélanomes choroïdiens sous-jacents ou du corps ciliaire |
| | Anomalie idiopathique |
| | Vieillesse |
| | Hypothermie |
| | Irritation sympathique |
| Médicaments vasodilatateurs appliqués localement | |
| Causes systémiques | Artériosclérose |
| | Diabète |
| | Hypertension |
| | Défaillance rénale |
| | Syndrome d'hyperviscosité |
| | – macroglobulinémie de Waldenström, |
| | – cryoglobulinémies |
| | – myélomes multiples |
| | – drépanocytose |
| | Syndrome d'immunodéficience acquise (sida) |
| | Insuffisance pulmonaire |
| | Fièvre rhumatismale |
| | Syphilis |
| | Sclérodémie |
| | Veines variqueuses généralisées |
| Maladie de Sturge-Weber | |
| Télangiectasie ataxique (ataxie-télangiectasie, syndrome de Madame Louis-Bar) | |
| Endangéite oblitérante | |
| Maladie de Fabry | |
| Télangiectasie hémorragique héréditaire (maladie de Rendu-Osler-Weber) | |

néovascularisation de l'iris et le glaucome néovasculaire peuvent se développer dans 50 % des yeux atteints dans les trois mois suivant l'occlusion. De ce fait, un suivi rigoureux des patients est extrêmement important (cf. chapitre 22).

Rétinopathie diabétique

La rétinopathie diabétique proliférante constitue une cause importante de néovascularisation du segment antérieur. Une opération oculaire peut favoriser une néovascularisation du segment antérieur, spécialement si elle était déjà présente. L'opération de la cataracte seule a été impliquée comme facteur de risque pour le développement d'une néovascularisation irienne et d'un glaucome néovasculaire chez les patients présentant une rétinopathie diabétique proliférante (cf. chapitre 13).

Maladie artérielle carotidienne

Les manifestations oculaires de l'occlusion de l'artère carotidienne sont une rétinopathie périphérique et une ischémie du segment antérieur dans 13 % des cas. Ces altérations se développent lorsque

la maladie occlusive est sévère et provoque une hypoperfusion oculaire. La néovascularisation irienne et le glaucome néovasculaire peuvent en effet se développer en l'absence d'atteinte du segment postérieur et représenter le premier signe de l'occlusion. Compte tenu du fait que le corps ciliaire peut être affecté par l'hypoperfusion, le glaucome néovasculaire peut être normo- ou même hypotensif (cf. chapitre 16).

Occlusion de l'artère centrale de la rétine

L'occlusion de l'artère centrale de la rétine est une cause rare de néovascularisation du segment antérieur, qui survient habituellement un à deux mois après l'occlusion. L'origine de la rubéose irienne est la conséquence d'une ischémie rétinienne et d'une possible ischémie du segment antérieur, secondaire à une hypoperfusion directe de ce secteur de l'œil. Une occlusion d'origine infectieuse — comme une infection à *Bartonella* — peut s'associer à une néovascularisation du segment antérieur (Gray *et al.*, 2004) (cf. chapitre 17).

Tumeurs oculaires

Les tumeurs oculaires constituent une cause rare de néovascularisation du segment antérieur, représentant 1 % des cas. Les tumeurs impliquées sont principalement le rétinoblastome, le mélanome choroïdien ou les métastases choroïdiennes.

La néovascularisation du segment antérieur peut être liée à un effet direct de la tumeur et/ou une action indirecte secondaire à la thérapie appliquée. Les tumeurs de grande taille peuvent entraîner une néovascularisation du segment antérieur en favorisant une congestion choroïdienne et, de ce fait, une occlusion ou une obstruction des artères ciliaires longues postérieures. La tumeur peut mener à une inflammation rétinienne ou oculaire globale avec production de facteurs inflammatoire et, par conséquent, de facteurs de croissance vasculaire. Les tumeurs choroïdiennes peuvent engendrer un décollement chronique de la rétine avec ischémie rétinienne chronique. De plus, le VEGF produit par les tissus tumoraux peut diffuser dans le segment antérieur et favoriser le développement d'une néovascularisation irienne.

L'action indirecte est due à la thérapie par application interne ou externe de substances radioactives (Hamrouni *et al.*, 2005). Les dégâts engendrés concernent non seulement les vaisseaux tumoraux mais s'appliquent également à d'autres vaisseaux. Si les artères ciliaires longues postérieures sont affectées, une hypoperfusion du segment antérieur survient et, par conséquent, une néovascularisation de l'iris. En effet, il a été démontré qu'il existe une forte corrélation entre la localisation de la tumeur le long des méridiens horizontaux et l'apparition d'une néovascularisation irienne (Detorakis *et al.*, 2005) Elle apparaît au bout d'environ vingt-sept mois ; leur incidence à dix ans est de 24,3 %.

Fistule carotido-caverneuse

La fistule carotido-caverneuse est une cause rare de néovascularisation du segment antérieur, dans moins de 1 % des cas ; elle est la conséquence de la déviation du flux de l'artère carotide vers le sinus veineux et peut être évocatrice du diagnostic.

Artérites

Les artérites constituent une cause rare de néovascularisation du segment antérieur, dans moins de 1 % des cas ; elles peuvent être la conséquence d'une ischémie rétinienne ou survenir *de novo* et constituer le premier signe d'une vasculite (artérite à cellules géantes, artérite de Takayasu).

Uvéites

Les uvéites sont une cause rare de néovascularisation du segment antérieur : 0,5 % des cas. La néovascularisation fait suite à la réaction inflammatoire chronique avec production, entre autres, du VEGF. Habituellement, lors d'une uvéite postérieure, la néovascularisation du segment antérieur constitue le stade final associé à une perte sévère de l'acuité visuelle. L'uvéite postérieure peut mener à une néovascularisation de l'iris de trois façons :

- en s'accompagnant d'une inflammation de la partie antérieure de l'uvée, menant à une panuvéite ;
- en produisant les mêmes facteurs inflammatoires que l'uvéite antérieure ;
- en induisant une ischémie rétinienne. Dans ce cas, la néovascularisation irienne est la conséquence d'une production de VEGF au niveau de la rétine et de sa diffusion dans le segment antérieur.

SYMPTÔMES ET SIGNES

La néovascularisation du segment antérieur apparaît habituellement un à trois mois après la survenue de la cause sous-jacente. Elle évolue en trois stades.

Stade initial

Lors du stade initial, les néovaisseaux iriens sont presque toujours présents au niveau du bord pupillaire de l'iris. Ils poursuivent leur extension de façon radiaire à la surface de l'iris en direction de l'angle irido-cornéen. À ce stade, la pression intraoculaire est normale et les néovaisseaux peuvent régresser spontanément ou sous traitement adapté. L'absence d'élévation de la pression intraoculaire correspond à la phase asymptomatique de l'ischémie.

Deuxième stade

Il est caractérisé par l'invasion de l'angle irido-cornéen par des néovaisseaux. Ceux-ci rejoignent l'artère circonferentielle du corps ciliaire, prolifèrent à la surface du corps ciliaire et de l'éperon scléral et envahissent l'angle irido-cornéen.

Au niveau de l'angle irido-cornéen, les néovaisseaux se développent pour former une membrane fibrovasculaire entravant le flux à travers le réseau trabéculaire. Cette membrane est responsable de l'élévation de la pression intraoculaire. Il est important d'effectuer une gonioscopie chez tous les patients qui présentent un quelconque facteur de risque de développement d'une néovascularisation du segment antérieur, même en l'absence de rubéose irienne.

Troisième stade

Le troisième stade est caractérisé par la rétraction de la membrane fibrovasculaire. Ce processus attire la racine de l'iris au-dessus du réseau trabéculaire et engendre une fermeture de l'angle irido-cornéen.

DIAGNOSTIC ET ASPECTS ANGIOGRAPHIQUES

Les signes décrits précédemment sont presque toujours pathognomoniques d'une néovascularisation du segment antérieur ou d'un glaucome néovasculaire. La biomicroscopie est toujours très utile au diagnostic.

Malheureusement, les néovaisseaux ne sont pas toujours visibles à l'examen biomicroscopique. L'observation ne permet pas de

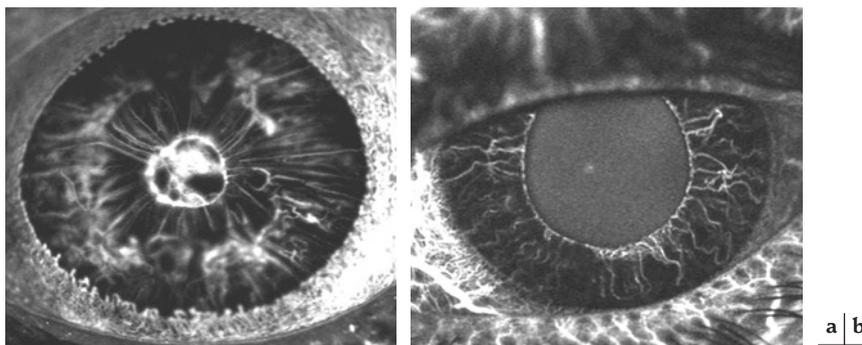


Fig. 26-13 – **Néovascularisation irienne, stade V.** a. Fuite de fluorescéine au niveau de tout le bord pupillaire et à partir du réseau stromal de la collerette. La fuite stromale est probablement secondaire à la présence de néovaisseaux. Réseau néovasculaire visible dans l'aire pupillaire. b. Néovaisseaux le long du bord pupillaire, ne présentant pas de fuite à l'ICG.

détecter les signes précoces d'ischémie irienne, d'où l'utilité des angiographies à la fluorescéine ou à l'ICG.

L'angiographie à la fluorescéine de l'iris possède un certain nombre de limitations liées au blocage de la fluorescence des vaisseaux iriens par la mélanine des iris foncés. L'angiographie à la fluorescéine met en évidence les vaisseaux superficiels du rubeosis uniquement, alors que l'angiographie à l'ICG révèle la présence des vaisseaux au niveau du stroma, même en cas d'iris foncés (Maruyama *et al.*, 1995). Les néovaisseaux ne présentent jamais de fuite (Maruyama *et al.*, 1995).

La vascularisation irienne, liée à l'ischémie dans le cadre d'une occlusion veineuse rétinienne ou d'une rétinopathie diabétique, est marquée par la présence de néovaisseaux tortueux et dilatés, visibles dans la phase précoce de l'angiographie (Maruyama *et al.*, 1995 ; Husain *et al.*, 1997 ; Lindblom, 1998). Une fuite de colorant provenant des néovaisseaux, suffisamment importante pour masquer les structures iriennes et envahir la chambre antérieure, peut être observée dans la phase tardive. La quantité de fuite du colorant, plutôt que la quantité de néovaisseaux, a été considérée pathogène du glaucome néovasculaire (Lindblom, 1998).

Néovascularisation irienne

Six stades angiographiques sont décrits (Grignolo *et al.*, 1979) :

- Stade I : Pas d'altération détectable.
- Stade II : Microanévrismes au niveau du bord pupillaire.
- Stade III : Microanévrismes avec fuite punctiforme au niveau du bord pupillaire.
- Stade IV : Microanévrismes avec fuite au niveau de tout le bord pupillaire.
- Stade V : Microanévrismes avec fuite de fluorescéine au niveau de tout le bord pupillaire et du réseau stromal de la collerette. La fuite stromale n'est pas associée aux vaisseaux physiologiques (fig. 26-13).
- Stade VI : Fuite diffuse de colorant dans l'humeur aqueuse, masquant la surface de l'iris.

L'étude des données angiographiques identifie trois sites préférentiels pour l'origine du réseau vasculaire du rubeosis irien (Maruyama *et al.*, 1995) :

- le long du bord pupillaire, site préférentiel de la rubéose irienne visible à l'angiographie à l'ICG en raison du trajet circonferentiel des néovaisseaux ;
- la racine de l'iris ;
- les vaisseaux radiaires du stroma irien près de la collerette.

Ces altérations iriennes perceptibles à l'angiographie à la fluorescéine peuvent précéder les altérations visibles au fond d'œil. Les patients qui présentent de minimes altérations du fond d'œil peuvent présenter des altérations iriennes des stades II à IV.

Néovascularisation de l'angle irido-cornéen

Il est primordial d'identifier la néovascularisation de l'angle irido-cornéen aussi rapidement que possible, afin d'entreprendre au plus vite les thérapies rétinienne et médicamenteuses adéquates. L'angiographie à la fluorescéine de l'angle irido-cornéen est extrêmement utile pour cette identification.

En 2001, Hamanaka a analysé quarante-six patients atteints de rétinopathie diabétique proliférative, afin d'évaluer la présence et l'étendue de la néovascularisation de l'angle irido-cornéen. Du point de vue angiographique, la néovascularisation peut être divisée en deux stades principaux (Hamanaka *et al.*, 2001) :

– Stade I : un néovaisseau unique prend naissance à la racine de l'iris et s'étend dans les structures trabéculaires. Ce stade de néovascularisation n'est pas visible à l'examen biomicroscopique. Ce stade est subdivisé en deux sous-types intermédiaires :

- Type A : le néovaisseau unique forme un réseau vasculaire sur toute la circonférence de l'angle.
- Type B : le néovaisseau unique est présent sur la circonférence de l'angle et est alimenté par plusieurs néovaisseaux provenant de la racine de l'iris.

– Stade II : les néovaisseaux circonferentiels forment un réseau vasculaire alimenté par de nombreux vaisseaux provenant de la racine de l'iris. Dans toutes les images angiographiques obtenues à ce stade, la néovascularisation s'étend sur plus d'un quadrant. Une partie de cette néovascularisation est déjà visible à l'examen biomicroscopique (fig. 26-14).

La présence de néovaisseaux dans l'angle irido-cornéen devient visible vingt à trente secondes après l'injection de fluorescéine. La

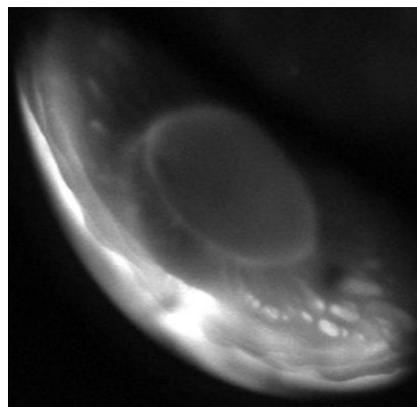


Fig. 26-14 – **Néovascularisation de l'angle, stade II.** Néovaisseaux circonferentiels au niveau de l'angle irido-cornéen.

néovascularisation commence à la racine de l'iris, poursuit un trajet perpendiculaire aux structures de l'angle et change de direction pour recouvrir la circonférence de l'angle.

La partie circonférentielle de la néovascularisation commence à présenter une fuite de colorant vingt secondes après son apparition sur l'image ; la néovascularisation est encore visible pendant deux minutes au moins. Il n'existe pas de fuite de fluorescéine dans la chambre antérieure. Cependant, dans le cas d'une néovascularisation secondaire à une récession de l'angle, les lésions vasculaires sont moins caractéristiques et la fuite de fluorescéine est présente dans la chambre antérieure.

L'angiographie à la fluorescéine de l'angle irido-cornéen est également utilisée pour évaluer l'étendue de la néovascularisation après traitement par photocoagulation rétinienne (Hamanaka et al., 2001). La persistance de néovaisseaux après photocoagulation doit être évaluée de façon stricte après un épisode d'inflammation et/ou une chirurgie oculaire, en raison d'une récurrence possible.

L'angiographie à l'ICG permet de visualiser des aspects inhabituels de la rubéose irienne comme la présence de boucles vasculaires (Maruyama et al., 1995). Ces boucles sont formées par un néovaisseau provenant de la racine de l'iris, elles s'étendent en direction du trabéculum où elles forment une boucle angulaire retournant en direction de la racine irienne. L'angiographie à l'ICG s'est avérée plus utile que l'angiographie à la fluorescéine pour visualiser les néovaisseaux. L'absence de fuite de colorant favorise la visualisation des structures angulaires et, de ce fait, la connexion entre la membrane néovasculaire et le réseau trabéculaire.

Après injection intravitréenne d'anti-VEGF, une réduction de la néovascularisation de l'angle peut être démontrée par l'angiographie. Cette observation s'associe à la diminution de la fuite du colorant et à une réduction de la pression intraoculaire.

TRAITEMENT

La prise en charge d'une néovascularisation du segment antérieur repose sur le traitement de la cause déclenchante, sur une action directe sur les néovaisseaux et une diminution de la pression intraoculaire.

Photocoagulation rétinienne

Elle possède un haut pourcentage de succès du fait qu'elle élimine le facteur ischémique de la rétine et donc la production de VEGF. La photocoagulation rétinienne n'est pas efficace de façon immédiate, raison pour laquelle la néovascularisation peut progresser malgré la thérapie (Battaglia Parodi et Iacono, 2004). Compte tenu de l'absence d'effet immédiat de la panphotocoagulation rétinienne, une photothérapie dynamique a été proposée. Cette thérapie consiste en l'injection de vertéporfine et l'application de laser au niveau de l'angle irido-cornéen ou de la surface irienne. Elle réduit immédiatement la néovascularisation et la pression intraoculaire, mais nécessite un retraitement dans 31 % des cas (Battaglia Parodi et Iacono, 2004, 2005).

Chirurgie oculaire

En présence d'un hémato vitré, la photocoagulation rétinienne après vitrectomie peut être effectuée.

Chirurgie vasculaire

Si la cause de la néovascularisation du segment antérieur est une occlusion de l'artère carotide ou une fistule carotido-caverneuse, la prise en charge thérapeutique consiste en une intervention. Si la cause est une néovascularisation, le drainage veineux est effectué par les veines ciliaires postérieures et antérieures

Traitement corticostéroïdien

Il est utile lorsqu'une maladie inflammatoire ou une vasculite est en cause.

Si la cause est une tumeur choroïdienne

Il est important de réduire la taille de celle-ci ou de l'éliminer. Nous rappelons ici que le traitement d'une tumeur choroïdienne par un agent radioactif peut engendrer une néovascularisation du segment antérieur.

Injection intraoculaire d'un anti-VEGF

L'injection intravitréenne d'un anti-VEGF est utile afin de réduire la néovascularisation du segment antérieur et la pression intraoculaire. Ils agissent par réduction de la néovascularisation rétinienne et de l'iris et/ou de l'angle irido-cornéen.

Le plus utilisé des anti-VEGF est le bevacizumab ; son efficacité dans la réduction de la pression intraoculaire et de la néovascularisation a été récemment démontrée (Avery et al., 2006 ; Iliev et al., 2006). Nous avons pu vérifier par l'angiographie une réduction de la néovascularisation rétinienne, de l'iris et de l'angle irido-cornéen trois semaines après l'injection ; celle-ci persistait trois mois après l'injection (fig. 26-15). L'injection de bevacizumab dans la chambre antérieure de l'œil est efficace pour réduire la néovascularisation irienne (Grisanti et al., 2006). L'injection de pegaptanib a été tentée pour la réduction de la pression intraoculaire et de la néovascularisation (Krzystolik et al., 2006).

Injection intravitréenne de triamcinolone acétonide

La triamcinolone possède des effets anti-angiogéniques et anti-inflammatoires. La diminution de la néovascularisation de l'iris tend à montrer que l'injection intravitréenne de triamcinolone a un effet anti-angiogénique (Jonas et al., 2003). Cependant, la triamcinolone a des effets secondaires importants principalement associés à la formation de la cataracte et à l'augmentation de la pression intraoculaire.

Lorsqu'un glaucome néovasculaire complique la néovascularisation du segment antérieur, une cyclodestruction ou une chirurgie filtrante est souvent nécessaire (Every et al., 2006 ; Ufuk et al., 2006).

Lorsque la pression intraoculaire, la néovascularisation et la douleur ne sont pas contrôlées par les traitements évoqués précédemment, l'injection d'alcool rétrobulbaire et l'énucléation doivent être prises en considération.

SYNDROME ISCHÉMIQUE DU SEGMENT ANTÉRIEUR

L'ischémie du segment antérieur est caractérisée par une réduction du flux sanguin dans le segment entraînant un infarctus circulaire des structures du segment antérieur. Du fait que l'iris est la structure la plus sensible à l'atteinte ischémique, elle doit être examinée avec une attention particulière lorsque cette condition est suspectée.

PATHOGENÈSE

Le cercle artériel épiscléral, le cercle artériel majeur de l'iris et le cercle intramusculaire, au sein du corps ciliaire, représentent les voies anastomotiques les plus importantes entre les artères ciliaires antérieures et longues postérieures (Saunders et al., 1994) (cf., au chapitre 2, « Circulation du segment antérieur »). Le drainage veineux est assuré par les veines vorticeuses.

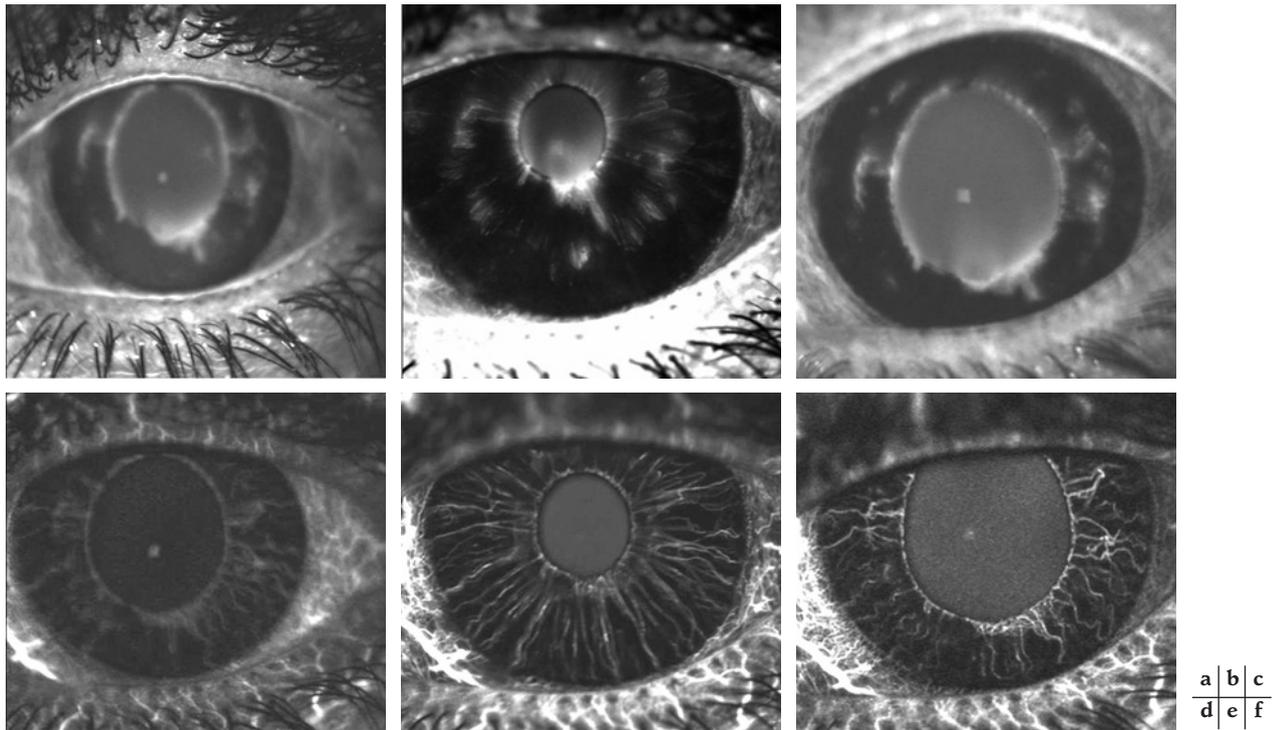


Fig. 26-15 – Néovascularisation rétinienne, irienne et de l’angle. Patient traité par injection intravitréenne de bevacizumab.
a., b. et c. Angiographie à la fluorescéine. **d., e. et f.** Angiographie au vert d’indocyanine. **a. et d.** Avant le traitement. **b. et e.** Trois semaines après l’injection de bevacizumab. **c. et f.** Trois mois après l’injection de bevacizumab.
a. Prétraitement : diffusion du colorant surtout au bord de la pupille. **b.** Trois semaines après le traitement. **c.** Trois mois après le traitement. Diminution de diffusion indiquant une régression partielle de la néovascularisation. **d.** Néovaisseaux iriens visibles avant le traitement à l’ICG. **e.** Trois semaines après le traitement. Réduction de la néovascularisation. **f.** Réduction maintenue trois mois après la thérapie.

À la suite d’une intervention chirurgicale, dans le cas où une interruption d’une ou deux artères ciliaires ou la compression des veines vortiqueuses sont présentes, une ischémie du segment antérieur peut survenir (Saunders et al., 1994 ; Bronner et al., 2004). Diverses conditions réduisant la perfusion de l’œil, incluant également un acte chirurgical, peuvent prédisposer à l’ischémie du segment antérieur. Les facteurs favorisant l’ischémie du segment antérieur incluent donc de nombreuses conditions systémiques et oculaires.

Âge

Les atteintes vasculaires systémiques liées à l’âge, comme l’athérosclérose, une dyscrasie sanguine, une augmentation de la viscosité du sérum et une sténose carotidienne, prédisposent à des troubles circulatoires du segment antérieur (Saunders et al., 1994 ; Bronner et al., 2004).

Réduction du flux sanguin dans l’artère ophtalmique

L’occlusion carotidienne et la fistule du sinus carotido-caveux sont deux conditions qui entravent l’approvisionnement sanguin adéquat de l’œil. Il s’en suit une réduction du flux sanguin oculaire, associée à des atteintes oculaires ischémiques (Saunders et al., 1994 ; Bronner et al., 2004) :

- un glaucome à tension normale, si la principale réduction du flux sanguin se situe au niveau de l’artère ophtalmique ;
- une occlusion de l’artère centrale de la rétine, si la réduction principale du flux sanguin se situe à ce niveau ;

– un syndrome d’ischémie du segment antérieur, si la réduction principale du flux sanguin se situe au niveau des artères ciliaires longues postérieures ou antérieures.

Comme pour l’âge, ces conditions sont des facteurs aggravants pour un œil subissant un acte chirurgical ; cependant, elles représentent des facteurs de prédisposition indépendants de la chirurgie.

Conditions d’hypercoagulabilité et d’hyperviscosité

Lors des conditions d’hypoxie, d’hypotension ou d’acidose, la déformation des érythrocytes en forme de faucille associée à la présence d’HbC cause un état d’hypercoagulabilité favorisant l’hémostase et la thrombose des artères ciliaires longues postérieure et antérieure (Leen et al., 2002). Comme pour l’hypercoagulabilité, l’hyperviscosité favorise l’ischémie du segment antérieur (Telander, 2006). La cryoglobulinémie augmente la viscosité sanguine par formation de complexes immuns, par génération de fragments du complément ainsi que par précipitation des cryoprotéines *in situ*. Le syndrome d’hyperviscosité est associé à des conditions systémiques comme les vasculites et le lupus érythémateux disséminé, qui sont des facteurs prédisposant aussi à l’ischémie du segment antérieur (Jost et al., 1988).

Chirurgie des muscles extraoculaires

Cette chirurgie constitue le facteur à plus haut risque pour le développement de l’ischémie du segment antérieur. L’incidence de l’ischémie du segment antérieur survient dans un cas sur treize mille trois cents suivant le type de procédure chirurgicale (France et Simon, 1986) ; néanmoins l’incidence semble être plus élevée (Lee

et Olver, 1990). Lors d'une chirurgie des muscles extraoculaires, la désinsertion des muscles ou de leurs tendons entraîne une interruption des artères qui suivent le trajet de ces muscles — artères ciliaires antérieures et leurs branches — et, par conséquent, du flux sanguin dans le cercle artériel épiscléral.

L'incidence de l'ischémie du segment antérieur après chirurgie des muscles extraoculaires dépend des facteurs suivants (Lee et Olver, 1990 ; Saunders, 1994 ; Sanchez *et al.*, 1998 ; Murdock et Kushner, 2001 ; Leen *et al.*, 2002 ; Bronner *et al.*, 2004) :

- Le nombre de muscles opérés : l'intervention sur au moins trois ou quatre muscles droits peut engendrer une ischémie du segment antérieur.

- Les muscles opérés : compte tenu que les muscles obliques inférieur et supérieur n'approvisionnent pas en sang le segment antérieur, ils peuvent être manipulés sans augmenter le risque d'ischémie du segment antérieur. La chirurgie des muscles droits verticaux est plus susceptible de causer une ischémie du segment antérieur que la chirurgie des muscles droits horizontaux. L'approvisionnement sanguin des artères ciliaires longues postérieures qui se situent vers les méridiens de 3 h et 9 h du globe oculaire compensent plus facilement les régions du segment antérieur qui se situent vers les méridiens horizontaux en cas de dissection des artères ciliaires antérieures latérales. De plus, les artères ciliaires antérieures latérales ne sont pas directement connectées avec la circulation profonde. La transposition musculaire démontre la plus grande incidence d'ischémie du segment antérieur.

- L'intervalle de temps entre deux interventions : le temps nécessaire afin de développer une circulation collatérale s'étend de six semaines à six mois.

- L'âge : l'incidence de l'ischémie du segment antérieur est plus fréquente chez les patients âgés.

- L'incision conjonctivale : l'incision limbique est plus facilement associée à l'ischémie du segment antérieur qu'une incision au niveau du fornix, préservant la circulation périlimbique.

- Les conditions prédisposantes : un statut d'hypercoagulabilité/hyperviscosité sanguine, une réduction de flux sanguin, une ophtalmopathie dysthyroïdienne sont autant de facteurs prédisposants.

- Une chirurgie oculaire préalable, en particulier le cerclage, en raison d'une manipulation des muscles droits verticaux.

Afin de prévenir l'ischémie du segment antérieur, il est possible de préserver les vaisseaux ciliaires antérieurs par utilisation de procédures de séparation musculaire qui préservent généralement une artère pour chaque muscle. Alternativement, il est possible de disséquer l'artère ciliaire antérieure du tendon avant la ténotomie, mais cette technique est difficilement réalisable.

Chirurgie du décollement de rétine

La chirurgie par indentation sclérale localisée et le cerclage sont les causes les plus fréquentes d'ischémie du segment antérieur. La fréquence d'ischémie du segment antérieur s'élève à 3 % des patients. Les patients présentant une drépanocytose sont exposés à l'ischémie du segment antérieur jusqu'à 71 % des cas. Les facteurs favorisant l'ischémie impliquent :

- l'incision conjonctivale périlimbique ;
- la manipulation des muscles droits qui affecte la circulation des artères ciliaires antérieures ;
- la compression des artères ciliaires longues postérieures ou des veines vortiqueuses par l'indentation sclérale ou le cerclage ;
- la diathermie ou la cryothérapie, spécialement lorsqu'elles sont appliquées à des multiples régions.

Le mécanisme occlusif est dû aux dégâts de l'endothélium vasculaire que ces interventions provoquent, aggravés par certaines conditions systémiques (Kwartz *et al.*, 1994).

La vitrectomie seule n'est que rarement associée à l'ischémie du segment antérieur. Lorsqu'une ischémie survient, elle est associée à des facteurs de risque oculaires, tels que l'endo-panphotocoagulation rétinienne, la cryothérapie et l'hypertonie peropératoires ou autres facteurs systémiques qui réduisent la pression de perfusion oculaire (Leen *et al.*, 2002).

Trabéculéctomie

L'incision conjonctivale périlimbique est un facteur de prédisposition pour l'ischémie du segment antérieur. En effet, elle cause des dégâts au niveau du cercle artériel épiscléral antérieur, lien collatéral important entre les artères ciliaires antérieures adjacentes et source d'approvisionnement sanguin pour le cercle intramusculaire. Le cercle épiscléral se situe dans la couche la plus profonde de l'épisclère et se trouve donc affecté lors de la préparation sclérale (Watson, 1992). L'incidence de l'ischémie du segment antérieur ainsi que sa sévérité dépendent de la compensation provenant des artères ciliaires longues postérieures et des cercles collatéraux (Watson, 1992). D'autres facteurs de risque sont les conditions systémiques ou une chirurgie oculaire préalable (chirurgie des muscles extraoculaires et du décollement de rétine).

Cyclocryothérapie

L'application de la cryothérapie cause une hémorragie aiguë et un œdème du corps ciliaire dus à la destruction de l'endothélium capillaire et la rupture de petits vaisseaux sanguins. La destruction des vaisseaux au niveau du corps ciliaire peut entraîner une réduction de flux sanguin dans le cercle artériel intramusculaire. Le degré d'ischémie dépend de plusieurs facteurs, incluant la taille et la localisation des cicatrices de la cyclocryothérapie, la durée et la température appliquées et l'étendue du traitement oculaire (Krupin *et al.*, 1977).

Panphotocoagulation rétinienne

L'ischémie du segment antérieur après photocoagulation au laser est liée aux mécanismes suivantes :

- Pression du verre de contact : le temps pendant lequel le verre de contact est appliqué au niveau de la surface oculaire peut altérer la circulation en interférant avec le flux sanguin au niveau de la fois des artères ciliaires antérieures et longues postérieures. De plus, il peut exister une compression des veines vortiqueuses lors de l'utilisation de verres de contact larges.

- Dommage direct du spot laser : des études histopathologiques ont démontré que les brûlures de laser produisent la nécrose de la rétine externe mais également des atteintes au niveau de la sclère interne et des nerfs ciliaires. En assumant le même type de lésion au niveau des artères ciliaires longues postérieures, une ischémie du segment antérieur peut survenir à condition que les deux artères ciliaires longues postérieures soient oblitérées.

La photocoagulation seule n'est pas une cause directe d'ischémie du segment antérieur ; la photocoagulation peut aggraver une réduction préexistante du flux sanguin dans un œil ischémique au préalable en raison d'autres facteurs (Jost *et al.*, 1988 ; Lambert *et al.*, 2000).

Chirurgie du segment antérieur

La chirurgie du segment antérieur représente une cause peu fréquente d'ischémie du segment antérieur. Le mécanisme pathogénique est associé à des dégâts au niveau du cercle artériel épiscléral antérieur consécutifs à une incision conjonctivale et/ou une cautérisation épisclérale — excision d'un ptérygion (Gunduz *et al.*, 1997).

ou d'une lésion conjonctivale comme un carcinome (al-Hemidan et al., 1997).

SYMPTÔMES ET SIGNES

L'ischémie du segment antérieur apparaît habituellement un à sept jours après une procédure chirurgicale, le plus fréquemment après vingt-quatre à quarante-huit heures (Lee et Olver, 1990 ; Saunders et al., 1994 ; Bronner et al., 2004). Les symptômes consistent en une douleur et une vision floue : l'acuité visuelle diminue dans de nombreux cas à une perception de la numération digitale, voire inférieure.

Les signes cliniques peuvent être divisés en signes précoces et tardifs.

Signes précoces

Les signes précoces présents sont (Jampol et al., 1988 ; Lee et Olver, 1990 ; Saunders et al., 1994 ; Bronner et al., 2004) :

- œdème cornéen et plis de la membrane de Descemet ;
- kératopathie striée ;
- chémosis conjonctival ;
- dilatation des vaisseaux épiscléraux ;
- hypotonie oculaire : elle est le résultat d'une réduction de la production d'humeur aqueuse suite à une diminution du flux sanguin au corps ciliaire ;
- chambre antérieure étroite ;
- réaction inflammatoire et cellules dans la chambre antérieure avec ou sans hypopion ;
- pupille irrégulière et peu réactive ;
- synéchies antérieure et postérieure ;
- rubéose irienne et/ou de l'angle irido-cornéen ;
- absence d'altérations rétinienne, exceptées celles consécutives à des altérations préalables (par exemple, décollement de rétine, néovascularisation rétinienne, ischémie rétinienne et photocoagulation rétinienne).

Les signes précoces et l'acuité visuelle s'améliorent en quelques jours si une thérapie adéquate est entreprise et si la gravité de la maladie n'est pas importante.

Signes tardifs

Les signes tardifs sont les séquelles de l'ischémie lorsque celle-ci s'est avérée sévère ou lorsque la thérapie n'a pas été adéquate. Ces signes sont (Jampol et al., 1988 ; Lee et Olver, 1990 ; Saunders et al., 1994 ; Bronner et al., 2004) :

- atrophie irienne ;
- synéchies postérieures adhérentes ;
- kératopathie chronique ;
- cataracte ;
- hypotonie chronique ;
- phthisis bulbi, dernier signe de la maladie.

Classification

L'ischémie du segment antérieur peut être divisée en quatre stades fondés sur une gradation clinique et sur l'angiographie à la fluorescéine :

- Stade 1 : retard sectoriel. Il se caractérise par un retard de remplissage sectoriel à l'angiographie en l'absence de signes cliniques. Le secteur affecté peut excéder un angle de 35°. Le temps pris pour un remplissage complet du secteur à l'angiographie à la fluorescéine excède dix secondes (fig. 26-16).

- Stade 2 : dysfonction pupillaire. Elle consiste en un retard de remplissage sectoriel à l'angiographie à la fluorescéine associé à

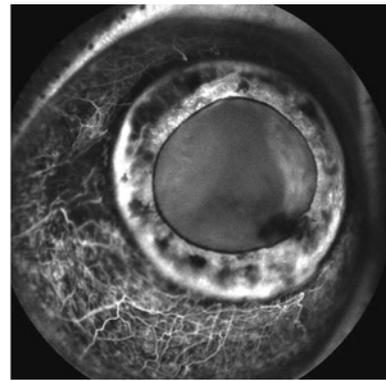


Fig. 26-16 – Stade 1 de l'ischémie du segment antérieur. Notez le défaut de remplissage de la partie temporale de l'iris et l'absence d'anomalies morphologiques pupillaires.

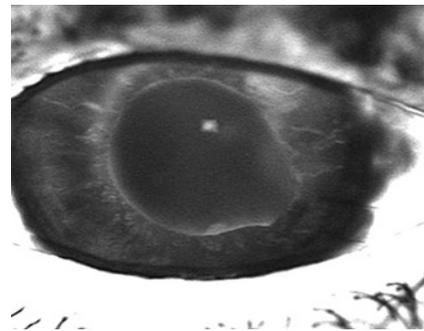


Fig. 26-17 – Stade 2 de l'ischémie du segment antérieur. Notez le défaut de remplissage de tout l'iris et l'irrégularité de la pupille.

une correctopie, une réaction pupillaire irrégulière et un aplatissement du bord pupillaire (fig. 26-17). La biomicroscopie ne permet pas dans tous les cas de confirmer ces lésions. Ce stade est asymptomatique.

- Stade 3 : fuite vasculaire. Elle se caractérise par une uvéite, des signes pupillaires plus marqués que le stade 2 et une atrophie irienne à long terme. Ce stade est cliniquement évident et le patient se plaint habituellement d'une photophobie.

- Stade 4 : ischémie proprement dite. Elle se caractérise par une kératite striée, une uvéite, la diminution de la pression intraoculaire et l'approfondissement de la chambre antérieure. Le retard de remplissage visible à l'angiographie à la fluorescéine concerne environ 270° et une atrophie irienne marquée est présente. Le patient rapporte habituellement une douleur ainsi qu'une baisse de l'acuité visuelle.

DIAGNOSTIC, RÔLE DE L'ANGIOGRAPHIE DE L'IRIS

Les signes cliniques décrits au préalable ne sont pas pathognomoniques de l'ischémie du segment antérieur. De ce fait, le diagnostic reposant sur un examen à la lampe à fente uniquement est effectué par exclusion des autres causes.

L'angiographie de l'iris peut s'avérer utile afin de poser le diagnostic : l'ischémie du segment antérieur cause en effet une réduction importante du flux sanguin dans le cercle artériel majeur de l'iris. Dans les phases précoces, grâce aux angiographies à la

fluorescéine et à l'ICG, un retard ou l'absence du remplissage des vaisseaux iriens peuvent être constatés, principalement dans les méridiens horizontaux. Dans la phase tardive de l'examen, une fuite de fluorescéine dans la chambre antérieure peut être visualisée. Les altérations du flux sanguin peuvent survenir alors que le patient est asymptomatique.

Les défauts de remplissage irien sont rarement permanents, compte tenu du fait qu'ils s'améliorent sous traitement. Ils persistent uniquement dans les cas d'atteinte ischémique sérieuse touchant le même quadrant que l'atrophie irienne.

TRAITEMENT

Il n'est pas établi si la thérapie médicamenteuse possède des effets bénéfiques sur l'évolution de la maladie.

Puisque les manifestations de l'ischémie du segment antérieur miment un épisode d'atteinte uvéitique, la thérapie est fondée sur une administration stéroïdienne ainsi que sur une cycloplégie. L'administration de stéroïdes peut être systémique ou topique et permet de réduire la réponse inflammatoire des tissus secondaire à l'ischémie (Leen *et al.*, 2002). La dose recommandée de prednisone est de 0,5 mg/kg pour le traitement systémique. Des stéroïdes topiques s'appliquent par une goutte toutes les une à quatre heures pour le traitement topique.

L'administration d'un médicament cycloplégique en topique permet de réduire la douleur et prévient le risque de développement de synéchies postérieures. L'agent cycloplégique recommandé est l'atropine 1 % à raison d'une goutte deux fois par jour (Bleik et Cherfan, 1995). Ces médicaments réduisent les symptômes et les conséquences de l'ischémie mais n'ont pas d'effet direct sur les mécanismes à l'origine de l'ischémie.

L'utilisation de l'oxygène hyperbare a été proposée (de Smet *et al.*, 1987). Son administration augmentait la PO₂ dans la chambre antérieure ; de plus, l'administration transcornéenne d'oxygène cause une augmentation supplémentaire de la PO₂ dans l'humeur aqueuse de lapins et de singes (Jampol *et al.*, 1988). S'inspirant de cette expérience, les ophtalmologues ont pu tester cette thérapie dans les cas d'ischémie du segment antérieur avec de bons résultats. L'administration d'oxygène devrait être effectuée sous forme hyperbare — masque avec une administration de 100 % d'oxygène ; éventuellement, avec un masque oculaire spécifique. L'administration d'oxygène possède un effet important sur la réduction du pourcentage de cellules drépanocytaires dans la circulation du segment antérieur. Elle peut donc s'avérer utile dans les cas de drépanocytose, important facteur d'aggravation de l'ischémie du segment antérieur.

BIBLIOGRAPHIE

- Al-Hemidan A.I., al-Hazzaa S.A. et al-Haddab S.A. (1997). Anterior segment ischaemia after excision of conjunctival squamous cell carcinoma. *Br J Ophthalmol*, 81 : 516-517.
- Avery R.L., Pearlman J., Pieramici D.J. *et al.* (2006). Intravitreal bevacizumab (Avastin) in the treatment of proliferative diabetic retinopathy. *Ophthalmology*, 113 : 1695.e1691-1615.
- Battaglia Parodi M. et Iacono P. (2004). Photodynamic therapy with verteporfin for anterior segment neovascularizations in neovascular glaucoma. *Am J Ophthalmol*, 138 : 157-158.
- Battaglia Parodi M. et Iacono P. (2005). Photodynamic therapy for neovascular glaucoma. *Ophthalmol*, 112 : 1844-1845.
- Bleik J.H. et Cherfan G.M. (1995). Anterior segment ischemia after the Jensen procedure in a 10-year-old patient. *Am J Ophthalmol*, 119 : 524-525.
- Bronner G., Zarbin M.A. et Bhagat N. (2004). Anterior ischemia after posterior segment surgery. *Ophthalmol Clin North Am*, 17 : 539-543, vi.
- Brooks A. et Gillies W. (1983). Fluorescein angiography and fluorophotometry of the iris in pseudoexfoliation of the lens capsule. *Br J Ophthalmol*, 67 : 249-254.
- Brovkina A. et Chichua A. (1979). Value of fluorescein iridography in diagnosis of tumours of the iridociliary zone. *Br J Ophthalmol*, 63 : 157-160.
- Chan C., Chew P., Alsaigoff Z. *et al.* (2001). Vascular patterns in pterygium and conjunctival autografting : a pilot study using indocyanine green anterior segment angiography. *Br J Ophthalmol*, 85 : 350-353.
- Cheung A.T., Cox K.L., Ahlfors C.E. *et al.* (1993). Reversal of microangiopathy in long-term diabetic patients after successful simultaneous pancreas-kidney transplants. *Transplant Proc*, 25 : 1310-1313.
- Cheung A.T., Perez R.V., Basadonna G.P. *et al.* (1994). Microangiopathy reversal in successful simultaneous pancreas-kidney transplantation. *Transplant Proc*, 26 : 493-495.
- Cheung A.T., Chen P.C., Leshchinsky T.V. *et al.* (1997). Improvement in conjunctival microangiopathy after simultaneous pancreas-kidney transplants. *Transplant Proc*, 29 : 660-661.
- Cheung A.T., Perez R.V. et Chen P.C. (1999). Improvements in diabetic microangiopathy after successful simultaneous pancreas-kidney transplantation : a computer-assisted intravitral microscopy study on the conjunctival microcirculation. *Transplantation*, 68 : 927-932.
- Cheung A.T., Ramanujam S., Greer D.A. *et al.* (2001). Microvascular abnormalities in the bulbar conjunctiva of patients with type 2 diabetes mellitus. *Endocr Pract*, 7 : 358-363.
- Cheung A.T., Price A.R., Duong P.L. *et al.* (2002). Microvascular abnormalities in pediatric diabetic patients. *Microvasc Res*, 63 : 252-258.
- Cheung A.T.W., Chen P.C.Y. et Zweifach B.W. (1996). Computer-assisted intravitral (conjunctival) microscopy. *Microcirculation*, 3 : 82.
- De Smet M.D., Carruthers J. et Lepawsky M. (1987). Anterior segment ischemia treated with hyperbaric oxygen. *Can J Ophthalmol*, 22 : 381-383.
- Detorakis E.T., Engstrom R.E., Wallace R. *et al.* (2005). Iris and anterior chamber angle neovascularization after iodine 125 brachytherapy for uveal melanoma. *Ophthalmology*, 112 : 505-510.
- Every S.G., Molteno A.C.B., Bevin T.H. *et al.* (2006). Long-term results of molteno implant insertion in cases of neovascular glaucoma. *Arch Ophthalmol*, 124 : 355-360.
- Faggioni R., Grounauer P. et Gailloud C. (1976). Angiographie du segment antérieur. *Klin Mbl Augenheilk* : 94-97.
- France T.D. et Simon J.W. (1986). Anterior segment ischemia syndrome following muscle surgery : the AAPO&S experience. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*, 23 : 87-91.
- Goto T., Shimura M. et Nakazawa M. (1999). Indocyanine green iris angiography of lung carcinoma metastatic to the iris. *Graef's Arch Clin Exp Ophthalmol*, 237 : 787-789.
- Gray A.V., Michels K.S., Lauer A.K. *et al.* (2004). *Bartonella henselae* infection associated with neuroretinitis, central retinal artery and vein occlusion, neovascular glaucoma, and severe vision loss. *Am J Ophthalmol*, 137 : 187-189.
- Grignolo F., Musso M., Borromeo P. *et al.* (1979). Fluorescence iris angiography in the assessment of calcium dobesilate therapy in the treatment of diabetic microangiopathy. *Ophthalmologica*, 178 : 250-258.
- Grisanti S., Biester S., Peters S. *et al.* (2006). Intracameral bevacizumab for iris rubeosis. *Am J Ophthalmol*, 142 : 158-160.
- Guex-Crosier Y. et Durig J. (2003). Anterior segment indocyanine green angiography in anterior scleritis and episcleritis. *Ophthalmology*, 110 : 1756-1763.
- Gunduz K., Gunalp I. et Ozden R.G. (1997). Anterior segment ischemia following pterygium surgery. *Jpn J Ophthalmol*, 41 : 192-195.
- Hamanaka T., Akabane N., Yajima T. *et al.* (2001). Retinal ischemia and angle neovascularization in proliferative diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol*, 111 : 648-658.
- Hamrouni Z., Levy C., Lumbroso L. *et al.* (2005). Résultats du traitement du mélanome malin de l'uvée par faisceau de protons : 10 ans de recul. *J Fr Ophthalmol*, 28 : 833-839.
- Husain D., Miller J., Kenney A. *et al.* (1997). Photodynamic therapy and digital angiography of experimental iris neovascularization using liposomal benzoporphyrin derivative. *Ophthalmology*, 104 : 1242-1250.
- Iliev M.E., Domig D., Wolf-Schnurrbusch U. *et al.* (2006). Intravitreal bevacizumab (Avastin) in the treatment of neovascular glaucoma. *Am J Ophthalmol*, 142 : 1054-1056.
- Jampol L.-M., Orlin C., Cohen S.B. *et al.* (1988). Hyperbaric and transcorneal delivery of oxygen to the rabbit and monkey anterior segment. *Arch Ophthalmol*, 106 : 825-829.
- Jonas J.B., Kreissig I. et Degenring R.F. (2003). Neovascular glaucoma treated by intravitreal triamcinolone acetate. *Acta Ophthalmol Scand*, 81 : 540-541.
- Jost B.F., Olk R.J., Patz A. *et al.* (1988). Anterior segment ischaemia following laser photocoagulation in a patient with systemic lupus erythematosus. *Br J Ophthalmol*, 72 : 11-16.
- Krupin T., Johnson M.F. et Becker B. (1977). Anterior segment ischemia after cyclocryotherapy. *Am J Ophthalmol*, 84 : 426-428.
- Krzystolik M.G., Filippopoulos T., Ducharme J.-F. *et al.* (2006). Pegaptanib as an adjunctive treatment for neovascular diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol*, 124 : 920-921.
- Kwartz J., Charles S., McCormack P. *et al.* (1994). Anterior segment ischaemia following segmental scleral buckling. *Br J Ophthalmol*, 78 : 409-410.
- Lambert S.R., Capone A. Jr., Cingle K.A. *et al.* (2000). Cataract and phthisis bulbi after laser photocoagulation for threshold retinopathy of prematurity. *Am J Ophthalmol*, 129 : 585-591.
- Lee J.P. et Olver J.M. (1990). Anterior segment ischaemia. *Eye*, 4 (Pt 1) : 1-6.

- Leen J.S., Ratnakaram R., Del Priore L.V. *et al.* (2002). Anterior segment ischemia after vit rectomy in sickle cell disease. *Retina*, 22 : 216-219.
- Lindblom B. (1998). Fluorescein angiography of the iris in the management of eyes with central retinal vein occlusion. *Acta Ophthalmologica*, 76 : 188-191.
- Loffler K.U. (2006). Neovascular glaucoma : aetiology, pathogenesis and treatment. *Ophthalmologie*, 103 : 1057-1064.
- Maruyama Y., Kishi S., Kamei Y. *et al.* (1995). Infrared angiography of the anterior ocular segment. *Surv Ophthalmol*, 39 : 40-48.
- Matti Saari K. (1979). Anterior segment fluorescein angiography in inflammatory diseases of the cornea. *Acta Ophthalmologica*, 57 : 781-793.
- Motolese S., Traversi C., Impagliatelli D. *et al.* (1984). La fluorangiografia di alcuni quadri patologici di insolita osservazione del segmento anteriore. *Boll Soc It Biol Sper*, LX : 1253-1259.
- Murdock T.J. et Kushner B.J. (2001). Anterior segment ischemia after surgery on 2 vertical rectus muscles augmented with lateral fixation sutures. *J Aapos*, 5 : 323-324.
- Nieuwenhuizen J., Watson P., Jager M. *et al.* (2003). The value of combining anterior segment fluorescein angiography with indocyanine green angiography in scleral inflammation. *Ophthalmology*, 110 : 1653-1666.
- Norrzell K., Holmer A. et Jacobson H. (1998). Aqueous flare in patients with monocular iris atrophy uveitis. A laser flare and iris angiography study. *Acta Ophthalmologica*, 76 : 405-412.
- Orgul S. et Flammer J. (1995). Perilimbal aneurysms of conjunctival vessels in glaucoma patients. *Ger J Ophthalmol*, 4 : 94 -96.
- Ormerod L., Fariza E., Hughes G. *et al.* (1990). Anterior segment fluorescein videoangiography with a scanning angiographic microscope. *Ophthalmology*, 97 : 745-751.
- Owen C.G., Newsom R.S., Rudnicka A.R. *et al.* (2005). Vascular response of the bulbar conjunctiva to diabetes and elevated blood pressure. *Ophthalmology*, 112 : 1801-1808.
- Sanchez E., Klainguti G. et Herbot C.P. (1998). [Surgery of strabismus and rupture of the blood-aqueous barrier (ischemia of the anterior segment)]. *Klin Monatsbl Augenheilkd*, 212 : 296-298.
- Saunders R.A., Bluestein E.C., Wilson M.E. *et al.* (1994). Anterior segment ischemia after strabismus surgery. *Surv Ophthalmol*, 38 : 456-466.
- Sevel D. et Tobias B. (1972). The value of fluorescein iridography with leiomyoma of the iris. *Am J Ophthalmol* : 475-478.
- Shields J.A., Streicer T.F.E., Spirikova J.H.J. *et al.* (2006). Arteriovenous malformation of the iris in 14 cases. *Arch Ophthalmol*, 124 : 370-375.
- Stubiger N., Erb C., Rohrbach J.M. *et al.* (1997). [Pericorneal vascular changes as an expression of systemic vascular processes]. *Klin Monatsbl Augenheilkd*, 210 : 69-73.
- Sullivan J.M., Prewitt R.L. et Josephs J.A. (1983). Attenuation of the microcirculation in young patients with high-output borderline hypertension. *Hypertension* 5 : 844-851.
- Telander DG H.G., Wax MB, Van Gelder RN (2006). Rubeosis and anterior segment ischemia associated with systemic cryoglobulinemia. *Am J Ophthalmol*, 142 : 689-690.
- Thoft R.A. (1979). Chemical and thermal injury. *Int Ophthalmol Clin*, 19 : 243-256.
- Ufuk E., Nilufer B., Aygen B. *et al.* (2006). Trabeculectomy with mitomycin C combined with direct cauterization of peripheral iris in the management of neovascular glaucoma. *J Glaucoma*, 15 : 466-470.
- Wagoner M.D. et Kenyon K.R. (1994). Chemical injuries of the eye. In : Albert D.M., Jacobiec F.A. (éd.). *The Principles and Practice of Ophthalmology*. WB Saunders, Philadelphia, vol 1 : 234-243.
- Watson N.J. (1992). Anterior segment ischemia. *Ophthalmic Surg*, 23 : 429-431.
- Watson P. et Young R. (1985). Changes at the periphery of a lesion in necrotizing scleritis : anterior segment fluorescein angiography correlated with electron microscopy. *Br J Ophthalmol*, 69 : 656-663.

HUITIÈME PARTIE

PATHOLOGIE VASCULAIRE TUMORALE

Page blanche

TUMEURS VASCULAIRES

ANOMALIES DE POSITION DES VAISSEAUX

L'œil est le site d'une multitude de tumeurs vasculaires habituellement bénignes et originaires soit de l'uvée, soit de la rétine. Ces tumeurs sont rares et leur incidence n'a pas pu être définie avec précision. Selon notre expérience, les tumeurs vasculaires représentent 4 % à 5 % de l'ensemble des tumeurs intraoculaires.

TUMEURS VASCULAIRES DE L'UVÉE

L. Zografos, H. Abouzeid

Les hémangiomes de la choroïde circonscrits ou diffus sont les principales tumeurs d'origine vasculaire du tissu uvéal (Zografos, 2002c). D'autres tumeurs vasculaires, observées de façon exceptionnelle, sont les hémangiopéricytomes (Brown *et al.*, 1991), les hémangioendothéliomes bénins (Lister et Morgan, 1963) et malins (Dhermy *et al.*, 1984), et les hémangioblastomes (Gass, 1996).

HÉMANGIOMES CIRCONSCRITS DE LA CHOROÏDE

Les hémangiomes circonscrits de la choroïde sont des tumeurs bénignes généralement isolées et non syndromiques. On les rencontre de préférence chez les hommes (Anand *et al.*, 1989 ; Zografos *et al.*, 1996, 1998), sans distinction de race. L'âge de diagnostic est très variable, situé entre moins de dix ans à plus de quatre-vingts ans, habituellement compris entre quarante et soixante ans.

La symptomatologie n'est pas spécifique, les symptômes étant le plus souvent multiples et cumulatifs. La baisse de l'acuité visuelle ou l'apparition d'un trouble visuel, d'un scotome, de phosphènes, de métamorphopsies, de micropsies et de myodésopsies sont les symptômes le plus souvent cités.

Présentation clinique

À l'examen ophtalmoscopique, les hémangiomes circonscrits ont une forme « en dôme », leur contour est arrondi ou ovalaire, et ils sont relativement plats (fig. 27-1). Leur coloration varie du jaune orangé au rose prononcé. Ils sont entourés d'un contour pigmenté qui souligne leur forme. Leur surface, souvent irrégulière, peut être recouverte de pépites de pigment consécutives aux altérations chroniques de l'épithélium pigmentaire. La rétine est décollée presque dans tous les cas symptomatiques. Le décollement, généralement limité aux bords de la tumeur, s'il intéresse la macula, est à l'origine de la baisse de l'acuité visuelle. Au sommet de la tumeur, la rétine présente souvent des altérations dégénératives et un œdème maculaire kystique accompagne généralement les hémangiomes du pôle postérieur (fig. 27-2) dont la symptomatologie est de longue durée.



Fig. 27-1 – Hémangiome isolé de la choroïde chez un patient âgé de 46 ans. Tumeur de coloration rose foncé recouverte d'altérations de l'épithélium pigmentaire.

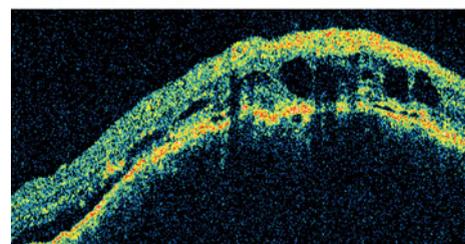
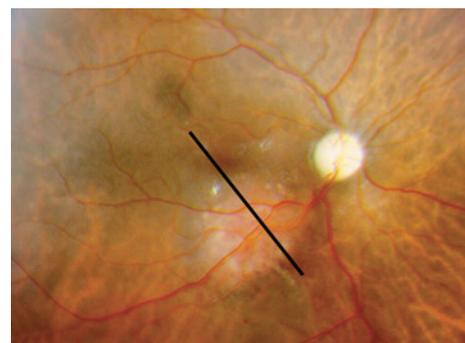


Fig. 27-2 – Hémangiome de la choroïde chez un patient âgé de 54 ans. Altérations rétiniennes kystiques au sommet de la tumeur. a. Image ophtalmoscopique. b. OCT. Dégénérescence kystique au sommet de la tumeur et décollement exsudatif de la rétine sur le versant temporal postérieur.

Après une longue période d'observation symptomatique, d'importantes altérations de l'épithélium pigmentaire peuvent être observées sur la surface de la tumeur. Ces altérations (atrophies, dépigmentations, hyperplasies) peuvent occasionner une fibrose sous-rétinienne limitée sur la surface de la tumeur ou située dans la région maculaire (Zografos *et al.*, 1989).

D'autres altérations pouvant parfois être observées sont : l'ossification de la surface tumorale (Witschel et Font, 1976), l'apparition d'une épithéliopathie gravitationnelle, la décompensation progressive des cellules de l'épithélium pigmentaire dans la région maculaire (Giovannini *et al.*, 1989 ; Bottoni *et al.*, 1990b).

Examens complémentaires

Angiographie à la fluorescéine et angiographie au vert d'indocyanine

L'angiographie au vert d'indocyanine (Piccolino *et al.*, 1996 ; Arevalo *et al.*, 2000 ; Schalenbourg *et al.*, 2000), mieux que l'angiographie à la fluorescéine, contribue à préciser le diagnostic des hémangiomes de la choroïde en procurant une imagerie qui ne comporte que de faibles variations d'un cas à l'autre (fig. 27-3).

Dans les séquences précoces de l'angiographie au vert d'indocyanine, on reconnaît l'arborescence des vaisseaux nourriciers de la tumeur qui se profile sur un fond sombre. Dans les temps de recirculation, la tumeur est uniformément fortement hyperfluorescente et, dans les séquences tardives (trente à soixante minutes après injection du produit de contraste), on constate le phénomène de « wash out » qui correspond à une hypofluorescence de la masse tumorale associée à une hyperfluorescence modérée des tissus péri-tumoraux. Le degré de l'hypofluorescence tumorale est proportionnel à la gravité de l'atteinte du métabolisme des cellules de l'épithélium pigmentaire au sommet de la tumeur ; il est particulièrement prononcé si le métabolisme est aboli. Dans certains cas, à partir des séquences veineuses, on distingue une multitude de points fortement hyperfluorescents associés ou non à des phénomènes de diffusion du produit de contraste, qui persistent jusque dans les séquences tardives de l'examen. Ces points correspondent vraisemblablement à des cavités vasculaires anévrysmales au sein de la tumeur.

En angiographie à la fluorescéine, la tumeur est rapidement hyperfluorescente, avec une image qui traduit l'atteinte des cellules de l'épithélium pigmentaire. Dans les séquences de recirculation veineuse et les séquences tardives, la tumeur est globalement hyperfluorescente et sa surface est parsemée d'une multitude de

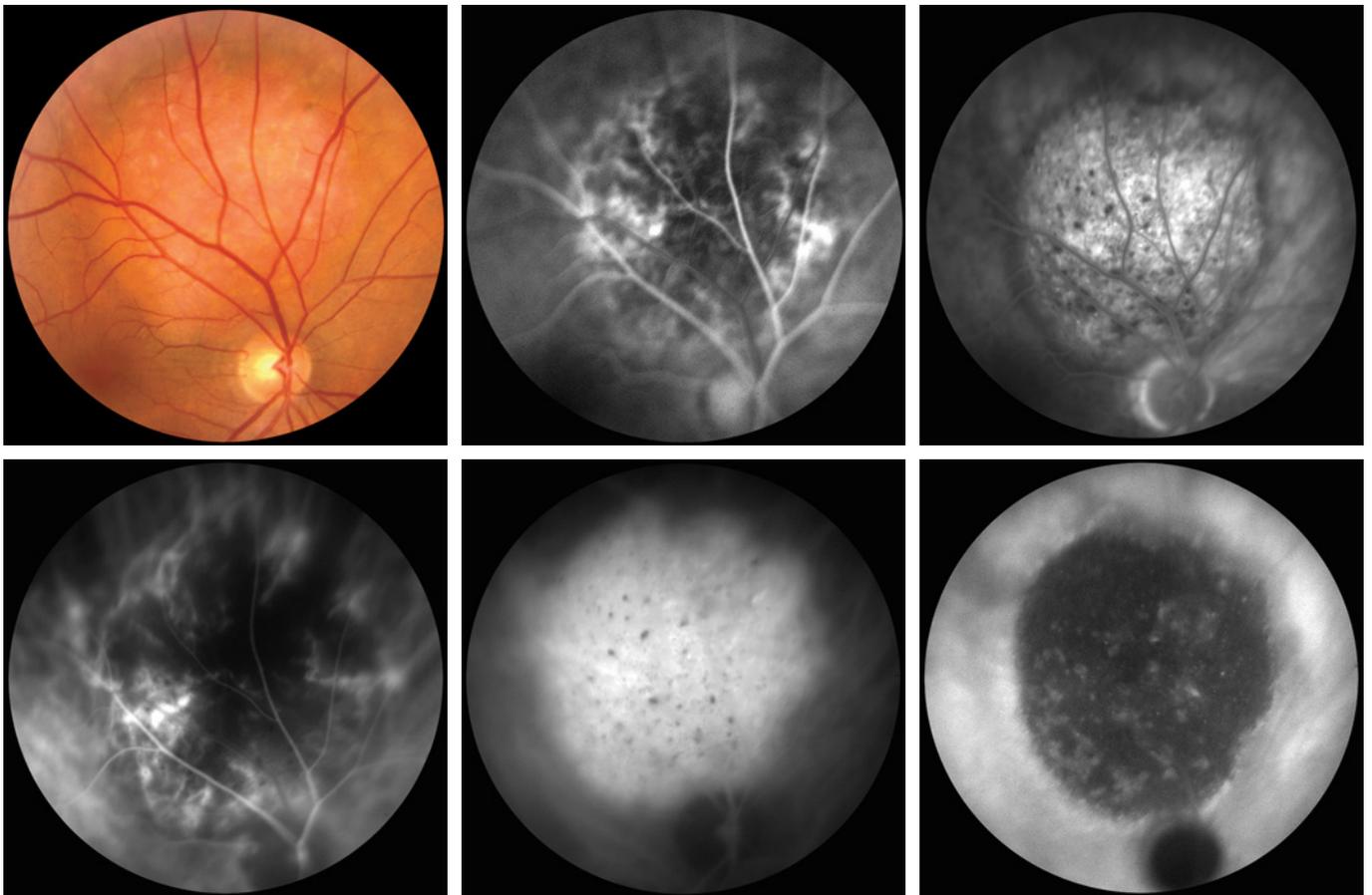


Fig. 27-3 – **Hémangiome de la choroïde chez une patiente âgée de 42 ans.** **a.** Image ophtalmoscopique. Tumeur localisée en secteur supérieur au contact de la papille. **b.** Angiographie à la fluorescéine ; séquence artérielle. Flash choroïdien et mise en évidence de la circulation tumorale. **c.** Angiographie à la fluorescéine ; phase artérioveineuse tardive. Hyperfluorescence tumorale diffuse. Présence de quelques pépites de pigment sur la surface de la tumeur et hypofluorescence d'un anneau pigmenté péri-tumoral. **d.** Angiographie au vert d'indocyanine ; séquence artérielle. Vascularisation tumorale visible sur fond sombre. **e.** Angiographie au vert d'indocyanine ; séquence intermédiaire (10 minutes). Hyperfluorescence diffuse de la masse tumorale. **f.** Angiographie au vert d'indocyanine ; séquence tardive (55 minutes). Phénomène de « wash out ». Hypofluorescence profonde de la surface tumorale.

points particulièrement brillants et de points sombres. L'anneau pigmenté péri-tumoral fait écran, avec parfois des phénomènes de diffusion du produit de contraste au-delà des limites tumorales.

Ultrasonographie A et B

L'ultrasonographie A standardisée est un examen essentiel pour le diagnostic des hémangiomes de la choroïde. La tumeur présente invariablement une réflectivité élevée (80 % à 100 %) avec une faible atténuation du signal ultrasonore (fig. 27-4a). À l'ultrasonographie B, la tumeur a généralement une forme « en dôme », relativement plate. Il n'y a presque jamais d'excavation choroïdienne et la réflectivité de la tumeur apparaît identique à celle de la choroïde adjacente (fig. 27-4b). Cet examen permet de mesurer l'épaisseur tumorale et de détecter l'éventuelle présence d'une ossification sur sa surface.

Transillumination (diaphanoscopie)

Les hémangiomes de la choroïde sont localisés dans la choroïde postérieure et leur examen par transillumination nécessite une approche chirurgicale. Cet examen, par conséquent, est généralement réalisé avant un traitement par irradiation, soit par radio-applicateur, soit par faisceau de protons accélérés, et sert à la localisation de l'emplacement de la base tumorale.

Les hémangiomes sont des tumeurs relativement translucides qui produisent une ombre de couleur lie-de-vin entourée d'un anneau sombre correspondant à l'anneau pigmenté péri-tumoral. Cette image caractéristique est prise en compte dans le diagnostic différentiel.

Imagerie en résonance magnétique

Les hémangiomes de la choroïde procurent un tableau clinique caractéristique dans le diagnostic différentiel des tumeurs les plus volumineuses.

En imagerie pondérée T1, la tumeur est hyperintense par rapport au vitré ; elle capte fortement le produit de contraste (Gd-DTPA). En imagerie pondérée T2, la tumeur apparaît iso-intense par rapport au vitré (De Potter et al., 1994) (fig. 27-5).

Histopathologie

À l'examen histopathologique, les hémangiomes circonscrits de la choroïde sont des tumeurs bien délimitées, séparées de la choroïde

adjacente par un anneau de mélanocytes déplacés et comprimés. Ils sont le plus souvent de type caverneux, parfois de type mixte, caverneux et capillaire (Witschel et Font, 1976). Les hémangiomes caverneux sont composés de cavités vasculaires congestionnées de taille variable, séparées par de fins septa (fig. 27-6). Les hémangiomes mixtes comportent également des éléments de type capillaire avec des cellules endothéliales de plus petite taille et un tissu interstitiel lâche.

L'une des caractéristiques constantes des hémangiomes de la choroïde est l'absence totale de mitose. La croissance progressive de la tumeur, observée dans certains cas (Shields et al., 1992), est par conséquent attribuée à l'élargissement des cavités vasculaires qui constituent la masse tumorale, sans modification du nombre de ces dernières.

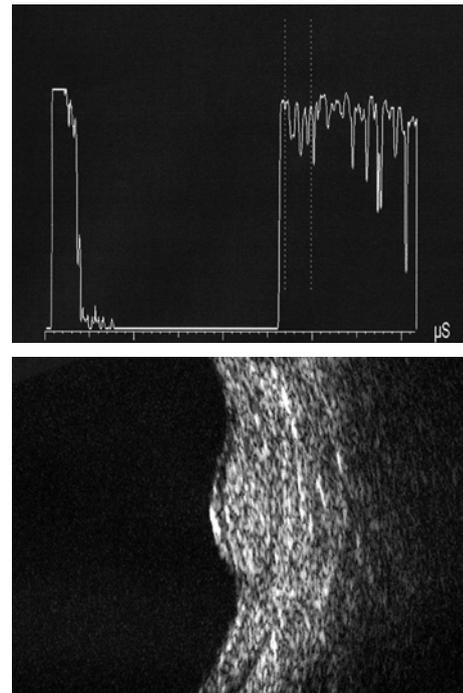


Fig. 27-4 – Hémangiome de la choroïde. Examen ultrasonographique. a. Ultrasonographie A standardisée. Réflectivité élevée (80 %-90 %). b. Ultrasonographie B de 20 MHz. Tumeur en dôme, sans excavation choroïdienne.

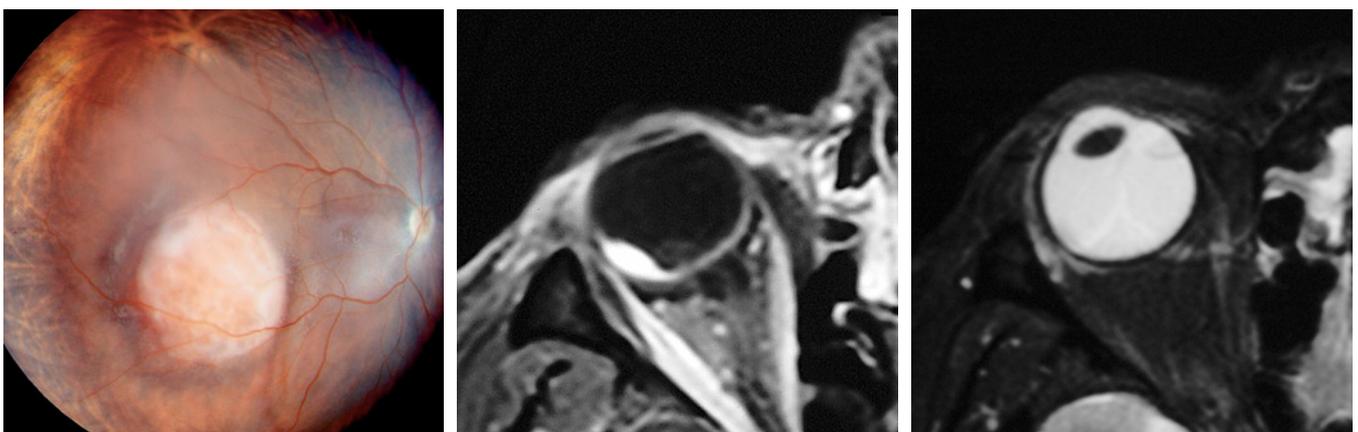


Fig. 27-5 – Hémangiome de la choroïde. Examen en IRM. a. Image ophtalmoscopique. Photographie au grand-angle. Tumeur localisée en secteur temporal inférieur, entraînant un décollement secondaire exsudatif. b. IRM. Image pondérée T1 avec injection de produit de contraste (Gd-DTPA). Forte captation du produit de contraste par la tumeur. c. Image pondérée T2. Tumeur iso-intense par rapport au vitré.

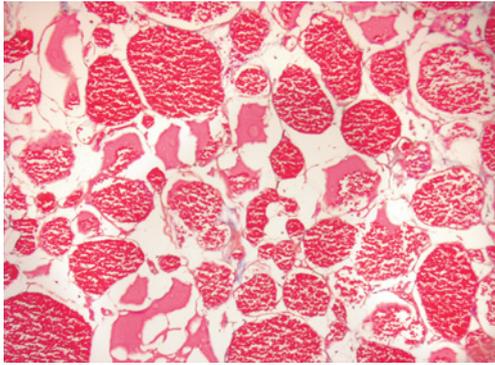


Fig. 27-6 – **Hémangiome caverneux composé de cavités vasculaires congestionnées de taille variable.** Image histopathologique (coloration hématoxyline et éosine, $\times 100$).

Traitement et pronostic

Le traitement des hémangiomes circonscrits de la choroïde, qui sont des tumeurs bénignes, a comme objectif de préserver ou de restituer la fonction visuelle. Diverses approches thérapeutiques, dont les plus importantes sont la photocoagulation, la radiothérapie et la photothérapie dynamique (PDT), ont été proposées (Zografos, 2002c ; Shields et al., 2004).

L'objectif du traitement par photocoagulation est de réappliquer la rétine sans éradiquer la tumeur (Sanborn et al., 1982 ; Anand et al., 1989). Ce traitement procure généralement des résultats satisfaisants à court terme, mais la récurrence du décollement, qui nécessite de multiples retraitements, constitue la règle (fig. 27-7) et conduit à une détérioration progressive de la fonction visuelle (Zografos et al.,

1989 ; Schilling et Bornfeld, 1998), raison pour laquelle il est à présent rarement utilisé.

Le traitement par irradiation peut être réalisé soit par des techniques de brachythérapie avec des radioapplicateurs gamma (Zografos et al., 1989, 1996 ; Madreperla et al., 1997 ; Aizman et al., 2004) ou des radioapplicateurs bêta (Madreperla et al., 1997), soit par irradiation externe avec des photons (Alberti, 1993 ; Eide et al., 1995 ; Schilling et al., 1997 ; Schilling et Bornfeld, 1998 ; Kivela et al., 2003) ou par faisceau de protons accélérés (Hannouche et al., 1997 ; Zografos et al., 1998 ; Frau et al., 2004).

La dose d'irradiation utilisée, quelle que soit la technique, est inférieure à la dose d'irradiation tolérée par les tissus sains, en particulier la rétine maculaire et le nerf optique. Il est possible, par radiothérapie, d'éradiquer la masse tumorale, quels que soient le volume et la localisation de la tumeur (au contact de la papille ou de la macula) et indépendamment de l'importance du décollement secondaire exsudatif de la rétine. La rétine se réapplique de façon définitive, généralement en trois à six mois, et la masse tumorale régresse entièrement en deux à quatre ans. Les résultats fonctionnels dépendent de l'importance des altérations rétinienne (œdème maculaire kystique, fibrose sous-rétinienne) présentes avant le traitement, ainsi que de la durée de la symptomatologie qui précède la radiothérapie. L'importance du décollement de la rétine et la localisation sous-fovéolaire de la tumeur ne constituent pas des éléments de pronostic défavorable (fig. 27-8).

La photothérapie dynamique (PDT) avec la vertéporfine est une technique thérapeutique non invasive, utilisée depuis sa mise au point pour le traitement des hémangiomes symptomatiques de la choroïde. De nombreuses études fondées chacune sur un nombre limité (huit à vingt-cinq) et sélectionné de cas permettent de constater des résultats positifs à court terme (Barbazetto et Schmidt-Erfurth, 2000 ; Verbraak et al., 2003, 2006 ; Singh et al., 2004 ; Michels et al., 2005 ; Guagnini et al., 2006 ; Shields, 2006). La

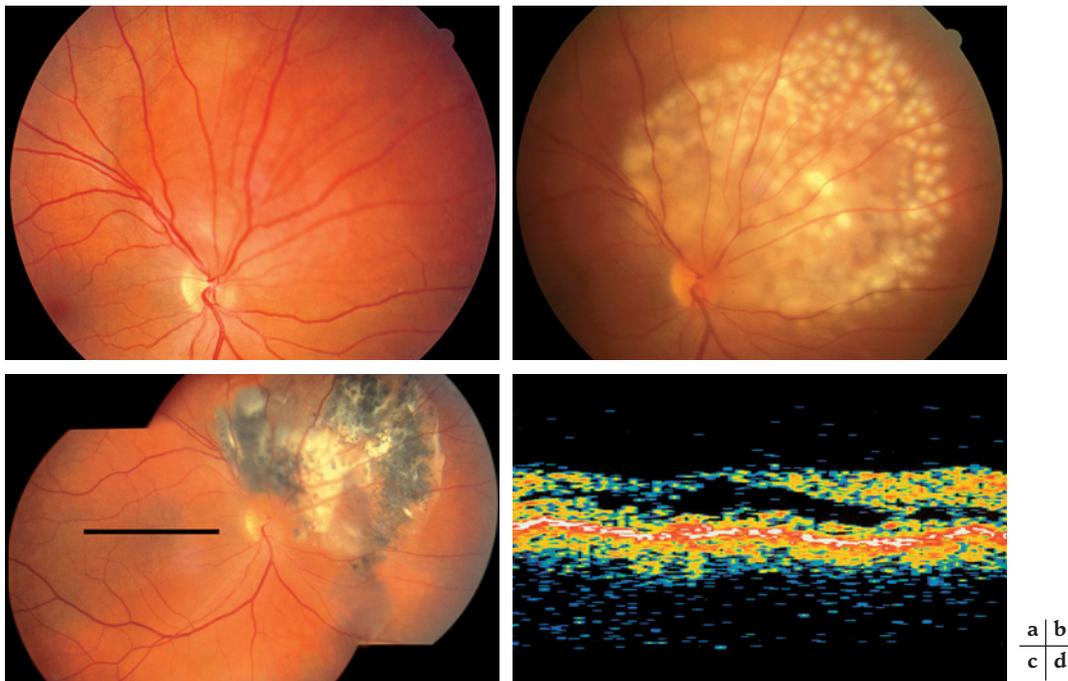


Fig. 27-7 – **Traitement par photocoagulation laser d'un hémangiome circonscrit de la choroïde chez un patient âgé de 46 ans.** a. Image ophtalmoscopique de la tumeur. b. Traitement par photocoagulation laser. Surface tumorale recouverte par une multitude d'impacts de photocoagulation laser juxtaposés. c. Cicatrice de l'hémangiome, deux ans après traitement. Cicatrice tumorale pigmentée légèrement saillante et récurrence de décollement secondaire exsudatif de la rétine entraînant une réduction de la fonction visuelle. d. OCT maculaire. Soulèvement sévère de la macula consécutif à la reprise de l'activité exsudative de l'hémangiome préalablement traité par photocoagulation laser.

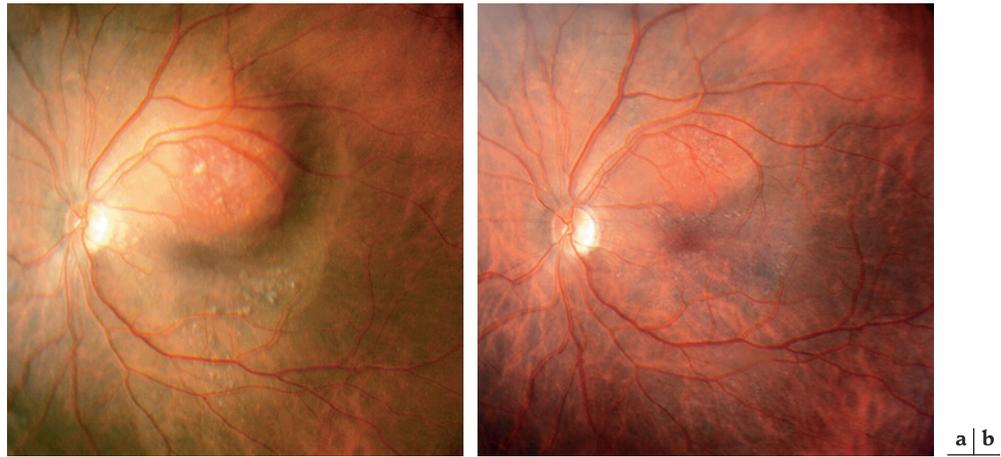


Fig. 27-8 – Hémangiome de la choroïde chez un patient âgé de 45 ans, avant et après traitement par irradiation avec faisceau de protons accélérés (dose d'irradiation : 20 Gy en quatre sessions journalières). **a.** Image ophtalmoscopique avant traitement. Tumeur localisée au contact de la fovéa et associée à un décollement secondaire exsudatif du pôle postérieur. Acuité visuelle : 0.2. **b.** Image ophtalmoscopique un an après traitement par faisceau de protons accélérés. Régression de la masse tumorale et réapplication de la rétine. Acuité visuelle : 0.8.

rétine se réapplique dans la majorité des cas, la tumeur régresse et un retraitement est rarement nécessaire. Les paramètres thérapeutiques sont proches de ceux utilisés pour le traitement des membranes néovasculaires de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) avec, toutefois, des variantes d'une étude à l'autre, à l'aide d'un ou de plusieurs spots juxtaposés servant à couvrir l'ensemble de la surface tumorale. En absence d'étude comparative, il n'est pas possible d'évaluer les avantages respectifs de chacune des techniques proposées. Les résultats à long terme de la PDT pour le traitement des hémangiomes ne sont pas connus. Selon notre expérience, la récurrence à moyen terme du décollement de la rétine et de l'œdème kystique de la macula est possible et peut donner lieu à des résultats thérapeutiques défavorables.

En l'absence d'étude randomisée et comparative entre la radiothérapie et la PDT qui procurent des résultats thérapeutiques apparemment similaires à court terme, il n'est pas possible d'émettre de recommandations thérapeutiques. Le choix du traitement le mieux adapté à chaque cas dépend dès lors de l'expérience de l'équipe soignante et des moyens thérapeutiques dont elle dispose.

HÉMANGIOMES DIFFUS DE LA CHOROÏDE

Les hémangiomes diffus de la choroïde sont des tumeurs vasculaires bénignes, plates, de grande taille, avec des limites mal définies. Ces tumeurs sont le plus souvent associées à un syndrome de Sturge-Weber complet ou incomplet et, parfois, à certaines variantes du syndrome de Klippel-Trenaunay.

Le syndrome de Sturge-Weber est une phacomatose qui associe un *naevus flammeus* du visage, une angiomatose leptoméningée avec un angiome diffus de la choroïde et un glaucome (Zografos, 2002b). L'atteinte est le plus souvent unilatérale, les deux sexes sont touchés de manière égale et il n'y a pas de préférence raciale (Alexander, 1960). L'atteinte cutanée, dont l'étendue est variable (fig. 27-9), est habituellement présente à la naissance ; la coloration devient progressivement plus foncée. L'atteinte du système nerveux central avec un hémangiome leptoméningé de type racémeux situé dans la région pariéto-occipitale occasionne, quand elle est présente, des crises épileptiques dans plus de 80 % des cas (Arzimanoglou et Aicardi, 1992). L'atteinte glaucomateuse, qui

peut être unilatérale ou bilatérale, indépendante de la localisation de l'hémangiome choroïdien, est grave en raison des problèmes thérapeutiques qu'elle suscite. L'hypertonie oculaire répond généralement mal à la thérapie médicamenteuse, et une chirurgie filtrante risque d'être compliquée en raison de la présence de l'hémangiome choroïdien, d'une hémorragie expulsive (Theodosiadis et al., 1985) ou d'un syndrome d'effusion uvéale (Shihab et Kristan, 1983).

Les hémangiomes diffus sont diagnostiqués le plus souvent chez des patients jeunes (moins de dix ans) (Shields, 1992a). Ils sont lentement évolutifs et ne deviennent symptomatiques généralement qu'au début de la seconde décennie de la vie. Selon Font et Ferry (1972), près de 40 % des patients atteints de syndrome de Sturge-Weber présentent un hémangiome diffus de la choroïde à l'examen histopathologique.

Présentation clinique

Les hémangiomes diffus de la choroïde ont une coloration rouge-orangé brillante. Ils occupent le pôle postérieur, entourent fréquem-



Fig. 27-9 – Syndrome de Sturge-Weber. Hémangiome cutané de l'hémiface droite.

ment la papille et leurs limites, par endroits, sont mal définies. Un décollement exsudatif de la rétine est généralement présent (fig. 27-10). Ce décollement est progressif et, non traité, il peut devenir total. Les cellules de l'épithélium pigmentaire à la surface de la tumeur sont altérées, et on peut observer des signes d'atrophie, d'hypertrophie et de métaplasie pouvant donner lieu à une fibrose sous-rétinienne ou à des calcifications et ossifications sur la surface tumorale.

Les examens complémentaires, angiographie à la fluorescéine et angiographie au vert d'indocyanine, ultrasonographie, IRM et transillumination présentent un intérêt limité pour le diagnostic de cette tumeur. Leur rôle consiste essentiellement à préciser l'étendue de l'atteinte, à définir la stratégie thérapeutique la plus avantageuse et à évaluer les résultats du traitement appliqué.

Histopathologie

Les hémangiomes diffus de la choroïde sont généralement de type mixte, comportant à la fois des éléments d'hémangiome caverneux et des éléments d'hémangiome capillaire (Witschel et Font, 1976). Les limites de la tumeur sont mal définies et se fondent dans la vascularisation choroïdienne adjacente, ce qui confirme leur aspect ophtalmoscopique.

Traitement et pronostic

La radiothérapie diffuse ou circonscrite est l'approche thérapeutique de choix pour le traitement des tumeurs symptomatiques accompagnées d'un décollement séreux de la rétine (Zografos et al., 1989, 1996, 1998 ; Alberti, 1993 ; Madreperla et al., 1997 ; Schilling et al., 1997 ; Schilling et Bornfeld, 1998 ; Ritland et al., 2001).

Les hémangiomes de la choroïde sont des tumeurs radiosensibles et une dose d'irradiation faible — 30 Gy en dix ou quinze séances par photons, 18 à 20 Gy en quatre séances par protons, ou 40 Gy



Fig. 27-10 – Hémangiome diffus de la choroïde dans le cadre d'un syndrome de Sturge-Weber. Tumeur située en secteur temporal et infiltrant la macula avec des limites mal définies, associée à un décollement exsudatif inférieur.

au sommet de la tumeur par brachythérapie — permet d'assurer le contrôle local de la tumeur et la réapplication de la rétine. Le choix de la technique d'irradiation dépend de la taille, de la position et de l'extension de la tumeur, ainsi que des moyens thérapeutiques disponibles. Les résultats fonctionnels dépendent des altérations de la rétine et de l'épithélium pigmentaire au sommet de la tumeur. Ils sont généralement favorables en absence de fibrose dans la région maculaire (fig. 27-11).



Fig. 27-11 – Hémangiome diffus de la choroïde dans le cadre d'un syndrome de Sturge-Weber avant et après traitement par irradiation avec faisceau de protons accélérés chez une patiente âgée de 18 ans. **a.** Image ophtalmoscopique de la tumeur avant traitement. Tumeur située en secteur temporal inférieur, associée à un décollement bulleux de la rétine. Fibrose sous-rétinienne extramaculaire. Acuité visuelle : 0.01. **b.** Image ophtalmoscopique deux ans après traitement par irradiation avec faisceau de protons accélérés (dose d'irradiation : 20 Gy en quatre sessions journalières). Régression complète de la tumeur et réapplication de la rétine. Cicatrice de fibrose sous-rétinienne en position extrafovéolaire. Acuité visuelle : 0.5.

HÉMANGIOMES CAPILLAIRES DE LA RÉTINE

La première description histopathologique d'un hémangioblastome de la rétine, faite par Panas et Remy, date de 1878 (Panas, 1879). Fuchs publia en 1882 sa première description clinique d'un hémangioblastome de la rétine (Fuchs, 1882), sans toutefois reconnaître la nature de la tumeur dont il décrit la couleur rouge et la forme arrondie, qu'il considéra comme une communication artérioveineuse. En 1894, Collins décrit cette nouvelle entité clinique héréditaire (Collins, 1894), dont la première description complète sera publiée par von Hippel en 1904 (Von Hippel, 1904). C'est ce dernier qui décrit l'image histopathologique de ces tumeurs vasculaires rétinienne (Von Hippel, 1911) et les identifia comme hémangioblastomes. Compte tenu de la multiplicité de ces lésions, il nomma la pathologie « *angiomatosis retinae* ».

Lindau regroupa en 1926 l'ensemble des éléments systémiques, à savoir les tumeurs vasculaires et kystes cérébelleux, les kystes pancréatiques et rénaux ainsi que les hyper-néphromes, et les éléments oculaires composant cette pathologie pour en faire une entité clinique indépendante, portant dès lors le nom de « maladie de von Hippel-Lindau » (Lindau, 1926).

La maladie de von Hippel-Lindau est une phacomatose grave dont le mode de transmission est autosomal dominant. Cette maladie est la conséquence de mutations germinales du gène *VHL* situé dans la région chromosomique 3p26-p25 (Richards *et al.*, 1993). Identifié au départ comme un gène suppresseur de tumeur (Latif *et al.*, 1993), il s'avère que la protéine du gène *VHL* inhibe l'expression d'ARNm induits lors de conditions hypoxiques, y compris le VEGF (Iliopoulos *et al.*, 1996 ; Stratmann *et al.*, 1997). Zatyka *et al.* ont montré une association entre le gène cycline D1 situé sur le chromosome 11q13 et la survenue de multiples angiomes de la rétine ($p = 0,04$) et le risque d'hémangioblastomes du système nerveux central ($p = 0,05$) (Zatyka *et al.*, 2002). La formation des tumeurs s'effectue en suivant la théorie des deux événements de Knudson émise pour le rétinoblastome (Singh *et al.*, 2001). D'après ce modèle, dans les cas transmis de façon héréditaire, un des allèles inactivé est transmis par la lignée germinale, le second est inactivé dans les tissus. Dans les cas sporadiques, l'inactivation des deux allèles est somatique. La conséquence est l'existence de cas d'hémangiomes capillaires sporadiques, non familiaux, de la rétine, indépendants de la maladie de von Hippel-Lindau, et d'hémangiomes capillaires généralement multiples, liés à cette pathologie.

La maladie de von Hippel-Lindau prédispose au développement d'une variété de tumeurs bénignes et malignes dont les plus fréquentes sont les hémangioblastomes rétinien, cérébelleux, spinaux, les carcinomes rénaux, les phéochromocytomes et les tumeurs pancréatiques. Le décès est le plus fréquemment dû aux carcinomes rénaux et aux hémangioblastomes cérébelleux (Maddock *et al.*, 1996). Le diagnostic de ces tumeurs s'effectue au moyen de la tomographie par émission de positons et de l'IRM avec injection de produit de contraste. Ces examens font partie du protocole d'évaluation et de suivi des patients atteints et des patients à risque, le protocole de Cambridge (tableau 27-I).

L'incidence de cette pathologie est de trois cas par 100 000 habitants, la fréquence mutationnelle est de $4,4 \cdot 10^{-6}$ et la pénétrance du gène à l'âge de soixante ans est de 97 % (Maher *et al.*, 1990). L'espérance vitale est réduite et les survies médiane et

Tableau 27-I

Protocole de surveillance de Cambridge pour la maladie de von Hippel-Lindau (Maher *et al.*, 1990).

| | |
|---------------------|--|
| Personnes atteintes | Examen général et analyse urinaire annuels Examen annuel du fond d'œil complété d'une angiographie à la fluorescéine IRM ou tomographie par émission de positons cérébrale tous les 3 ans jusqu'à l'âge de 50 ans, et par la suite tous les 5 ans Ultrasonographie rénale annuelle Collection annuelle d'urine de 24 heures pour la recherche d'acides vanillyl-mandéliques (VMA) |
| Personnes à risque | Examen général et analyse urinaire annuels Examen ophtalmoscopique annuel à partir de l'âge de 5 ans, et angiographie à la fluorescéine à partir de l'âge de 10 ans, jusqu'à l'âge de 60 ans IRM et tomographie par émission de positons cérébrale tous les 3 ans entre 15 et 40 ans et, par la suite, tous les 5 ans jusqu'à l'âge de 60 ans Ultrasonographie rénale annuelle et tomographie par émission de positons abdominale tous les 3 ans entre l'âge de 20 ans et 65 ans Collection annuelle d'urine de 24 heures pour la recherche de VMA |

moyenne sont respectivement de 49 ans (Maher *et al.*, 1990) et de 40,9 ans (Maddock *et al.*, 1996).

Présentation clinique

Les hémangioblastomes de la rétine sont généralement diagnostiqués chez des personnes d'âge moyen, en moyenne entre vingt-cinq et vingt-sept ans (Kreusel *et al.*, 1998). Le symptôme cardinal est une baisse variable de la vue, bien que certains patients puissent être asymptomatiques (Welch, 1970 ; Tuppurainen et Terasvirta, 1985). Les tumeurs multiples liées à un syndrome de von Hippel-Lindau sont en général diagnostiquées bien avant les hémangiomes solitaires (McCabe *et al.*, 2000).

Les hémangioblastomes de la rétine peuvent être localisés soit en périphérie rétinienne, de préférence du côté temporal, soit, plus rarement, dans la région maculaire ou encore au contact de la papille, être solitaires ou multiples, et induire des altérations secondaires importantes dans les tissus avoisinants. Leur évolution se caractérise par quatre stades (Vail, 1957) :

- stade I : formation des angiomes et dilatation artérioveineuse rétinienne ;
- stade II : apparition des hémorragies et des dépôts lipidiques formant une étoile maculaire ou une rétinite circonscrite autour de la tumeur ;
- stade III : exsudation massive et décollement de la rétine ;
- stade IV : glaucome absolu, uvéite et perte visuelle.

Avant même le stade I, dans la phase la plus précoce de développement, les hémangiomes capillaires de la rétine ont l'aspect d'une tache rouge bien délimitée, parfois recouverte d'une fine membrane fibreuse. Il n'y a pas encore de dilatation des vaisseaux afférents et efférents. Ces lésions sont asymptomatiques et sont découvertes chez des individus à risque lors d'un dépistage attentif avec examen du fond d'œil au verre à trois miroirs ou par angiographie à la fluorescéine (fig. 27-12).

Par la suite, ces lésions augmentent progressivement de volume, prennent une forme nodulaire et les vaisseaux efférents et afférents se dilatent — conséquence directe de la faible résistance à l'écoulement dans les shunts artérioveineux au sein de la tumeur. Les

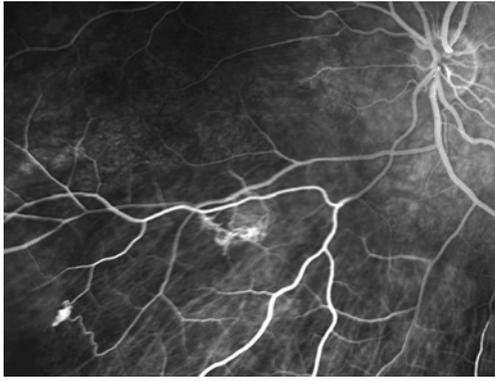


Fig. 27-12 – Double hémangioblastome de la rétine de stade I, situé en secteur nasal inférieur, chez un patient atteint d'un syndrome de von Hippel-Lindau. Tumeur découverte fortuitement à l'examen angiographique de routine.

tumeurs de croissance endophytique, recouvertes ou non d'une membrane fibreuse et irriguées par des vaisseaux dilatés et tortueux, prennent l'aspect classique d'une masse arrondie de coloration rouge foncé ou rouge jaunâtre. Une augmentation de la vitesse circulatoire ainsi qu'une diffusion limitée du produit de contraste autour de la tumeur et dans le vitré sont visibles à ce stade à l'angiographie à la fluorescéine (fig. 27-13).

Au stade III, on observe une exsudation. À l'examen ultramicroscopique, les capillaires des hémangiomes sont fenestrés (Jakobiec et al., 1976 ; Mottow-Lippa et al., 1983), ce qui explique les phénomènes

exsudatifs associés à cette tumeur et leur comportement à l'angiographie à la fluorescéine. L'exsudation s'effectue selon deux modes principaux. Dans la majorité des cas, la tumeur est de type endophytique (fig. 27-14) et s'accompagne d'un décollement séreux rétinien. Il survient généralement aussi une fibrose située à l'interface entre la tumeur et le vitré. Celle-ci peut exercer des tractions susceptibles d'aggraver le décollement rétinien, créant parfois l'image de « tumeurs flottantes ».

Le décollement séreux de la rétine, bordé habituellement de dépôts lipidiques, prévaut si la tumeur est essentiellement de type exophytique (fig. 27-15). Dans certains cas, une anastomose se crée avec le réseau vasculaire choroïdien et donne lieu au phénomène d'adoption de l'angiome rétinien par la choroïde et au signe de « vol choroïdien », décrit par Bonnin et Passot (Bonnin et Passot, 1983). Les dépôts lipidiques peuvent parfois être excessivement abondants et se déposer à distance de la tumeur, jusque dans la région maculaire (Cameron, 1958), ou englober la masse tumorale en la rendant partiellement invisible. L'image ophtalmoscopique est particulièrement complexe lorsque des tumeurs de volumes divers et de formes variables coexistent dans le même œil.

L'observation fréquente de petits angiomes secondaires situés à proximité d'une tumeur principale et en bordure d'une zone de rétine décollée (fig. 27-16) ou traitée par photocoagulation ou cryocoagulation, suggère que de nouvelles lésions apparaissent plus facilement lorsque les cellules endothéliales des vaisseaux rétiens sont mitotiquement actives et susceptibles de subir des mutations du gène *VHL*, comme c'est le cas en bordure d'une zone ischémique (Brandt, 1921).

Les hémangiomes capillaires logés au contact de la papille, comme les hémangiomes capillaires de la rétine périphérique,

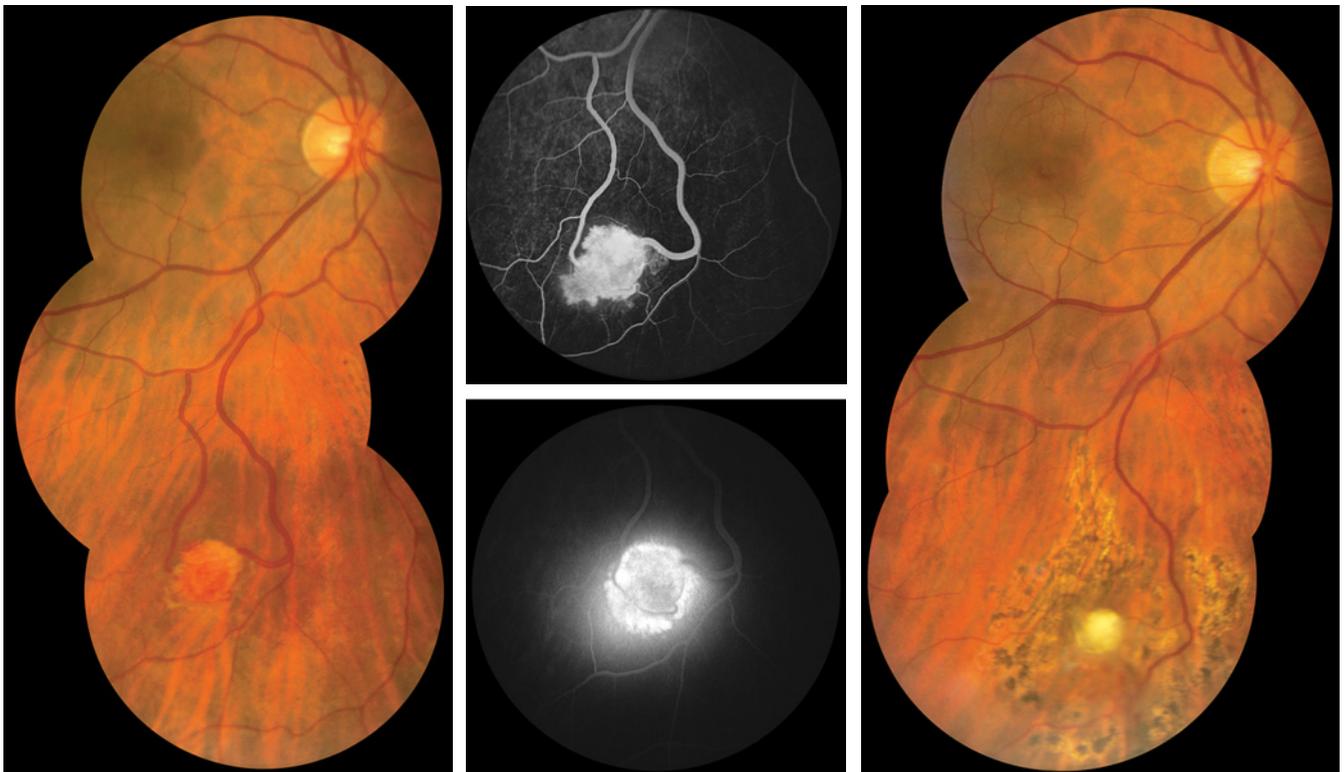


Fig. 27-13 – Hémangioblastome de la rétine isolé chez un patient âgé de 28 ans. a. Image ophtalmoscopique. Tumeur située en rétine inférieure. Dilatation de l'artère et de la veine nourricière de la tumeur. b. et c. Angiographie à la fluorescéine. Dilatation des vaisseaux rétiens et diffusion du produit de contraste dans le voisinage immédiat de la tumeur. d. Image ophtalmoscopique un an après traitement par photocoagulation laser de la tumeur. Régression de la taille des vaisseaux et destruction de la masse tumorale transformée en une cicatrice fibreuse.



Fig. 27-14 – Hémangioblastome de la rétine dans le cadre d'un syndrome de von Hippel-Lindau chez une patiente âgée de 16 ans. Image ophtalmoscopique. Tumeur endophytique située en secteur nasal inférieur et associée à un décollement secondaire exsudatif plat, entraînant la formation de dépôts lipidiques en zone maculaire.

peuvent être soit exophytiques (fig. 27-17, a et b), soit endophytiques (fig. 27-17, c et d), ou sessiles intrarétiniens (fig. 27-17, e et f). Ces tumeurs n'ont pas de vaisseaux nourriciers apparents et peuvent entraîner une baisse de l'acuité visuelle par le décollement séreux de la rétine maculaire qu'elles induisent. Les tumeurs exophytiques

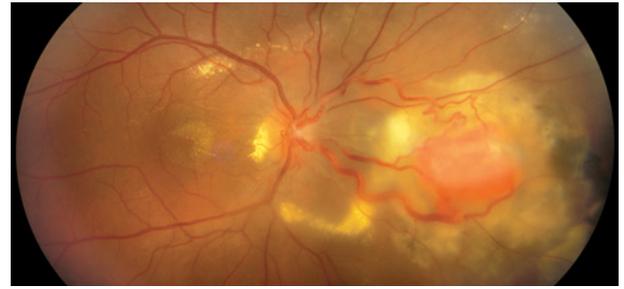


Fig. 27-15 – Hémangioblastome de la rétine de type exophytique chez un patient âgé de 18 ans. Image ophtalmoscopique. Tumeur située en secteur nasal, associée à une dilatation des vaisseaux rétiniens et entourée de dépôts lipidiques qui se prolongent en direction maculaire.

et les tumeurs sessiles sont souvent associées à des accumulations de dépôts lipidiques circonscrits intéressant la macula. Les tumeurs endophytiques peuvent aussi provoquer un décollement séreux de la rétine et, de plus, engendrer des tractions fibreuses vitréennes ainsi que des complications hémorragiques.

Traitement

La méthode thérapeutique la plus appropriée pour le traitement des hémangiomes capillaires de la rétine et de la papille dépend de paramètres variés, tels que la taille, la localisation de la tumeur, l'importance du décollement exsudatif accompagnant. Les modalités thérapeutiques comprennent la photocoagulation xénon (Guerry *et al.*, 1958 ; Tasman et Nase, 1968), la photocoagulation laser argon (Goldberg et Koenig, 1974 ; Lane *et al.*, 1989 ; Rosa *et al.*, 1996), la photocoagulation laser à colorant, réglée sur 577 nm

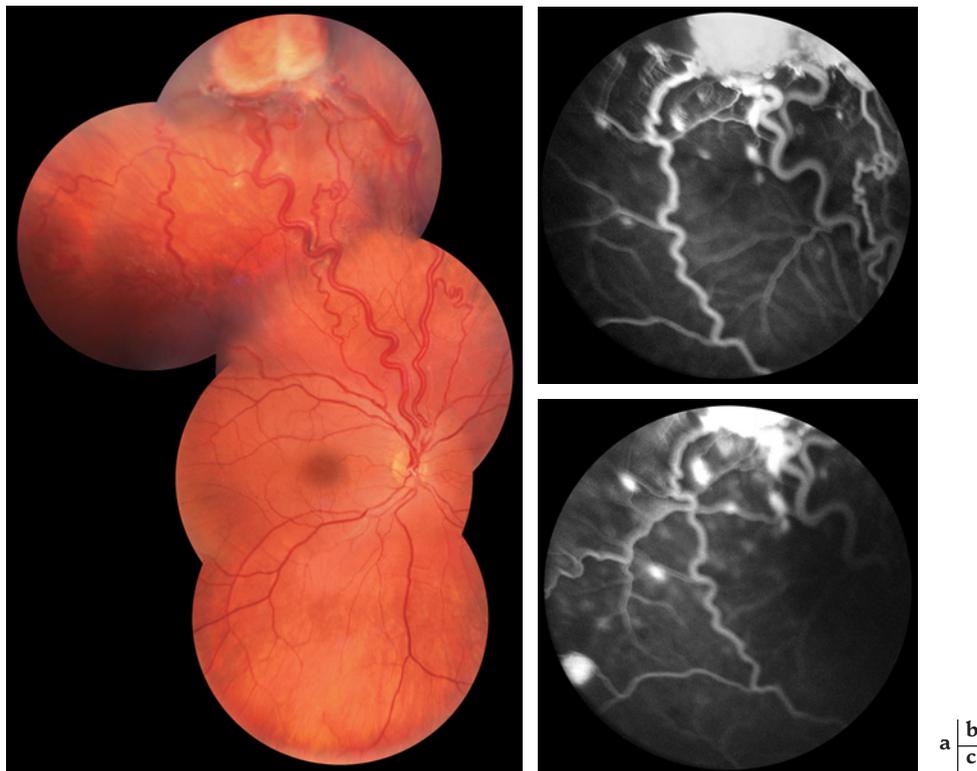


Fig. 27-16 – Hémangioblastome de la rétine, dans le cadre d'un syndrome de von Hippel-Lindau. Tumeur principale associée à des hémangioblastomes de petite taille situés dans la zone péri-tumorale décollée. a. Image ophtalmoscopique. b. et c. Images angiographiques.

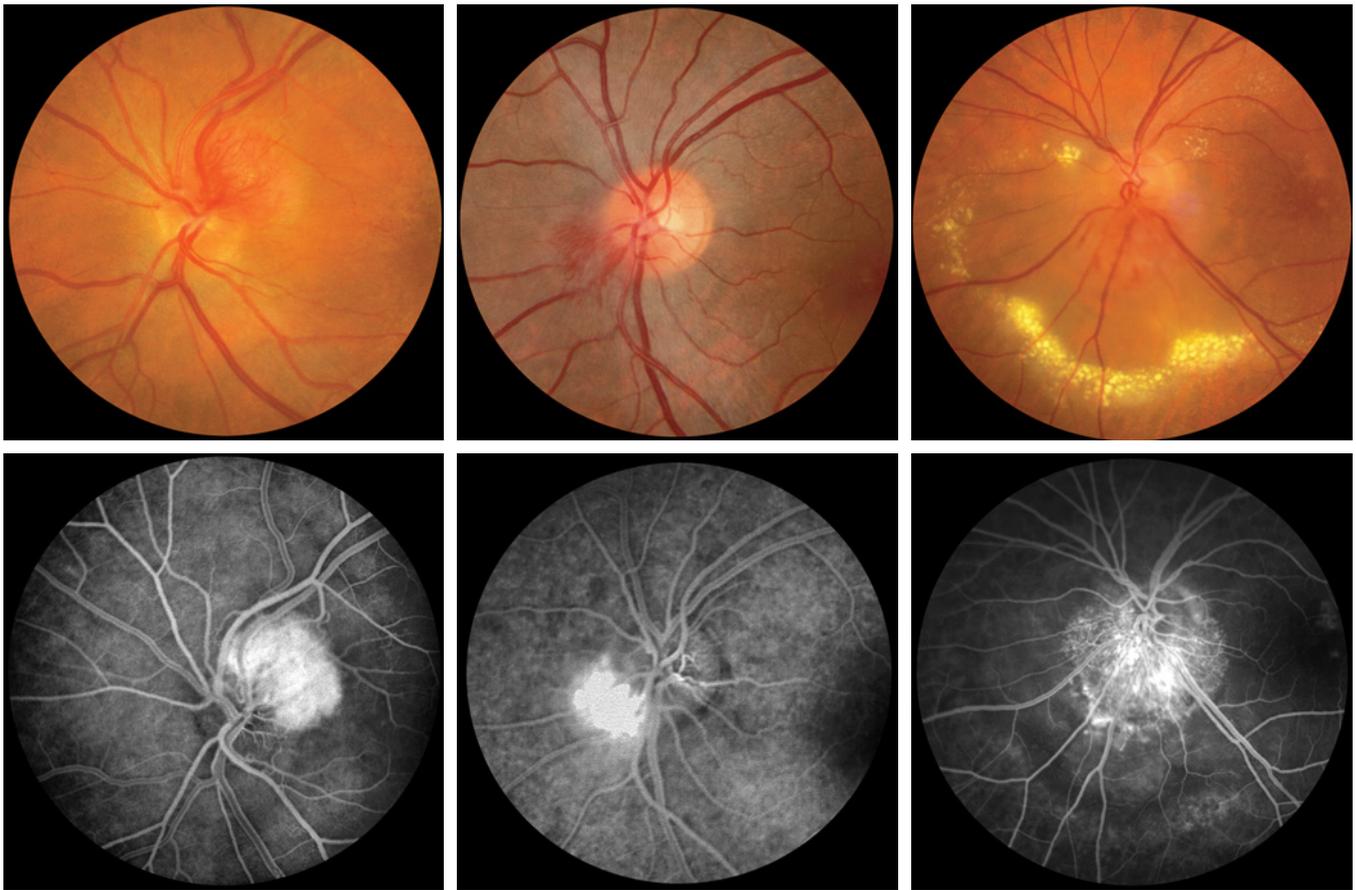


Fig. 27-17 – Hémangioblastome de la rétine parapapillaire. a. et b. Hémangioblastome parapapillaire exophytique. Images ophtalmoscopique et angiographique. c. et d. Hémangioblastome juxtapapillaire endophytique. Images ophtalmoscopique et angiographique. e. et f. Hémangioblastome parapapillaire sessile. Images ophtalmoscopique et angiographique.

| | | |
|---|---|---|
| a | c | e |
| b | d | f |

(Blodi et al., 1990), la photocoagulation laser Nd:YAG (Yanar, 1995), la cryothérapie (Lincoff et al., 1967 ; Amoils et Smith, 1969 ; Watzke, 1974), la diathermie perforante ou de surface (Lewis, 1948 ; Vail, 1957 ; Cardoso et Brockhurst, 1976), la photothérapie dynamique (Aaberg et al., 2005 ; Bakri et al., 2005), la radiothérapie externe (Cordes, 1942), la radiothérapie circonscrite avec protons accélérés (Palmer et Gragoudas, 1997), la brachythérapie par applicateurs Ru (Kreusel et al., 1998) et l'exérèse chirurgicale de la tumeur (Peyman et al., 1983). Les résultats thérapeutiques précités sont issus d'études rétrospectives, avec une période de recrutement étendue sur de nombreuses années, et des périodes de suivi relativement limitées pour une telle maladie chronique. Il est souvent indispensable de recourir à des procédés thérapeutiques complémentaires appliqués de façon séquentielle pour venir à bout des tumeurs.

Les indications et les méthodes de traitement des hémangiomes capillaires rétiens périphériques de petite taille et de taille moyenne, sans phénomènes exsudatifs majeurs, semblent faire un consensus. Pour ces tumeurs, l'éradication par photocoagulation — sans précision du type d'appareil — et/ou par cryoapplication est conseillée. Le but à atteindre est la cicatrisation atrophique de la tumeur et, à cet effet, des charges de photocoagulation élevées et des séances répétées sont souvent nécessaires.

Pour les hémangiomes de la rétine périphérique accompagnés de phénomènes exsudatifs prédominants, l'approche thérapeutique diverge entre les investigateurs qui utilisent systématiquement une

combinaison de photocoagulation et de cryoapplication, et ceux qui privilégient une radiothérapie circonscrite ou la diathermie. Si on applique la photocoagulation, il est recommandé de réduire les charges des impacts et d'augmenter le nombre de séances pour éviter des complications exsudatives iatrogènes (Zografos, 2002a). Néanmoins, pour éradiquer des hémangiomes volumineux, la photocoagulation et la cryoapplication ne sont pas toujours efficaces et il est souvent nécessaire de surdoser ces deux traitements, ce qui comporte un risque d'aggravation du décollement secondaire exsudatif de la rétine et de dispersion plus étendue des dépôts lipidiques.

La radiothérapie circonscrite constitue une alternative thérapeutique intéressante. Les volumineuses tumeurs traitées avec des doses d'irradiation élevées, sont susceptibles d'être éliminées et transformées en cicatrices planes et atrophiques. Toutefois, leur régression complète, qui nécessite souvent plus d'un an (Kreusel et al., 1998), est en général précédée d'une augmentation des phénomènes exsudatifs, d'une dispersion plus importante de dépôts lipidiques et d'une aggravation progressive des phénomènes tractionnels. Cela peut donner lieu à des résultats fonctionnels décevants, malgré de bons résultats anatomiques.

La diathermocoagulation, une des techniques thérapeutiques les plus anciennes, présente toujours un intérêt pour le traitement de certaines formes cliniques de ces tumeurs (Zografos, 2002a). Appliquée sous forme de diathermie de surface intrasclérale plutôt que sous forme de diathermie perforante, afin d'éviter des complications

hémorragiques, elle peut éradiquer complètement et rapidement la masse tumorale avec réapplication simultanée de la rétine, sans augmentation des dépôts lipidiques. Ce type de traitement est particulièrement efficace pour les hémangiomes de type exophytique. Appliquée aux tumeurs endophytiques, la diathermocoagulation doit souvent être complétée par une photocoagulation de la surface tumorale, afin de procurer une cicatrisation plane et atrophique.

Le traitement chirurgical et l'exérèse *ab interno* de la masse tumorale (Zografos, 2002a ; Schlesinger *et al.*, 2007) sont réservés aux tumeurs associées à des tractions vitréorétiniennes proéminentes ou à une fibrose de la surface tumorale. La thérapie transpupillaire et la photothérapie dynamique offrent des avantages théoriques qui restent à prouver dans la pratique. Le traitement de ces tumeurs par irradiation, réalisable par une technique de radiothérapie circonscrite au moyen d'un faisceau de protons accélérés, n'est pas une approche thérapeutique recommandée. La dose d'irradiation nécessaire pour le contrôle local de ces tumeurs vasculaires est élevée, avec pour conséquences un effet toxique pour le nerf optique et de mauvais résultats fonctionnels. Notre expérience personnelle nous pousse à traiter par photothérapie dynamique les tumeurs qui s'accompagnent d'une exsudation maculaire modérée et de réserver l'irradiation circonscrite aux cas résistants à ce traitement.

Enfin, dans le stade IV avec décollement rétinien partiel ou total, une réaction inflammatoire chronique et exagérée, souvent accompagnée d'une hémorragie vitréenne et d'opacités cristalliniennes, parfois d'une néovascularisation irienne, se présente. Le traitement est complexe et les diverses sanctions chirurgicales n'aboutissent souvent pas à une récupération fonctionnelle. La décision dès lors de pratiquer un traitement qui comprend souvent plusieurs modalités est prise de cas en cas, en tenant compte, entre autres, de l'état de l'œil controlatéral, de l'âge des patients et de l'étendue de l'atteinte systémique dans le cadre de la maladie de von Hippel-Lindau.

Pour les hémangiomes situés au contact de la papille, aucune méthode thérapeutique ne préserve efficacement la capacité visuelle ; si la fonction visuelle n'est pas gravement endommagée, l'expectative est conseillée. En revanche, il est nécessaire de traiter les tumeurs symptomatiques associées à un soulèvement séreux maculaire, à une dispersion de dépôts lipidiques dans la région maculaire ou à des tractions vitréennes fibreuses de surface. Les résultats du traitement par photocoagulation laser sont variables (McCabe *et al.*, 2000 ; Zografos, 2002a). En effet, la persistance de phénomènes exsudatifs dus à une occlusion incomplète de la tumeur ou à des cicatrices étendues et profondes peut endommager le faisceau papillomaculaire et donner lieu à des résultats fonctionnels limités.

HÉMANGIOBLASTOMES CAVERNEUX DE LA RÉTINE

Les hémangiomes caverneux de la rétine sont des tumeurs vasculaires rares, individualisées et reconnues en tant qu'entité clinique indépendante. Ces tumeurs ont été assimilées aux hémangiomes capillaires dans leur description initiale (Niccol, 1934 ; Scheyhing, 1937 ; Neame, 1948) mais Gass, en 1971, réunit la description de trois cas personnels ainsi que la réévaluation de neuf autres cas figurant dans la littérature (Gass, 1971). Il réussit ainsi à décrire le spectre de présentation clinique de cette pathologie et à établir ces relations avec les tumeurs vasculaires, hamartomateuses cérébrales et cutanées.

L'incidence exacte des hémangiomes caverneux, qu'il s'agisse de formes isolées ou de formes liées au syndrome de Gass, n'est pas établie. Lewis *et al.*, en 1975, identifièrent trente-quatre cas dans la littérature, auxquels ils ajoutèrent trois observations personnelles (Lewis *et al.*, 1975), et de Laey et Hanssens, en 1990, estimèrent à quatre-vingt-un le nombre total de cas publiés jusqu'alors (De Laey, 1990b). Depuis cette date, au moins vingt-cinq autres observations bien documentées ont été publiées dans la littérature accessible (Haller et Knox, 1993 ; Kushner *et al.*, 1994 ; Gunduz *et al.*, 1996 ; Bell *et al.*, 1997 ; Backhouse et O'Neill, 1998 ; Almasswary et Gonder, 1999 ; Angioi-Duprez et Maalouf, 2000 ; McCabe *et al.*, 2000 ; Sarraf *et al.*, 2000 ; Naftchi et la Cour, 2002 ; Zografos, 2002a ; Hewick *et al.*, 2004 ; Mirzayan *et al.*, 2007 ; Patikulsila *et al.*, 2007).

Présentation clinique

Les hémangiomes caverneux de la rétine touchent les deux sexes de manière égale (De Laey, 1990a), les personnes atteintes sont caucasiennes et, à de rares occasions seulement, l'atteinte de personnes mélanodermes et asiatiques a été décrite (Klein *et al.*, 1975 ; Yamaguchi *et al.*, 1988).

Le diagnostic peut être posé à tout âge, les deux tiers de ces tumeurs sont toutefois découvertes chez des personnes âgées de moins de trente ans (De Laey, 1990a). Les hémangiomes caverneux sont unilatéraux dans la plupart des cas, sans prépondérance de latéralité ; un nombre limité de cas bilatéraux a été décrit (Scheyhing, 1937 ; Reese, 1956 ; Frenkel et Russe, 1967 ; Gislason *et al.*, 1979 ; Goldberg *et al.*, 1979). Près d'un tiers des hémangiomes caverneux de la rétine sont associés à des lésions vasculaires cutanées et un pourcentage de cas non déterminés à des hémangiomes caverneux du système nerveux central (Brown et Shields, 1985). La survenue de ces tumeurs dans le cadre d'un syndrome familial d'hémangiomes cérébraux, cutanés et oculaires a été décrite (Sarraf *et al.*, 2000).

Les hémangiomes caverneux de la rétine sont souvent découverts de façon fortuite, mais peuvent parfois être diagnostiqués dans le cadre d'examen motivés par une symptomatologie oculaire ou neurologique, le plus souvent aspécifique, ou dans le cadre d'un examen de dépistage des membres d'une famille à risque (Goldberg *et al.*, 1979 ; Pancurak *et al.*, 1985 ; Sarraf *et al.*, 2000).

Une baisse importante de la fonction visuelle peut survenir si la localisation de la tumeur est maculaire ou paramaculaire (Turut et François, 1979 ; Rollin *et al.*, 1981 ; Fantin *et al.*, 1985 ; Bottoni *et al.*, 1990a), s'il existe un syndrome maculaire de l'interface vitréorétinienne (Scheyhing, 1937 ; Gass, 1971 ; Messmer *et al.*, 1983), et en présence d'une hémorragie vitréenne massive (Reese, 1956 ; Gass, 1971 ; Von Winning, 1976 ; Gislason *et al.*, 1979 ; Atmaca et Kanpolat, 1983 ; Haller et Knox, 1993 ; Zografos et Gonvers, 1994). Des fluctuations de la fonction visuelle peuvent être observées en raison de petites hémorragies vitréennes répétées.

Un conglomerat de dilatations vasculaires anévrysmales sessiles compose les hémangiomes caverneux de la rétine, qui occupent les couches les plus superficielles de la rétine, et se projettent, selon Amalric et Biau, dans la cavité vitréenne en forme de grappe de raisin (Amalric et Biau, 1968). Leur coloration rouge sombre est caractéristique (fig. 27-18a). Ces tumeurs peuvent occuper n'importe quelle partie de la rétine, surplomber la papille ou occuper un de ses bords. Leur taille est variable, souvent entre trois et huit diamètres papillaires de diamètre, mais peut atteindre jusqu'à un quadrant de la surface rétinienne. À de rares occasions, elles peuvent également être multiloculaires (Scheyhing, 1937 ; Moffat *et al.*, 1988).

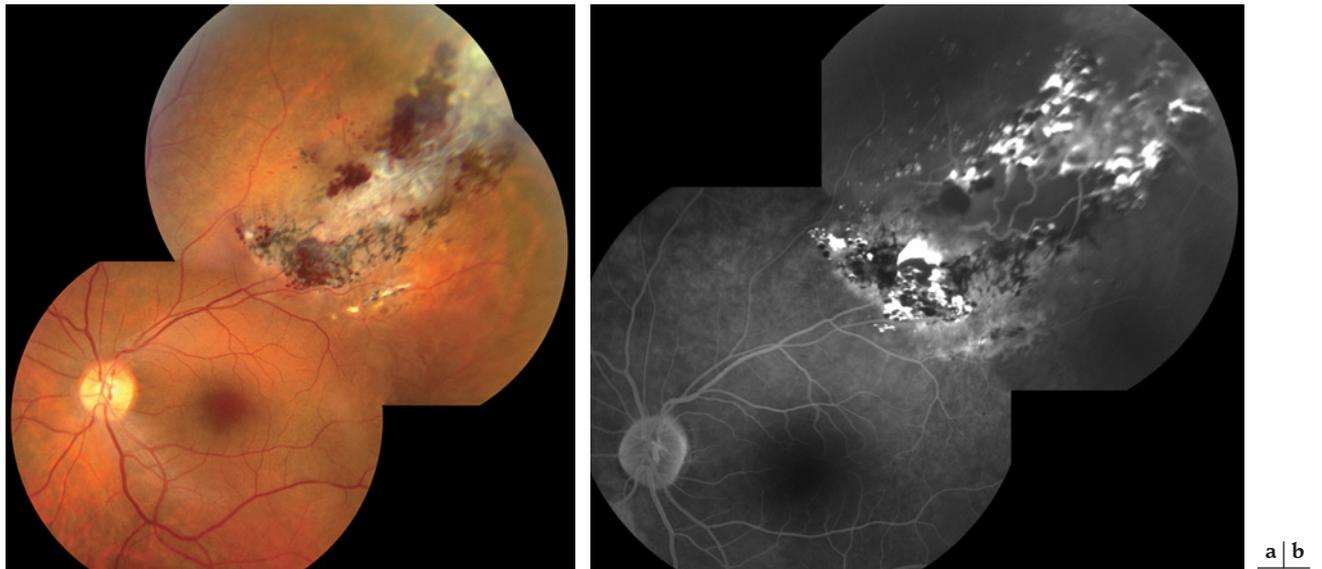


Fig. 27-18 – Hémangiome caverneux de la rétine situé en secteur temporal supérieur chez un patient âgé de 36 ans. **a.** Image ophtalmoscopique. Tumeur de coloration rouge foncé, recouverte dans sa partie centrale d'une membrane fibreuse. Absence d'exsudation et absence de soulèvement séreux rétinien. **b.** Image angiographique. Hyperfluorescence des cavités anévrysmales de la rétine avec séparation érythroplasmatique créant une image en niveau.

Bien qu'ils n'aient pas de vaisseaux nourriciers apparents, les hémangiomes caverneux de la rétine sont en revanche fréquemment traversés par une veine de drainage parfois dilatée. La surface des tumeurs étendues est généralement recouverte d'une membrane fibrogliale parfois dense, cachant une partie de la tumeur vasculaire. Il est possible d'observer fréquemment la présence de dilatations anévrysmales isolées autour de la tumeur principale, et Bottoni *et al.* ont mis en évidence, dans certains cas, des vaisseaux jumeaux parallèles (Bottoni *et al.*, 1990a). Ces tumeurs ne s'accompagnent ni d'exsudation, ni de dépôts lipidiques, ce qui constitue un élément important pour les différencier des autres tumeurs et pseudotumeurs de la rétine.

L'examen complémentaire de choix pour le diagnostic des hémangiomes caverneux de la rétine est l'angiographie à la fluorescéine. Dans les séquences artérioveineuses précoces, le remplissage de la tumeur est lent, parfois incomplet. Aux séquences de recirculation veineuse, le remplissage des dilatations anévrysmales est plus ou moins complet. Dans certains anévrysmes, une séparation érythroplasmatique a lieu et seule la partie supérieure est remplie par le produit de contraste, créant une image en niveau (fig. 27-18b). Certains anévrysmes, enfin, semblent être exclus de la circulation et ne s'injectent dans aucun temps circulatoire. Dans les séquences tardives, les angiomes restent hyperfluorescents, sans diffusion du produit de contraste, ce qui constitue un autre élément important de diagnostic différentiel.

L'apport de l'ultrasonographie A et B dans le diagnostic des hémangiomes caverneux de la rétine est limité mais peut servir, en cas de milieux troubles, à démontrer la présence d'une tumeur (Shields, 1992b ; Zografos et Gonvers, 1994).

Les hémangiomes caverneux sont faiblement évolutifs et on n'observe souvent aucune modification de la taille et de la forme de la tumeur sur une longue période d'observation (Gass, 1974 ; Lewis *et al.*, 1975 ; Gislason *et al.*, 1979 ; Messmer *et al.*, 1983). Une thrombose progressive des dilatations anévrysmales vasculaires peut survenir et engendrer un élargissement de la tumeur (Gautier-Smith *et al.*, 1971 ; Klein *et al.*, 1975 ; Kushner *et al.*, 1994) ou une augmentation de la membrane fibrogliale (Gislason *et al.*, 1979 ; Turut et Francois, 1979 ; Pancurak *et al.*, 1985). Le

silence angiographique des plages tumorales situées sous la fibrose la plus dense suggère une occlusion spontanée de certaines cavités anévrysmales évoluant de concert avec l'augmentation de la fibrose.

La complication presque unique des hémangiomes caverneux de la rétine est l'hémorragie vitréenne qui peut être récidivante (Gislason *et al.*, 1979 ; Messmer *et al.*, 1983 ; Haller et Knox, 1993 ; Zografos et Gonvers, 1994) avec des conséquences majeures sur l'acuité visuelle.

Traitement

Le fait que les hémangiomes caverneux n'aient pas une évolution progressive limite l'indication à un traitement. Lors d'hémorragie vitréenne massive, le rétablissement de la transparence des milieux par une vitrectomie est toutefois indiqué (Haller et Knox, 1993 ; Zografos et Gonvers, 1994). Le traitement préventif par photocoagulation xénon ou laser, afin de prévenir des épisodes hémorragiques, est controversé. Ce traitement est certes à même de produire la cicatrisation et l'élimination de la tumeur (Mildner, 1972 ; Salvaret *et al.*, 1979 ; Malbrel et Betbeze, 1986 ; Zografos et Gonvers, 1994) mais il peut également, comme décrit dans la littérature (Gass, 1974 ; De Laey, 1990a) et d'après notre propre expérience, être à l'origine d'une hémorragie vitréenne ou de phénomènes de rétraction maculaire amputant la vision centrale. Dès lors, un traitement par photocoagulation devrait être envisagé avec circonspection et mis en balance avec d'autres méthodes thérapeutiques telles que la radiothérapie (Shields, 1992b).

LES PSEUDOTUMEURS VASCULAIRES ACQUISES DE L'ADULTE

En 1983, Laqua et Wessin (Laqua et Wessing, 1983) et Shields *et al.* (Shields *et al.*, 1983) décrivent respectivement les « télangiectasies périphériques pseudotumorales » et les « hémangiomes présumés acquis de la rétine » qui constituent la même pathologie regroupée.

pée à présent sous le nom de pseudotumeurs vasculaires acquises de l'adulte.

Cette pathologie a aussi été désignée comme « tumeurs vasoproliférantes du fond de l'œil » (Shields *et al.*, 1995), « angiomes rétiens liés à l'âge » (Schmitz-Valckenberg *et al.*, 1977), « masse ou lésion angiomorphe » (Barr *et al.*, 1980 ; Galinos *et al.*, 1979), « anomalie néovasculaire du fond de l'œil » (Felder *et al.*, 1982), « masse rétinienne angiomateuse » (Gottlieb *et al.*, 1984), « hémangiomes acquis de la rétine » (Palmer *et al.*, 1997), « masse pseudo-angiomateuse de la rétine » (Campochiaro *et al.*, 1988), ou enfin « néovascularisation uvéale périphérique » (Kaba *et al.*, 1987).

Le fait que des appellations différentes aient été utilisées pour désigner les pseudotumeurs vasculaires de l'adulte reflète le manque de connaissance sur la pathogénie de cette affection. L'examen histopathologique des pseudotumeurs vasculaires de la rétine révèle toutefois qu'elles sont principalement constituées par une prolifération de cellules gliales bénignes avec une vasoprolifération secondaire (Henkind et Morgan, 1966 ; Irvine *et al.*, 2000).

Les pseudotumeurs vasculaires acquises de l'adulte sont idiopathiques dans la grande majorité des cas, elles peuvent toutefois être secondaires à des pathologies inflammatoires ou infectieuses telles que la toxoplasmose ou toxocarose ou encore être associées à une rétinite pigmentaire, une vitrorétinopathie familiale exsudative, une fibroplasie rétrolentale (Barr *et al.*, 1980), ou une drépanocytose, pour ne citer que les pathologies les plus fréquentes (Felder *et al.*, 1982 ; Galinos *et al.*, 1979 ; Lafaut *et al.*, 1999 ; Medlock *et al.*, 1990 ; Shields *et al.*, 1995).

Présentation clinique

Cette pathologie touche les hommes et les femmes avec la même fréquence et l'âge d'apparition se situe entre trente et cinquante ans. La symptomatologie peut être relativement frustrante et une baisse d'acuité visuelle ne sera manifeste qu'en cas d'atteinte de la macula.

Les pseudotumeurs vasculaires acquises de l'adulte apparaissent comme une masse rose grisâtre ou rose orangé (fig. 27-19 et 27-20) dont le diamètre est compris entre 4 et 10 mm, et l'épaisseur entre 2 et 4 mm le plus fréquemment. Un soulèvement séreux de la rétine est souvent associé, de volume variable, et peut s'accompa-

igner de dépôts lipidiques parfois abondants (fig. 27.20). La macula présente généralement un œdème cystoïde. Une fibrose pré-rétinienne est souvent mise en évidence, surtout dans les cas secondaires et, dans près d'un tiers des cas, elle est à l'origine d'un syndrome de rétraction maculaire. Une inflammation qui se manifeste par un effet Tyndall marqué est observée dans la cavité vitrénne.

Alors que les formes idiopathiques sont presque toujours unilatérales et uniques, les formes secondaires sont souvent bilatérales et multiples, ou d'aspect diffus. Dans les deux cas, la localisation préférentielle est en périphérie temporale inférieure.

Examens complémentaires

À l'angiographie à la fluorescéine, on observe des altérations vasculaires rétinienne sous forme de télangiectasies à la surface et en périphérie de la tumeur. Il n'est pas toujours aisé de mettre en évidence la vascularisation intratumorale en raison de l'effet écran produit par la tumeur elle-même.

L'angiographie au vert d'indocyanine permet d'exclure la présence d'altération de la circulation choroïdienne et de confirmer ainsi le diagnostic.

La réflectivité à l'ultrasonographie A et B est élevée et régulière avec une faible atténuation. L'absence d'excavation choroïdienne est caractéristique. Lorsqu'il y a un important décollement exsudatif de la rétine qui accompagne la tumeur, on observe le phénomène de tumeur « flottante ».

Diagnostic différentiel

Le diagnostic différentiel des pseudotumeurs vasculaires acquises de l'adulte doit se faire principalement entre les angiomes capillaires de la rétine, le mélanome de la choroïde et le décollement de l'épithélium pigmentaire. Toutefois, on reconnaît les pseudotumeurs vasculaires principalement à leur coloration rosée, à leur localisation préférentielle dans le quadrant temporal inférieur, à la disposition péri-tumorale caractéristique des dépôts lipidiques et enfin à la présence d'un Tyndall vitrén.

Le diagnostic se confirme si on ne note pas d'augmentation du volume tumoral après une période d'observation donnée mais en revanche une progression éventuelle du décollement exsudatif périlésionnel et des dépôts lipidiques.

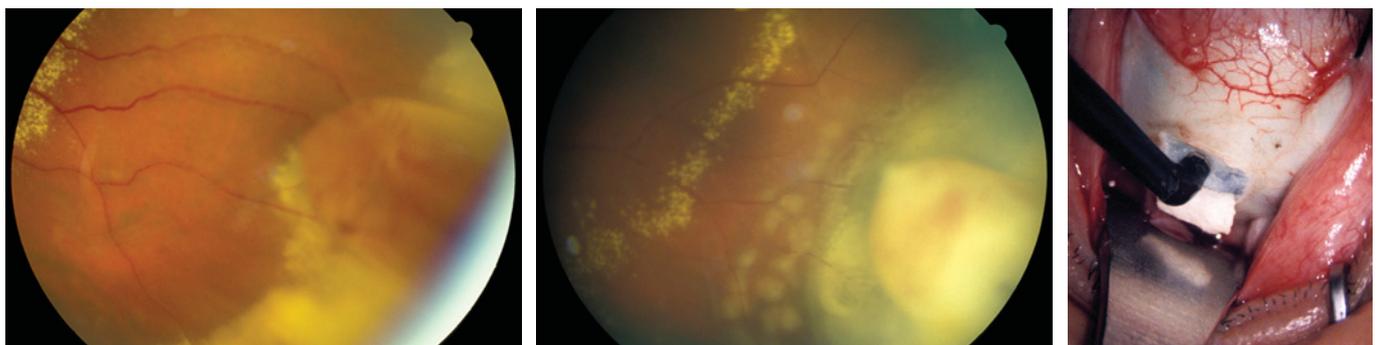


Fig. 27-19 – Pseudotumeur vasculaire acquise idiopathique de l'adulte chez une femme de 44 ans. Œil gauche.
a. Image ophtalmoscopique. Formation tumorale de coloration rose, localisée dans le quadrant temporal inférieur. Décollement exsudatif de la rétine périlésionnel avec importants dépôts lipidiques. Télangiectasies à la surface de la tumeur. Acuité visuelle 0.8.
b. Image ophtalmoscopique le lendemain d'une diathermie intrasclérale montrant un blanchiment total de la pseudotumeur.
c. Diathermie intrasclérale. Volet scléral comprenant les trois quarts de l'épaisseur sclérale en regard de la pseudotumeur vasculaire. Thermocoagulation à des températures de 55° à 65° sur le volet scléral profond.

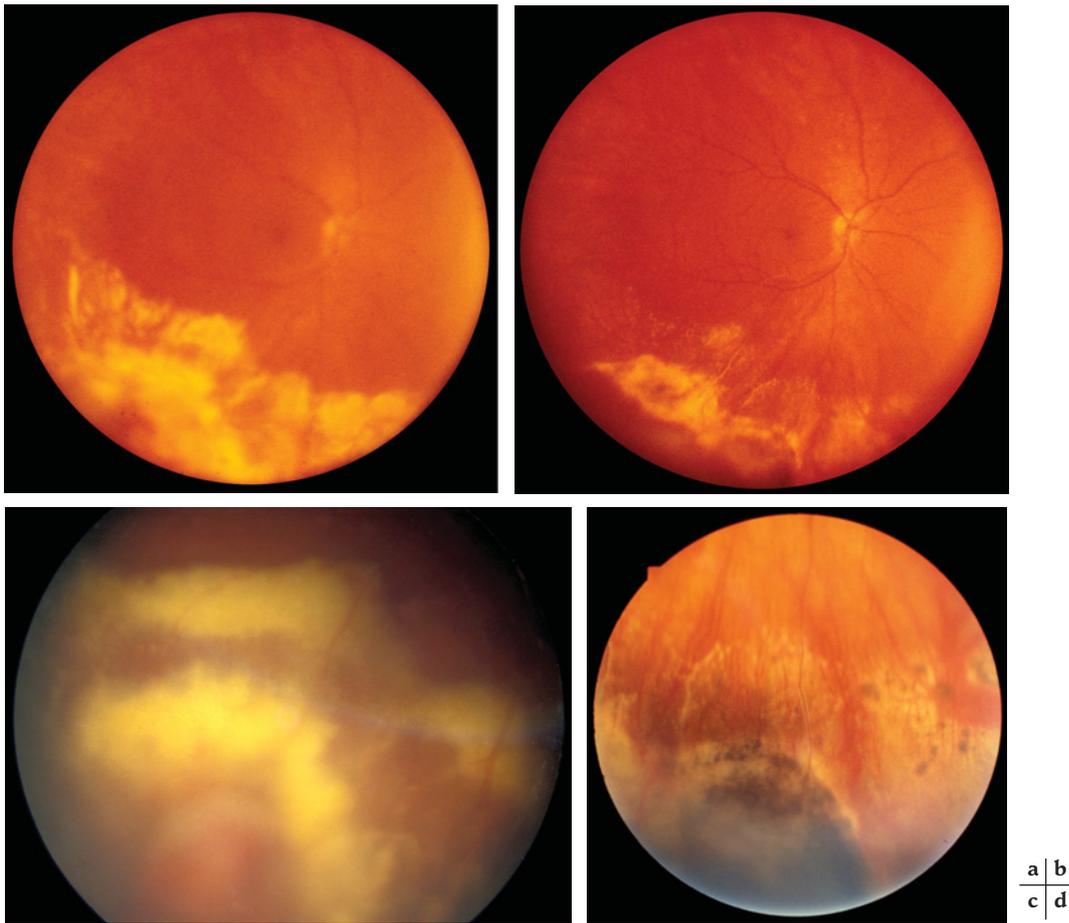


Fig. 27-20 – Pseudotumeur vasculaire acquise idiopathique de l'adulte avant et après traitement par diathermie intrasclérale chez un homme de 37 ans. Œil droit. **a.** Photographie panoramique du fond de l'œil. La tumeur est bordée d'une large bande de dépôts lipidiques. Un décollement secondaire exsudatif de la rétine étendu masque les contours de la pseudotumeur. Acuité visuelle 1.0. **b.** Photographie panoramique du fond de l'œil postopératoire montrant la régression significative des dépôts lipidiques après traitement. Acuité visuelle 1.0. **c.** Image ophtalmoscopique préopératoire mettant en évidence les malformations capillaires à la surface de la tumeur. **d.** Image ophtalmoscopique 13 mois après l'intervention. Cicatrice tumorale plane. Réapplication de la rétine. Altération cicatricielle de l'épithélium pigmentaire.

Traitement et pronostic

L'observation au moins semestrielle s'impose dans tous les cas de pseudotumeurs vasculaires qui n'entraînent aucun symptôme ou répercussion fonctionnelle, elle constitue alors la seule prise en charge nécessaire. En revanche, en cas de troubles fonctionnels souvent consécutifs à une atteinte maculaire secondaire, avec œdème maculaire cystoïde ou syndrome de rétraction, l'éradication de la tumeur est de règle.

Pour les tumeurs ayant une épaisseur inférieure à 2 mm, un traitement combiné de photocoagulation et de cryocoagulations répétées suffit en général (Laatikainen *et al.*, 1989 ; Heimann *et al.*, 2000 ; Zografos, 2002a). La diathermie intrasclérale (fig. 27-19) est une modalité thérapeutique de choix pour les tumeurs de 2 à 4 mm d'épaisseur dont le diamètre est inférieur à deux quadrants horaire. En produisant une occlusion immédiate de la vascularisation intratumorale, elle mène à l'élimination rapide de la tumeur, en l'espace d'un mois ou deux (Zografos, 2002a). Pour les tumeurs de plus de 4 mm d'épaisseur, la brachythérapie au $^{106}\text{Ru}/^{106}\text{Rh}$ (Heimann *et al.*, 2000) ou encore l'irradiation par faisceau de protons accélérés sont les options thérapeutiques de choix avec une dose d'irradiation recommandée comparable à celle administrée en cas de mélanome de la choroïde (Zografos, 2002a). L'utilisation du ruthénium en

particulier permet de réduire les complications actiniques secondaires en raison de son faible taux d'irradiation latérale (Abouzeid *et al.*, 2008).

Une fois la tumeur éliminée, la prise en charge des altérations secondaires peut comprendre le pelage de membranes pré-rétiniennes ou l'application de laser pour les altérations vasculaires par exemple, mais celle-ci doit se faire une fois la tumeur éradiquée de manière à éviter une recrudescence d'une éventuelle fibrose ou exsudation de la rétine.

ANOMALIES DE POSITION DES VAISSEAUX

H. Abouzeid, L. Zografos

COMMUNICATIONS ARTÉRIOVEINEUSES

Les hémangiomes racémeux, ou anévrismes cirsoïdes de la rétine, consistent en des communications artérioveineuses rétiniennes en nombre et étendue variables. L'appellation d'hémangiomes n'est ainsi pas appropriée pour cette pathologie.

C'est Magnus en 1874, Horrocks en 1883, Gunn en 1884, Seydel en 1899 et Emanuel en 1899 qui ont décrit les premiers cas (Horrocks, 1883 ; Gunn, 1884 ; Emanuel, 1899 ; Seydel, 1899). Bien qu'ils puissent être observés de façon isolée, les hémangiomes racémeux peuvent également être associés à des malformations vasculaires cérébrales et cutanées ipsilatérales similaires. Bonnet, Dechaume et Blanc en 1937 (Bonnet, 1937) ont décrit le syndrome neuro-oculocutané qui inclut les hémangiomes racémeux, qui a ensuite été définitivement caractérisé par Wyburn-Mason en 1943 (Wyburn-Mason, 1943). Ce syndrome ne fait pas partie des phacomatoses, qui sont des maladies impliquant des anomalies de développement du tissu ectodermique, et il associe des communications artérioveineuses multiples de la rétine à un angiome cutané de l'hémiface et à des malformations artérioveineuses cérébrales et orbitaires ipsilatérales, touchant la carotide interne et ses branches de division. La présence de ces trois entités n'est pas indispensable pour poser le diagnostic, l'une d'elles suffit. Le syndrome de Wyburn-Mason est congénital mais n'est pas héréditaire. L'atteinte est habituellement unilatérale. De rares cas seulement de communications artérioveineuses rétinien- nes bilatérales ont été décrits (Mozzetti, 1939 ; Mansour *et al.*, 1987). Il existe une faible prépondérance d'atteinte féminine (De Laey, 1990b) et la plupart des cas sont diagnostiqués avant l'âge de trente ans.

L'atteinte cutanée est variable, peu marquée, et comprend des dilatations vasculaires situées dans le territoire trigéminal (fig. 27-21).

L'atteinte orbitaire se caractérise par la présence d'un réseau de communications artérioveineuses qui, lorsqu'il est important, engendre une exophtalmie non réductible et non pulsatile (Rundles et Falls, 1951 ; Patel et Gupta, 1990). Un souffle peut être ausculté à de rares occasions (Effron *et al.*, 1985). Il est parfois possible d'observer des vaisseaux tortueux dilatés dans la conjonctive palpébrale (Dayani et Sadun, 2007).

L'atteinte du système nerveux central comprend des communications artérioveineuses localisées majoritairement soit dans la portion intracrânienne du nerf optique, le chiasma et les voies optiques, soit dans la région basifrontale ipsilatérale, soit enfin au niveau de la fosse postérieure et du mésencéphale. Bien que les lésions puissent être asymptomatiques, elles peuvent aussi donner lieu à une symptomatologie neurologique chronique, qui va dépendre du tissu



Fig. 27-21 – Atteinte cutanée dans le syndrome de Bonnet, Dechaume et Blanc/Wyburn-Mason. Vasodilatation de l'hémiface droite dans le territoire trigéminal.

anatomique lésé. Les symptômes sont variés et comprennent notamment des troubles campimétriques, en cas de communications artérioveineuses isolées le long des voies optiques (Brown, 1983 ; Danis et Appen, 1984), des crises épileptiques ou des phénomènes liés à une ischémie aiguë, tels qu'accidents vasculaires, hémorragie cérébrale ou thrombose.

Enfin, l'atteinte de la rétine qui nous préoccupe a été détaillée par deux systèmes de gradation de la sévérité des communications artérioveineuses congénitales. Le premier décrit la sévérité selon trois groupes (Archer *et al.*, 1973) et le second, selon trois grades (Mansour *et al.*, 1987). Les critères de gravité choisis dans ces études étant proches, les deux systèmes peuvent en pratique être assimilés en un seul (tableau 27-II).

Communications artérioveineuses rétinien- nes, groupe 1

Dans le groupe 1, ou grade I, les artérioles de petit calibre ou un réseau de capillaires dilatés constituent les communications artérioveineuses, les deux systèmes pouvant coexister. La fonction visuelle, sauf à de rares occasions (Tamler, 1958), n'est pas affectée (Volk, 1956 ; Wolter, 1975 ; Wisnia et Toussaint, 1976). Il n'y pas d'exsudation du produit de contraste à l'angiographie à la fluorescéine (fig. 27-22).

L'association de communications artérioveineuses appartenant à ce groupe aux traits du syndrome de Bonnet, Dechaume et Blanc/Wyburn-Mason n'a pas été décrite.

Communications artérioveineuses rétinien- nes, groupe 2

Dans le groupe 2, ou grade II, il existe une communication artérioveineuse directe, sans interposition d'un réseau capillaire ou artériolaire. La fonction visuelle est généralement bien conservée (Cashell, 1948 ; Thorkilgaard, 1963). Une hémorragie vitréenne récidivante (Archer *et al.*, 1973) ou une thrombose spontanée produite à l'emplacement de l'anastomose (Mansour *et al.*, 1987 ; Shah *et al.*, 1998) peuvent compliquer ce type de communications artérioveineuses. Toutefois, une régression spontanée de ce type d'anomalie vasculaire a été rapportée (Dekking, 1955). L'association d'anomalies cérébrales (Cameron, 1958 ; Thorkilgaard, 1963) ou orbitaires (Paillas *et al.*, 1959) dans ce groupe préconise la réalisation d'une investigation neuroradiologique du système vasculaire cérébral.

Communications artérioveineuses rétinien- nes, groupe 3

Dans le groupe 3, ou grade III, les communications artérioveineuses sont étendues et complexes (fig. 27-23). Les vaisseaux sont anormalement dilatés, extrêmement tortueux et présentent des shunts anastomotiques multiples. Les communications artérioveineuses de ce groupe sont souvent accompagnées d'une atrophie rétinienne, d'altérations de l'épithélium pigmentaire et d'une rupture de la barrière hémato-rétinienne. On ne peut distinguer les artères des veines à l'examen ophtalmoscopique au point que seule l'angiographie à la fluorescéine permet de faire la différence. L'angiographie montre également une extravasation du produit de contraste et son accumulation à la fois dans l'espace sous-rétinien et dans le vitré. La fonction visuelle peut parfois être conservée, mais elle est généralement fortement réduite, voire nulle, en fonction de la localisation des lésions (Mansour *et al.*, 1987) ou de leurs complications précitées. C'est dans ce groupe que l'association de ces anomalies vasculaires avec des atteintes cérébrales et cutanées ipsilatérales qui composent le syndrome de Bonnet, Dechaume et Blanc/Wyburn-Mason est fréquente. Elle apparaît dans près de 80 % des cas (Wyburn-Mason, 1943 ; Mansour *et al.*, 1987).



Fig. 27-22 – **Communication artérioveineuse du groupe 1.** Anastomose vasculaire réalisée au travers d'un réseau capillaire dilaté formant des dilatations anévrysmales. Angiographie à la fluorescéine. En médaillon : image ophtalmoscopique. Dilatation anévrysmale entourée de dépôts lipidiques.

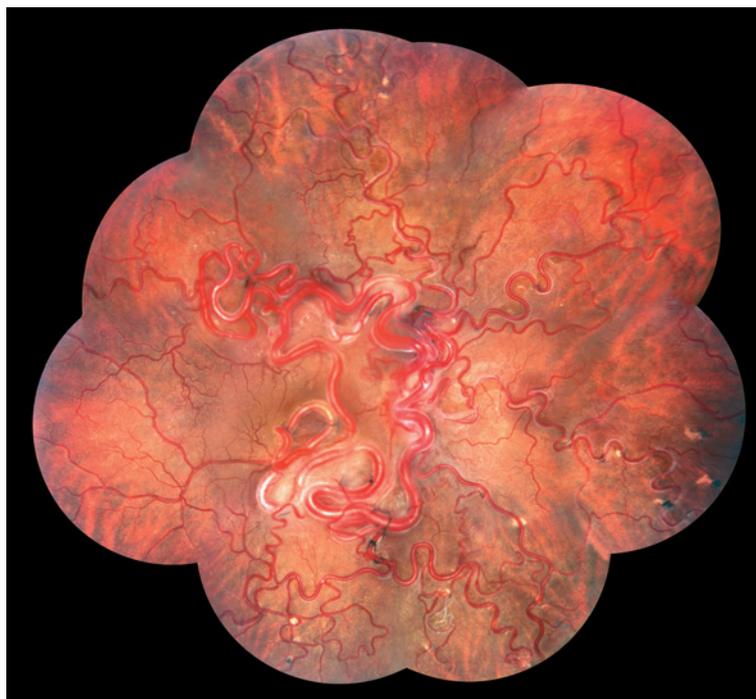


Fig. 27-23 – Anévrysme cirsoïde de la rétine dans le cadre d'un syndrome Bonnet, Dechaume et Blanc/Wyburn-Mason.

Les descriptions histopathologiques des communications artérioveineuses rétiniennes montrent qu'il est impossible de distinguer les artères des veines, les deux possédant une média fibromusculaire, et étant recouvertes d'une adventice fibrohyaline. Les vaisseaux dilatés occupent par endroits toute l'épaisseur de la rétine ; ils forment des voussures en direction de la limitante interne, touchent l'épithélium pigmentaire et engendrent une atrophie de la rétine environnante (Brock, 1932 ; Krug et Samuels, 1932 ; Francois et Rabaey, 1951 ; Cameron et Greer, 1968).

L'étiologie des communications artérioveineuses n'est pas établie. Une hypothèse a été émise selon laquelle un développement mésodermique incomplet durant le deuxième mois de gestation (De Laey, 1990b) avec absence de développement du réseau capillaire pourrait conduire à la formation de larges vaisseaux anastomotiques.

Alors qu'une simple observation est suffisante pour les communications artérioveineuses limitées, en cas d'atteinte étendue, le traitement par photocoagulation laser panrétinienne et le traitement par cryoapplication dans des cas sélectionnés peut s'avérer efficace (Mansour *et al.*, 1989), afin d'éviter les complications que les communications artérioveineuses étendues peuvent induire, telles qu'hémorragie vitrénienne massive ou glaucome néovasculaire.

Tableau 27-II
Classification des communications artérioveineuses rétiniennes.

| Selon Archer <i>et al.</i> , 1973 | | Selon Mansour <i>et al.</i> , 1987 | |
|-----------------------------------|---|------------------------------------|--|
| Groupe 1 | Présence d'un réseau artériolaire ou capillaire anormal entre l'artère et la veine. | Grade I | Anastomose directe entre une artériole et une veinule. |
| Groupe 2 | Communication artérioveineuse directe sans interposition d'éléments capillaire ou artériolaire. | Grade II | Anastomose directe entre une branche artérielle et une branche veineuse. |
| Groupe 3 | Malformation sévère, diffuse et complexe du système vasculaire pouvant entraîner des complications et une baisse de la fonction visuelle. | Grade III | Type diffus : dilatation importante et diffuse de l'ensemble du système vasculaire de la rétine. |

BOUCLES VASCULAIRES DE LA PAPILLE

Les boucles artérielles prépapillaires ou péripapillaires, décrites par Liebrich en 1871, sont des anomalies vasculaires congénitales rares qui naissent au niveau de la papille optique à partir d'une branche principale de l'artère ou de la veine centrale de la rétine (Liebrich, 1871). Les boucles sont constituées de vaisseaux normaux dont la longueur est anormale, formant une boucle qui se projette dans la cavité vitrénienne. Dans la majorité des cas, les boucles sont unilatérales et asymptomatiques. La grande majorité des boucles vasculaires sont d'origine artérielle (Degenhart *et al.*, 1981 ; Brown, 1983). La détermination de l'origine artérielle ou veineuse de la boucle se fait grâce à l'angiographie à la fluoescéine ; l'aspect ophtalmoscopique sombre de la boucle ne permet en effet pas de faire la différence. L'origine de cette anomalie n'est pas connue et il n'y a pas d'association familiale rapportée.

Boucles artérielles

On observe souvent une artère ciliorétinienne en association avec les boucles artérielles, bien que l'origine de cette occurrence concomitante soit inconnue. Les boucles artérielles irriguent la rétine inférieure dans la majorité des cas. À l'angiographie à la fluoescéine (fig. 27-24), on observe un léger retard de remplissage de la zone rétinienne perfusée par la boucle, causé probablement par une augmentation du temps de passage du sang à travers la boucle (Degenhart *et al.*, 1981 ; Brown, 1983). Bien qu'elles soient en général asymptomatiques et sans conséquences, les boucles artérielles peuvent parfois se compliquer de phénomènes ischémiques rétiniens dus soit à la thrombose de la boucle soit à sa torsion (Bonneric *et al.*, 2007), et à des phénomènes hémorragiques.

Le diagnostic différentiel des boucles artérielles comprend la persistance de l'artère hyaloïde. Toutefois, cette dernière s'étend jusqu'à la capsule postérieure du cristallin, tandis que les boucles vasculaires — qui sont par ailleurs formées de deux vaisseaux — ne dépassent pas antérieurement le tiers de la cavité vitrénienne.

Boucles veineuses

Les boucles veineuses, beaucoup moins fréquentes que les boucles artérielles, se distinguent de ces dernières par le fait qu'elles perfusent majoritairement la rétine inférieure et non supérieure. Les boucles veineuses (fig. 27-25) sont moins proéminentes dans la cavité vitrénienne que les boucles artérielles et on peut observer les deux types de manière concomitante dans un même œil (Brown, 1983). Les complications observées en présence de boucles artériel-

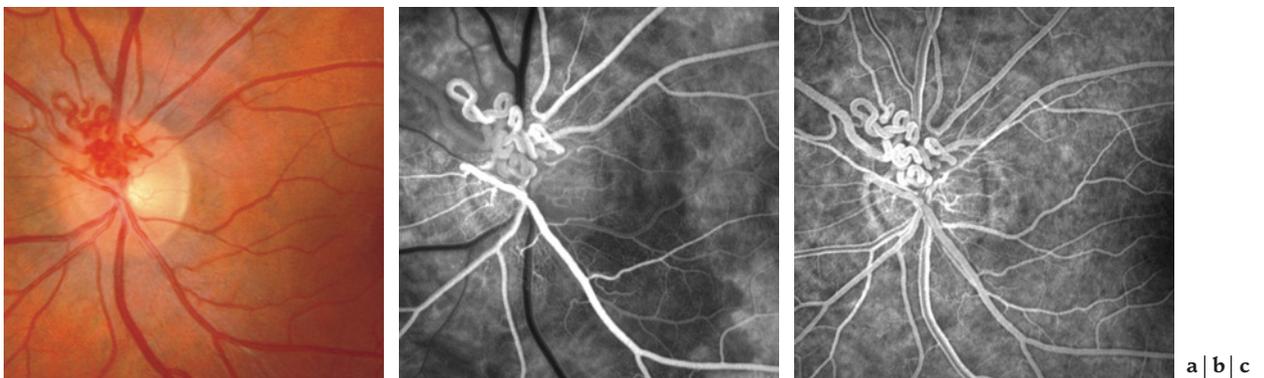
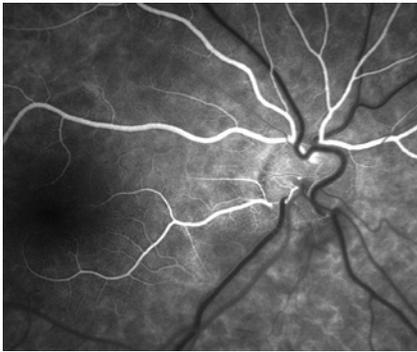
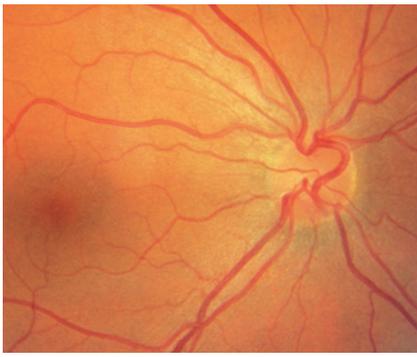


Fig. 27-24 – Boucle vasculaire artérielle de la papille. a. Image ophtalmoscopique. b. et c. Angiographie à la fluoescéine. Retard de remplissage de la zone rétinienne correspondante à la boucle artérielle. Absence de diffusion du produit de contraste dans les séquences tardives.



a
b

Fig. 27-25 – Boucle vasculaire veineuse de la papille. a. Image ophtalmoscopique. b. Image angiographique.

les n'ont pas été rapportées dans les cas de boucles veineuses. Les boucles veineuses congénitales doivent être distinguées des boucles veineuses acquises qu'on peut observer en périphérie de la rétine lors de traction du vitré sur une veine périphérique. Les boucles acquises s'étendent très peu dans la cavité vitréenne ; elles peuvent également être observées au niveau du disque optique après une occlusion d'une branche veineuse.

PERSISTANCE DE L'ARTÈRE HYALOÏDE

L'artère hyaloïde provient de l'artère ophtalmique dorsale primitive, une branche de l'artère carotide interne. Cette artère contribue à la *tunica vasculosa lentis* et à l'irrigation vasculaire du vitré primitif. La régression de cette artère commence au troisième mois du développement et elle est atrophique au huitième mois de gestation (Brown, 1983) (cf. chapitre 1). Une persistance de l'artère hyaloïde associée à une hyperplasie du système vasculaire primitif du vitré engendre une persistance hyperplasique du vitré primitif (PHVP). Dans la majorité des cas, on observe des résidus filiformes de vaisseaux fœtaux dans le canal de Cloquet, mais on peut parfois observer l'artère hyaloïde elle-même qui a l'aspect d'un ver de terre. L'artère peut être encore attachée à la capsule postérieure du cristallin, qui représente son extension anatomique antérieure maximale ; la tache de Mittendorf est le point d'attachement à la capsule.

L'artère hyaloïde persistante peut soit contenir encore du sang, soit être vidée de son sang. Lorsqu'elle contient encore du sang, une hémorragie vitréenne peut survenir en cas de traction vitréenne exercée sur l'artère, raison pour laquelle il est recommandé de cautériser au laser argon les artères persistantes de ce type. Toutefois, un cas d'occlusion d'une branche d'artère de la rétine après diathermie d'une artère hyaloïde persistante a été décrit (Thumann et al., 1997).

PERSISTANCE DE LA PAPILLE DE BERGMEISTER

La papille primitive, formée de cellules du neurectoderme originaires de la partie supérieure de la fissure embryonnaire, devient apparente au stade de 7,5 mm. Au stage de 15 à 17 mm, les fibres nerveuses des cellules ganglionnaires ont une croissance centrale et repoussent vers l'intérieur du globe les cellules de la papille épithéliale primitive. Ce nid de cellules primitives du neurectoderme reste séquestré antérieurement à la future papille définitive. Ces cellules vont proliférer et former une lame gliale autour de l'artère hyaloïde qu'on dénomme papille de Bergmeister (Bergmeister, 1877). Alors que la croissance maximale de cette papille est présente au cinquième mois de développement, son atrophie commence au septième mois et celle-ci détermine en partie l'étendue de l'excavation physiologique de la papille. Une régression incomplète de la papille de Bergmeister peut laisser place à une quantité variable de tissu glial ; on parle de persistance de la papille de Bergmeister, mais celle-ci ne perturbe pas la fonction visuelle (Brown, 1983). Il ne s'agit pas d'une anomalie vasculaire en tant que telle mais son développement est étroitement lié à celui de l'artère hyaloïde.

MACROVAISSEAUX RÉTINIENS CONGÉNITAUX

Les macrovaisseaux rétiniens congénitaux sont rares. Ils se présentent comme des vaisseaux uniques de calibre volumineux qui traversent la macula (fig. 27-26). Selon qu'ils sont artériels ou veineux, ils sortent ou entrent respectivement dans le disque optique. Ces macrovaisseaux ont des branches qui s'étendent en supérieur et en inférieur. Dans la majorité des cas, le vaisseau anormal est une veine (Brown et al., 1973 ; De Crecchio et al., 2006) et sa localisation est inféro-temporale (Brown et al., 1973). La fonction visuelle n'est en général pas perturbée ; elle peut toutefois être réduite en cas d'hémorragie prérétinienne secondaire, de kyste



a
b

Fig. 27-26 – Macrovaisseaux rétiniens congénitaux. Veine traversant la fovéa. a. Image ophtalmoscopique. b. Image en angiographie fluorescéinique.

fovéal ou de passage du macrovaisseau à travers la fovéola (Brown *et al.*, 1973 ; De Crecchio *et al.*, 2006).

La présence de capillaires dans la fovéola (Zografos, 1991), anomalie rare, et les communications artérioveineuses traversant la macula (Wisnia et Toussaint, 1976) doivent être distinguées des macrovaisseaux rétinien congénitaux.

SITUS INVERSUS DU DISQUE OPTIQUE

L'anomalie que désigne le *situs inversus* (fig. 27-27) fait référence à une variation morphologique des artères et veines temporales de la rétine qui, au lieu de se diriger directement en zone temporale, font un crochet nasal. Cette anomalie donne au disque optique une apparence d'inversion qui est la raison de l'appellation *situs inversus* du disque optique.

L'orientation nasale que prennent les vaisseaux temporaux se retrouve dans 80 % des yeux avec syndrome de dysversion de la papille (Young *et al.*, 1976), dont la prévalence est d'environ 1 % à 2 % (Riise, 1975). L'acuité visuelle n'est pas affectée par cette anomalie mais, en raison de l'association fréquente avec la dysversion papillaire, on peut observer des déficits temporaux du champ visuel.

Si l'atteinte est bilatérale, une compression du chiasma optique doit être évoquée comme diagnostic différentiel. La distinction sera établie par le fait que la dysversion de la papille engendre un déficit qui ne respecte pas la ligne médiane verticale, alors qu'elle est respectée en cas de compression du chiasma optique (Riise, 1975).

VEINE VORTIQUEUSE POSTÉRIEURE

La veine vortiqueuse postérieure se présente comme un large vaisseau choroïdien qui plonge au bord du disque optique (fig. 27-28) pour se drainer dans les veines de la gaine du nerf optique et, de là, dans les veines ophtalmiques. Il s'agit d'une variation morphologique sans conséquence fonctionnelle ni association systémique connue. Bien qu'elle soit généralement observée chez les myopes — en raison de l'étirement de la choroïde et de l'atrophie de l'épithélium pigmentaire qui permettent une meilleure visualisation —, la veine vortiqueuse postérieure peut être présente également chez les hypermétropes et les emmétropes (Brown, 1983).



Fig. 27-27 – Situs inversus.

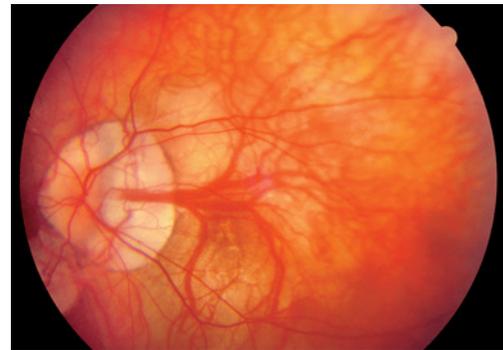


Fig. 27-28 – Veine vortiqueuse postérieure. Image ophtalmoscopique. Veine vortiqueuse traversant la macula et drainée dans la circulation du nerf optique.

À RETENIR

- ✓ Bien que les tumeurs vasculaires de la rétine ou de l'uvée soient rares et dénuées de potentiel malin, leur reconnaissance est essentielle puisqu'elle peut parfois mener au diagnostic de maladies à pronostic vital, telles que les phacomatoses.
- ✓ La variabilité des répercussions fonctionnelles, parfois graves, que peuvent engendrer les tumeurs vasculaires justifie une connaissance approfondie de leur manifestation clinique et de leur traitement.
- ✓ Aux différents types de tumeurs vasculaires s'ajoutent les anomalies de position, multiples elles aussi, qu'il convient de reconnaître en raison de leur caractère fonctionnellement bénin dans la majorité des cas.

BIBLIOGRAPHIE

- Aaberg T.M. Jr., Aaberg T.M. Sr, Martin D.F. *et al.* (2005). Three cases of large retinal capillary hemangiomas treated with verteporfin and photodynamic therapy. *Arch Ophthalmol*, 123 : 328-332.
- Abouzeid H., Moeckli R., Gaillard M.C. *et al.* (2008). Ruthenium Brachytherapy for Retinoblastoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* ; (106).
- Aizman A., Finger P.T., Shabto U. *et al.* (2004). Palladium 103 (103Pd) plaque radiation therapy for circumscribed choroidal hemangioma with retinal detachment. *Arch Ophthalmol*, 122 : 1652-1656.
- Alberti W.E. (1993). Clinical features and management of choroidal hemangiomas, including those occurring in association with Sturge-Weber syndrome. In : Alberti W.E. Sagerman R.H. (éd.). *Radiotherapy of intraocular and orbital tumor*. Springer, Berlin : 87-92.
- Alexander G.L., Nordman, R.M. (1960). *The Sturge-Weber Syndrome*. John Wright & Sons, Bristol.
- Almasswary M.A. et Gonder J.R. (1999). Presumed calcified retinal cavernous hemangioma. *Can J Ophthalmol*, 34 : 294-295.
- Amalric P. et Biau C. (1968). Hémangiome caverneux de la papille. *Arch Ophthalmol Rev Gen Ophthalmol*, 28 : 55-60.
- Amoils S.P. et Smith T.R. (1969). Cryotherapy of angiomatosis retinae. *Arch Ophthalmol*, 81 : 689-691.
- Anand R., Augsburg J.J. et Shields J.A. (1989). Circumscribed choroidal hemangiomas. *Arch Ophthalmol*, 107 : 1338-1342.
- Angioi-Duprez K. et Maalouf T. (2000). Angiographie à la fluorescéine chez l'enfant. *J Fr Ophthalmol*, 23 : 1052.

- Archer D.B., Deutman A., Ernest J.T. *et al.* (1973). Arteriovenous communications of the retina. *Am J Ophthalmol*, 75 : 224-241.
- Arevalo J.F., Shields C.L., Shields J.A. *et al.* (2000). Circumscribed choroidal hemangioma : characteristic features with indocyanine green videoangiography. *Ophthalmology*, 107 : 344-350.
- Azizmanoglou A. et Aicardi J. (1992). The epilepsy of Sturge-Weber syndrome : clinical features and treatment in 23 patients. *Acta Neurol Scand Suppl*, 140 : 18-22.
- Atmaca L.S. et Kanpolat A. (1983). Diagnosis and treatment of cavernous hemangiomas of the choroid and the retina. *Ann Ophthalmol*, 15 : 210-212.
- Backhouse O. et O'Neill D. (1998). Cavernous haemangioma of retina and skin. *Eye*, 12 (Pt 6) : 1027-1028.
- Bakri S.J., Sears J.E. et Singh A.D. (2005). Transient closure of a retinal capillary hemangioma with verteporfin photodynamic therapy. *Retina*, 25 : 1103-1104.
- Barbazetto I. et Schmidt-Erfurth U. (2000). Photodynamic therapy of choroidal hemangioma : two case reports. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 238 : 214-221.
- Barr C.C., Rice T.A. and Michels R.G. (1980). Angioma-like mass in a patient with retrolental fibroplasia. *Am J Ophthalmol*, 89 : 647-650.
- Bell D., Yang H.K. et O'Brien C. (1997). A case of bilateral cavernous hemangioma associated with intracerebral hemangioma. *Arch Ophthalmol*, 115 : 818-819.
- Bergmeister O. (1877). Beitrage zur Entwicklungsgeschichte des Säugthierauges. *Mittheil aus d Embryol Inst der k k Univ in Wien*. vol VI, 1 : 63.
- Blodi C.F., Russell S.R., Pulido J.S. *et al.* (1990). Direct and feeder vessel photocoagulation of retinal angiomas with dye yellow laser. *Ophthalmology*, 97 : 791-795 ; discussion 796-797.
- Bonneric J.-G., Boissonnot M., Rovira J.-C. *et al.* (2007). Une boucle artérielle prépapillaire compliquée d'occlusion de branche artérielle rétinienne. *J Fr Ophthalmol*, 30 : e8.
- Bonnet P., Dechaume, J., Blanc, E. (1937). L'anévrisme cirsoïde de la rétine (anévrisme racémeux). Ses relations avec l'anévrisme cirsoïde de la face et avec l'anévrisme cirsoïde du cerveau. *J Med Lyon*, 18 : 165-178.
- Bonnin P. et Passot M. (1983). Le phénomène de l'adoption pour la choroïde d'un angiome rétinien à la suite de son traitement : signe du « vol choroidien ». À propos de deux cas. *Bull Soc Ophthalmol Fr*, 83 : 13-17.
- Bottoni F., Canevini M.P., Canger R. *et al.* (1990a). Twin vessels in familial retinal cavernous hemangioma. *Am J Ophthalmol*, 109 : 285-289.
- Bottoni F., Tervaert D.C. et Deutman A.F. (1990b). Fluorescein angiographic findings and results of laser treatment in circumscribed choroidal hemangioma. *Int Ophthalmol*, 14 : 259-265.
- Brandt R. (1921). Zur Frage der Angiomatosis retinae. *Albrecht v Graefes Arch Ophthalmol*, 106 : 127-165.
- Brock S., Dyke, C. (1932). Venous and arteriovenous angiomas of the brain : clinical and roengenographic study of 8 cases. *Bull Neurol Inst N Y*, 2 : 247.
- Brown D.G., Hilal S.K. et Tenner M.S. (1973). Wyburn-Mason syndrome. Report of two cases without retinal involvement. *Arch Neurol*, 28 : 67-69.
- Brown G., Tasman, W. (1983). *Congenital Anomalies of the Optic Disc*. Grune & Stratton, New York : 89.
- Brown G.C. et Shields J.A. (1985). Tumors of the optic nerve head. *Surv Ophthalmol*, 29 : 239-264.
- Brown H.H., Brodsky M.C., Hembree K. *et al.* (1991). Supraciliary hemangiopericytoma. *Ophthalmology*, 98 : 378-382.
- Cameron M.E. (1958). Congenital arteriovenous aneurysm of the retina. *Br J Ophthalmol*, 42 : 655-666.
- Cameron M.E. et Greer C.H. (1968). Congenital arterio-venous aneurysm of the retina. A post mortem report. *Br J Ophthalmol*, 52 : 768-772.
- Campochiaro P.A. et Conway B.P. (1988). Hemangiomalike masses of the retina. *Arch Ophthalmol*, 106 : 1409-1413.
- Cardoso R.D. et Brockhurst R.J. (1976). Perforating diathermy coagulation for retinal angiomas. *Arch Ophthalmol*, 94 : 1702-1715.
- Cashell G.T.W. (1948). Case II. A case of arterio-venous (racemose) aneurysm of the retina. *Trans Ophthalmol Soc UK*, 68 : 245-249.
- Collins E.T. (1894). Intra-ocular growths. 1. Two cases, brother and sister, with peculiar vascular new growth, probably primarily retinal, affecting both eyes. *Trans Ophthalmol Soc UK* : 141-149.
- Cordes F.C., Dickson O.C. (1942). Angiomatosis retinae (von Hippel's disease). Results following irradiation of three eyes. *Am J Ophthalmol*, 26 : 454-463.
- Danis R. et Appen R.E. (1984). Optic atrophy and the Wyburn-Mason syndrome. *J Clin Neuroophthalmol*, 4 : 91-95.
- Dayani P.N. et Sadun A.A. (2007). A case report of Wyburn-Mason syndrome and review of the literature. *Neuroradiology*, 49 : 445-456.
- De Crecchio G., Alfieri M.C., Cennamo G. *et al.* (2006). Congenital macular macrovessels. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 244 : 1183-1187.
- De Laey J.J., Hanssens, M. (1990a). Cavernous hemangioma of the retina and of the optic disc. In : *Vascular Tumors and Malformations of the Ocular Fundus*. Kluwer, Dordrecht : 71-84.
- De Laey J.J., Hanssens, M. (1990b). Congenital arteriovenous communications in the retina. In : *Vascular Tumors and Malformations of the Ocular Fundus*. Kluwer, Dordrecht : 85-99.
- De Potter P., Flanders A.E., Shields J.A. *et al.* (1994). The role of fat-suppression technique and gadopentetate dimeglumine in magnetic resonance imaging evaluation of intraocular tumors and simulating lesions. *Arch Ophthalmol*, 112 : 340-348.
- Degenhart W., Brown G.C., Augsburg J.J. *et al.* (1981). Prepapillary vascular loops. *Ophthalmology*, 88 : 1126-1131.
- Dekking H.M. (1955). Arteriovenous aneurysm of the retina with spontaneous regression. *Ophthalmologica*, 130 : 113-115.
- Dhermy P., Capron F. et Deschatres F. (1984). Hémangio-endothéliome malin de la choroïde. *J Fr Ophthalmol*, 7 : 363-369.
- Effron L., Zakov Z.N. et Tomsak R.L. (1985). Neovascular glaucoma as a complication of the Wyburn-Mason syndrome. *J Clin Neuroophthalmol*, 5 : 95-98.
- Eide N., Syrdalen P., Tausjo J. *et al.* (1995). External radiotherapy for circumscribed choroidal haemangiomas using a modified retinoblastoma technique. *Acta Ophthalmol Scand*, 73 : 547-550.
- Emanuel C. (1899). Ein Fall von Angioma arteriale racemosum des Gehirns : nebst Bemerkungen zur Frage von dem Bau und der Genese der Hirnsandbildungen. *Dtsch Z Nervenheilkd*, 14 : 288-318.
- Fantin J., Bondier J.-M. et Lozivit L. (1985). Hémangiome caverneux de la rétine : à propos d'un cas. *Bull Soc Ophthalmol Fr*, 85 : 597-600.
- Felder K.S. et Brockhurst R.J. (1982). Neovascular fundus abnormalities in peripheral uveitis. *Arch Ophthalmol*, 100 : 750-754.
- Font R.L. et Ferry A.P. (1972). The phakomatoses. *Int Ophthalmol Clin*, 12 : 1-50.
- Francois J. et Rabaey M. (1951). [Preretinal hemisiderosis and arteriovenous aneurysm.]. *Ophthalmologica*, 122 : 348-356.
- Frau E., Rumen F., Noel G. *et al.* (2004). Low-dose proton beam therapy for circumscribed choroidal hemangiomas. *Arch Ophthalmol*, 122 : 1471-1475.
- Frenkel M. et Russe H.P. (1967). Retinal telangiectasia associated with hypogammaglobulinemia. *Am J Ophthalmol*, 63 : 215-220.
- Fuchs E. (1882). Aneurysma arterio-venosum retinae. *Arch Augenheilkd*, 11 : 440-445.
- Galinos S.O., Smith T.R. et Brockhurst R.J. (1979). Angioma-like lesion in hemoglobin sickle cell disease. *Ann Ophthalmol*, 11 : 1549-1552.
- Gass J.D. (1971). Cavernous hemangioma of the retina. A neuro-oculo-cutaneous syndrome. *Am J Ophthalmol*, 71 : 799-814.
- Gass J.D. (1996). Ipsilateral facial and uveal arteriovenous and capillary angioma, microphthalmos, heterochromia of the iris, and hypotony : an oculocutaneous syndrome simulating Sturge-Weber syndrome. *Trans Am Ophthalmol Soc*, 94 : 227-237.
- Gass J.D.M. (1974). Cavernous hemangioma of the retina. In : *Differential Diagnosis of Intraocular Tumors. A Stereoscopic Presentation*. Mosby, St Louis : 293-306.
- Gautier-Smith P.C., Sanders M.D. et Sanderson K.V. (1971). Ocular and nervous system involvement in angioma serpiginosum. *Br J Ophthalmol*, 55 : 433-443.
- Giovannini A., Amato G.P. et Mariotti C. (1989). Syndrome maculaire dans l'hémangiome caverneux choroïdien : rôle du traitement laser. *J Fr Ophthalmol*, 12 : 679-682.
- Gislason I., Stenkula S., Alm A. *et al.* (1979). Cavernous haemangioma of the retina. *Acta Ophthalmol (Copenh)*, 57 : 709-717.
- Goldberg M.F. et Koenig S. (1974). Argon laser treatment of von Hippel-Lindau retinal angiomas. I. Clinical and angiographic findings. *Arch Ophthalmol*, 92 : 121-125.
- Goldberg R.E., Pheasant T.R. et Shields J.A. (1979). Cavernous hemangioma of the retina. A four-generation pedigree with neurocutaneous manifestations and an example of bilateral retinal involvement. *Arch Ophthalmol*, 97 : 2321-2324.
- Gottlieb F., Fammartino J.J., Stratford T.P. *et al.* (1984). Retinal angiomatous mass. A complication of retinal detachment surgery. *Retina*, 4 : 152-157.
- Guagnini A.P., De Potter P. et Levecq L. (2006). Photothérapie dynamique des hémangiomes choroïdiens. *J Fr Ophthalmol*, 29 : 1013-1017.
- Guerry D. 3rd, Ham W.T. Jr. et Wiesinger H. (1958). Photocoagulation of the retina : report of a successfully treated case of angiomatosis retinae. *Am J Ophthalmol*, 46 : 463-466.
- Gunduz K., Ozbayrak N., Okka M. *et al.* (1996). Cavernous hemangioma with cone dysfunction. *Ophthalmologica*, 210 : 367-371.
- Gunn R.M. (1884). Direct arterio-venous communication on the retina. *Trans Ophthalmol Soc UK*, 4 : 156-157.
- Haller J.A. et Knox D.L. (1993). Vitrectomy for persistent vitreous hemorrhage from a cavernous hemangioma of the optic disk. *Am J Ophthalmol*, 116 : 106-107.
- Hannouche D., Frau E., Desjardins L. *et al.* (1997). Efficacy of proton therapy in circumscribed choroidal hemangiomas associated with serious retinal detachment. *Ophthalmology*, 104 : 1780-1784.
- Henkind P., Morgan G. (1966). Peripheral retinal angioma with exudative retinopathy in adults (Coats's lesion). *Br J Ophthalmol*, 50 : 2-11.
- Heimann H., Bornfeld N., Vij O. *et al.* (2000). Vasoproliferative tumours of the retina. *Br J Ophthalmol*, 84 : 1162-1169.
- Hewick S., Lois N. et Olson J.A. (2004). Circumferential peripheral retinal cavernous hemangioma. *Arch Ophthalmol*, 122 : 1557-1560.
- Horrocks P. (1883). A case of facial and ocular nevus. *Trans Ophthalmol Soc UK*, 3 : 106-109.
- Iliopoulos O., Levy A.P., Jiang C. *et al.* (1996). Negative regulation of hypoxia-inducible genes by the von Hippel-Lindau protein. *Proc Natl Acad Sci USA*, 93 : 10595-10599.
- Irvine F., O'Donnell N., Kemp E. *et al.* (2000). Retinal vasoproliferative tumours : surgical management and histological findings. *Arch Ophthalmol*, 118 : 563-569.
- Jakobiec F.A., Font R.L. et Johnson F.B. (1976). Angiomatosis retinae. An ultrastructural study and lipid analysis. *Cancer*, 38 : 2042-2056.
- Kaba F., el Baba F. et Green W.R. (1987). Uveal neovascularization at the ora serrata and pars plana. *Ann Ophthalmol*, 19 : 85-90.

- Kivela T., Tenhunen M., Joensuu T. *et al.* (2003). Stereotactic radiotherapy of symptomatic circumscribed choroidal hemangiomas. *Ophthalmology*, 110 : 1977-1982.
- Klein M., Goldberg M.F. et Cotlier E. (1975). Cavemous hemangioma of the retina : report of four cases. *Ann Ophthalmol*, 7 : 1213-1221.
- Kreusel K.M., Bornfeld N., Lommatzsch A. *et al.* (1998). Ruthenium-106 brachytherapy for peripheral retinal capillary hemangioma. *Ophthalmology*, 105 : 1336-1392.
- Krug E.F. et Samuels B. (1932). Venous angioma of the retina, optic nerve, chiasm, and brain : A case report with postmortem findings. *Trans Am Ophthalmol Soc*, 30 : 330-337.
- Kushner M.S., Jampol L.M. et Haller J.A. (1994). Cavemous hemangioma of the optic nerve. *Retina*, 14 : 359-361.
- Laatikainen L., Immonen I., Summanen P. (1989). Peripheral retinal angioma-like lesion and macular pucker. *Am J Ophthalmol*, 108 : 563-566.
- Lafaut B.A., Meire F.M., Leys A.M. *et al.* (1999). Vasoproliferative retinal tumors associated with peripheral chorioretinal scars in presumed congenital toxoplasmosis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 237 : 1033-1038.
- Lane C.M., Turner G., Gregor Z.J. *et al.* (1989). Laser treatment of retinal angiomas. *Eye*, 3 (Pt 1) : 33-38.
- Laqua H. et Wessing A. (1983). Peripheral retinal telangiectasis in adults simulating a vascular tumor or melanoma. *Ophthalmology*, 90 : 1284-1291.
- Latif F., Tory K., Gnarr J. *et al.* (1993). Identification of the von Hippel-Lindau disease tumor suppressor gene. *Science*, 260 : 1317-1320.
- Lewis P.M. (1948). Diathermy treatment of angioma of the retina. *Am J Ophthalmol* 31 : 829-833.
- Lewis R.A., Cohen M.H. et Wise G.N. (1975). Cavemous haemangioma of the retina and optic disc. A report of three cases and a review of the literature. *Br J Ophthalmol*, 59 : 422-434.
- Liebrich R. (1871). Demonstration of diseases of the eye. Persistent hyaloid artery and vein. *Trans Pathol Soc London*, 22 : 221-224.
- Lincoff H., McLean J. et Long R. (1967). The cryosurgical treatment of intraocular tumors. *Am J Ophthalmol*, 63 : 389-399.
- Lindau A. (1926). Zur Frage der Angiomatosis retinae und ihrer Hirnkomplikationen. *Acta Ophthalmol*, 4 : 193-226.
- Lister A. et Morgan G. (1963). Choroidal haemangioma-endothelioma. *Br J Ophthalmol*, 47 : 215-221.
- Maddock I.R., Moran A., Maher E.R. *et al.* (1996). A genetic register for von Hippel-Lindau disease. *J Med Genet*, 33 : 120-127.
- Madreperla S.A., Hungerford J.L., Plowman P.N. *et al.* (1997). Choroidal hemangiomas : visual and anatomic results of treatment by photocoagulation or radiation therapy. *Ophthalmology*, 104 : 1773-1778.
- Maher E.R., Yates J.R., Harries R. *et al.* (1990). Clinical features and natural history of von Hippel-Lindau disease. *Q J Med*, 77 : 1151-1163.
- Malbrel C. et Betbeze M. (1986). Photocoagulation d'un hémangiome caveux de la rétine. *Bull Soc Ophthalmol Fr*, 86 : 1351-1352.
- Mansour A.M., Walsh J.B. et Henkind P. (1987). Arteriovenous anastomoses of the retina. *Ophthalmology*, 94 : 35-40.
- Mansour A.M., Wells C.G., Jampol L.M. *et al.* (1989). Ocular complications of arteriovenous communications of the retina. *Arch Ophthalmol*, 107 : 232-236.
- McCabe C.M., Flynn H.W. Jr., Shields C.L. *et al.* (2000). Juxtapapillary capillary hemangiomas. Clinical features and visual acuity outcomes. *Ophthalmology*, 107 : 2240-2248.
- Medlock R.D., Shields J.A., Shields C.L. *et al.* (1990). Retinal hemangioma-like lesions in eyes with retinitis pigmentosa. *Retina*, 10 : 274-277.
- Messmer E., Laqua H., Wessing A. *et al.* (1983). Nine cases of cavemous hemangioma of the retina. *Am J Ophthalmol*, 95 : 383-390.
- Michels S., Michels R., Simader C. *et al.* (2005). Verteporfin therapy for choroidal hemangioma : a long-term follow-up. *Retina*, 25 : 697-703.
- Mildner I. (1972). [Cavemous hemangioma of the retina as a symptom of phakomatosis]. *Ber Zusammenkunft Dtsch Ophthalmol Ges*, 71 : 610-613.
- Mirzayan M.J., Capelle H.H., Stan A.C. *et al.* (2007). Cavemous hemangioma of the cavernous sinus, skin, and retina : hemodynamic changes after treatment : case report. *Neurosurgery*, 60 : E952.
- Moffat K.P., Lee M.S. et Ghosh M. (1988). Retinal cavemous hemangioma. *Can J Ophthalmol*, 23 : 133-135.
- Mottow-Lippa L., Tso M.O., Peyman G.A. *et al.* (1983). von Hippel angiomatosis. A light, electron microscopic, and immunoperoxidase characterization. *Ophthalmology*, 90 : 848-855.
- Mozzetti M. (1939). Sulle anomalie dei vasi retinici ed in particolare modo sull'aneurisma cirsoide della retina. *Boll Oculist*, 18 : 455-468.
- Naftchi S. et la Cour M. (2002). A case of central visual loss in a child due to macular cavemous haemangioma of the retina. *Acta Ophthalmol Scand*, 80 : 550-552.
- Neame H. (1948). Angiomatosis retinae, with report of pathological examination. *Br J Ophthalmol*, 32 : 677-689.
- Nicol W., Moore R.F. (1934). A case of angiomatosis retinae. *Br J Ophthalmol*, 18 : 454-457.
- Pailles J.-E., Bonnal J. et Righini C. (1959). Angiome encéphalo-rétino-facial (syndrome de Bonnet, Dechaume et Blanc). *Rev Neurol (Paris)*, 101 : 698-707.
- Palmer J.D. et Gragoudas E.S. (1997). Advances in treatment of retinal angiomas. *Int Ophthalmol Clin*, 37 : 159-170.
- Panas F., Rémy A. (1879). Décollement kystique de la rétine. In : *Anatomie Pathologique de l'Œil*. Delahaye V.A., Paris : 88-93.
- Pancurak J., Goldberg M.F., Frenkel M. *et al.* (1985). Cavemous hemangioma of the retina. Genetic and central nervous system involvement. *Retina*, 5 : 215-220.
- Patel U. et Gupta S.C. (1990). Wyburn-Mason syndrome. A case report and review of the literature. *Neuroradiology*, 31 : 544-546.
- Patikulasila D., Visatsailpanonta S., Sinclair S.H. *et al.* (2007). Cavemous hemangioma of the optic disk. *Retina*, 27 : 391-392.
- Peyman G.A., Rednam K.R., Mottow-Lippa L. *et al.* (1983). Treatment of large von Hippel tumors by eye wall resection. *Ophthalmology*, 90 : 840-847.
- Piccolino F.C., Borgia L. et Zinicola E. (1996). Indocyanine green angiography of circumscribed choroidal hemangiomas. *Retina*, 16 : 19-28.
- Reese A.B. (1956). Telangiectasis of the retina and Coats' disease. *Am J Ophthalmol*, 42 : 1-8.
- Richards F.M., Maher E.R., Latif F. *et al.* (1993). Detailed genetic mapping of the von Hippel-Lindau disease tumor suppressor gene. *J Med Genet*, 30 : 104-107.
- Riise D. (1975). The nasal fundus ectasia. *Acta Ophthalmol Suppl* : 3-108.
- Ritland J.S., Eide N. et Tausjo J. (2001). External beam irradiation therapy for choroidal haemangiomas. Visual and anatomical results after a dose of 20 to 25 Gy. *Acta Ophthalmol Scand*, 79 : 184-186.
- Rollin J.-P., Bonnet Y., Lyeuvre J.-J. *et al.* (1981). Aspect angiographique d'un hémangiome caveux de la rétine. *Bull Soc Ophthalmol Fr*, 81 : 639-640.
- Rosa R.H. Jr., Goldberg M.F. et Green W.R. (1996). Clinicopathologic correlation of argon laser photocoagulation of retinal angiomas in a patient with von Hippel-Lindau disease followed for more than 20 years. *Retina*, 16 : 145-156.
- Rundles W.Z. Jr. et Falls H.F. (1951). Congenital arteriovenous (racemose) aneurysm of the retina ; report of 3 cases. *AMA Arch Ophthalmol*, 46 : 408-418.
- Salvanet A., Cherifi M., Goudou C. *et al.* (1979). Un cas d'hémangiome caveux de la rétine. *J Fr Ophthalmol*, 2 : 45-48.
- Sanborn G.E., Augsburger J.J. et Shields J.A. (1982). Treatment of circumscribed choroidal hemangiomas. *Ophthalmology*, 89 : 1374-1380.
- Sarraf D., Payne A.M., Kitchen N.D. *et al.* (2000). Familial cavemous hemangioma : An expanding ocular spectrum. *Arch Ophthalmol*, 118 : 969-973.
- Schalenbourg A., Piguat B. et Zografos L. (2000). Clinicopathologic correlation of findings in choroidal hemangiomas : A study of 75 cases. *Ophthalmologica*, 214 : 246-252.
- Scheyhing H. (1937). Ein seltener Fall von angiomatösen Veränderungen der Netzhaut. *Klin Monatsbl Augenheilkd*, 99 : 362-367.
- Schilling H., Sauerwein W., Lommatzsch A. *et al.* (1997). Long-term results after low dose ocular irradiation for choroidal haemangiomas. *Br J Ophthalmol*, 81 : 267-273.
- Schilling H. et Bornfeld N. (1998). Long-term results after low-dose ocular irradiation for choroidal hemangiomas. *Curr Opin Ophthalmol*, 9 : 51-55.
- Schlesinger T., Appukuttan B., Hwang T. *et al.* (2007). Internal en bloc resection and genetic analysis of retinal capillary hemangioblastoma. *Arch Ophthalmol*, 125 : 1189-1193.
- Schmitz-Valckenberg P. et Meyer-Schwickerath G. (1977). Angiomatosis retinae im Alter. *Ber Zusammenkunft Dtsch Ophthalmol Ges*, 74 : 205-208.
- Seydel (1899). Ein Aneurysma arterio-venosum (Varix aneurysmaticus) der Netzhaut. *Arch Augenheilkd* 38 : 157-163.
- Shah G.K., Shields J.A. et Lanning R.C. (1998). Branch retinal vein obstruction secondary to retinal arteriovenous communication. *Am J Ophthalmol*, 126 : 446-448.
- Shields J.A., Decker W.L., Sanborn G.E. *et al.* (1983). Presumed acquired retinal hemangiomas. *Ophthalmology*, 90 : 1292-1300.
- Shields C.L., Shields J.A., Barrett J. *et al.* (1995). Vasoproliferative tumors of the ocular fundus. Classification and clinical manifestations in 103 patients. *Arch Ophthalmol*, 113 : 615-623.
- Shields J.A., Stephens R.F., Eagle R.C. Jr. *et al.* (1992). Progressive enlargement of a circumscribed choroidal hemangioma. A clinicopathologic correlation. *Arch Ophthalmol*, 110 : 1276-1278.
- Shields J.A., Shields C.L., Materin M.A. *et al.* (2004). Changing concepts in management of circumscribed choroidal hemangioma : the 2003 J. Howard Stokes Lecture, Part 1. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging*, 35 : 383-394.
- Shields J.A. (2006). Photodynamic therapy for choroidal hemangioma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 244 : 1071-1072.
- Shields J.A., Shields, C.L. (1992a). Vascular tumors of the uvea. In : *Intraocular Tumors : a text and atlas*. Saunders, Philadelphia : 239-259.
- Shields J.A., Shields, C.L. (1992b). *Diagnosis and Management of Intraocular Tumors*. Saunders, Philadelphia : 393-416.
- Shihab Z.M. et Kristan R.W. (1983). Recurrent intraoperative choroidal effusion in Sturge-Weber syndrome. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*, 20 : 250-252.
- Singh A., Shields J. et Shields C. (2001). Solitary retinal capillary hemangioma : hereditary (von Hippel-Lindau disease) or nonhereditary ? *Arch Ophthalmol*, 119 : 232-234.
- Singh A.D., Kaiser P.K., Sears J.E. *et al.* (2004). Photodynamic therapy of circumscribed choroidal haemangioma. *Br J Ophthalmol*, 88 : 1414-1418.
- Stratmann R., Krieg M., Haas R. *et al.* (1997). Putative control of angiogenesis in hemangioblastomas by the von Hippel-Lindau tumor suppressor gene. *J Neuropathol Exp Neurol*, 56 : 1242-1252.
- Tamler E. (1958). Large aberrant macular vessels. *Am J Ophthalmol*, 45 : 106-108.
- Tasman W. et Nase P.K. (1968). Photocoagulation of angiomatosis retinae. *Bibl Ophthalmol*, 75 : 129-131.
- Theodossiadis G., Damanakis A. et Koutsandrea C. (1985). [Choroid effusion in an antiglaucoma operation in a child with Sturge-Weber syndrome]. *Klin Monatsbl Augenheilkd*, 186 : 300-302.

- Thorkilgaard O. (1963). Racemose haemangioma of the retina. Two additional cases. *Acta Ophthalmol (Copenh)*, 41 : 564-573.
- Thumann G., Bartz-Schmidt K.U., Kirchhof B. et al. (1997). Branch retinal artery occlusion by diathermy of a persistent hyaloid artery. *Am J Ophthalmol*, 124 : 415-416.
- Tuppurainen K. et Terasvirta M. (1985). Von Hippel-Lindau's angiomatosis — A disease with multiple manifestations. *Acta Ophthalmol Suppl*, 173 : 57-59.
- Turut P. et Francois P. (1979). Hémangiome caverneux de la rétine. *J Fr Ophthalmol*, 2 : 393-404.
- Von Hippel E. (1904). Über eine sehr seltene Erkrankung der Netzhaut : klinische Beobachtungen. *Albrecht v Graefes Arch Ophthalmol* 59 : 84-106.
- Von Hippel E. (1911). Die anatomische Grundlage der von mir beschriebenen "sehr seltenen Erkrankungen der Netzhaut". *Albrecht v Graefes Arch Ophthalmol*, 79 : 350-377.
- Vail D. (1957). Angiomatosis retinae, eleven years after diathermy coagulation. *Trans Am Ophthalmol Soc*, 55 : 217-231.
- Verbraak F.D., Schlingemann R.O., Keunen J.E. et al. (2003). Longstanding symptomatic choroidal hemangioma managed with limited PDT as initial or salvage therapy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 241 : 891-898.
- Verbraak F.D., Schlingemann R.O., de Smet M.D. et al. (2006). Single spot PDT in patients with circumscribed choroidal haemangioma and near normal visual acuity. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 244 : 1178-1182.
- Volk D. (1956). Visual function studies in a case of large aberrant vessels in the macula. *AMA Arch Ophthalmol*, 55 : 119-122.
- Von Winning C.H. (1976). Haemangiomas of the fundus. *Doc Ophthalmol*, 40 : 361-381.
- Watzke R.C. (1974). Cryotherapy for retinal angiomatosis. A clinicopathologic report. *Arch Ophthalmol*, 92 : 399-401.
- Welch R.B. (1970). Von Hippel-Lindau disease : the recognition and treatment of early angiomatosis retinae and the use of cryosurgery as an adjunct to therapy. *Trans Am Ophthalmol Soc*, 68 : 367-424.
- Wisnia K. et Toussaint D. (1976). Abnormal macular arteriovenous communication. *J Pediatr Ophthalmol*, 13 : 196-197.
- Witschel H. et Font R.L. (1976). Hemangioma of the choroid. A clinicopathologic study of 71 cases and a review of the literature. *Surv Ophthalmol*, 20 : 415-431.
- Wolter J.R. (1975). Arteriovenous fistulas involving the eye region. *J Pediatr Ophthalmol*, 12 : 22-39.
- Wybum-Mason R. (1943). Arteriovenous aneurysm of mid-brain and retina, facial naevi and mental changes. *Brain*, 66 : 163-203.
- Yamaguchi K., Yamaguchi K. et Tamai M. (1988). Cavernous hemangioma of the retina in a pediatric patient. *Ophthalmologica*, 197 : 127-129.
- Yanar A., Fankhauser F., Thölen H.M.E. (1995). Treatment of retinal angioma with Nd:YAG laser. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 36 : -S490.
- Young S.E., Walsh F.B. et Knox D.L. (1976). The tilted disk syndrome. *Am J Ophthalmol*, 82 : 16-23.
- Zatyka M., da Silva N.F., Clifford S.C. et al. (2002). Identification of cyclin D1 and other novel targets for the von Hippel-Lindau tumor suppressor gene by expression array analysis and investigation of cyclin D1 genotype as a modifier in von Hippel-Lindau disease. *Cancer Res*, 62 : 3803-3811.
- Zografos L., Gailloud C. et Bercher L. (1989). Le traitement des hémangiomes de la choroïde par radiothérapie. *J Fr Ophthalmol*, 12 : 797-807.
- Zografos L., Bercher L., Uffer S. (1991). La fovéa vascularisée. *Ophthalmologie*, 5 : 154-156.
- Zografos L. et Gonvers M. (1994). Ocular melanocytosis and cavernous haemangioma of the optic disc. *Br J Ophthalmol*, 78 : 73-74.
- Zografos L., Bercher L., Chamot L. et al. (1996). Cobalt-60 treatment of choroidal hemangiomas. *Am J Ophthalmol*, 121 : 190-199.
- Zografos L., Egger E., Bercher L. et al. (1998). Proton beam irradiation of choroidal hemangiomas. *Am J Ophthalmol*, 126 : 261-268.
- Zografos L. (2002a). Tumeurs vasculaires de la rétine. In : *Tumeurs intraoculaires. Rapport de la Société Française d'Ophtalmologie*. Masson, Paris : 621-645.
- Zografos L. (2002b). Phacomatoses. In : *Tumeurs intraoculaires. Rapport de la Société Française d'Ophtalmologie*. Masson, Paris : 677-696.
- Zografos L., Uffer S., Schalenbourg, A. T. (2002c). Tumeurs vasculaires de l'uvée. In : *Tumeurs intraoculaires. Rapport de la Société Française d'Ophtalmologie*. Masson, Paris : 315-334.

NEUVIÈME PARTIE

PERSPECTIVES

Page blanche

PERSPECTIVES THÉRAPEUTIQUES

NOUVELLES APPROCHES THÉRAPEUTIQUES

F. Behar-Cohen, M. Berdugo Polak

Les traitements anti-angiogéniques ciblant le VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor*) représentent une avancée considérable à plusieurs titres. Ils ont apporté la preuve clinique que les biothérapies trouvent un champ d'application de choix dans l'espace confiné que forme le globe oculaire, que l'injection intravitréenne est réalisable et, enfin, que de la recherche fondamentale et de la compréhension de voies de signalisation d'un processus pathologique peut émerger une stratégie thérapeutique ciblée. Grâce à ces résultats encourageants, l'industrie pharmaceutique déploie des moyens considérables pour apporter de nouvelles solutions thérapeutiques et développer de nouvelles molécules. Certaines d'entre elles sont rapportées ici ; elles sont à des phases variables de développement. Dans un avenir proche, le rétinologue disposera sans doute d'un choix thérapeutique élargi. À plus long terme, il est clair que l'avenir s'ouvre sur une meilleure compréhension des phases précoces des maladies rétinienne et vers des thérapies préventives qui seront administrées à des populations jugées à risque, avant même que ne surviennent les premiers signes cliniques. Se posera alors le choix de la méthode d'administration qui devra être adaptée à des traitements au très long cours sur des yeux encore sains. Anticiper ces problèmes est un prérequis à de nouvelles perspectives thérapeutiques.

MOLÉCULES EN DÉVELOPPEMENT

Acétate d'anécortave

L'acétate d'anécortave (*Retaane*, Alcon, Fort Worth, Texas) est un stéroïde modifié angiostatique, qui prévient la formation des néovaisseaux en inhibant la synthèse des protéases de la matrice nécessaires à la migration des cellules endothéliales vasculaires, et en diminuant l'expression du VEGF-A (*Vascular Endothelial Growth Factor A*) et de l'IGF-1 (*Insulin-like Growth Factor 1*) (McNatt et al., 1999). L'acétate d'anécortave est un produit blanc, visqueux, extrêmement hydrophobe, qui s'administre en injections sous-ténoniennes, à raison d'une fois tous les six mois. Après anesthésie locale, on crée une petite incision dans la conjonctive et la capsule de Tenon dans laquelle on glisse une canule mousse le long de la courbure sclérale, et on injecte le produit en regard de la région maculaire. Ces injections, moins traumatisantes que les injections intravitréennes (Raghava et al., 2004), ainsi que la fréquence peu élevée des réinjections, constituent les avantages certains de ce traitement.

Études réalisées chez l'animal

L'acétate d'anécortave inhibe la néovascularisation dans plusieurs des modèles expérimentaux disponibles : la membrane chorio-allantoïdienne de poulet, la cornée de lapin, la rétinopathie induite par l'oxygène dans différentes espèces animales et la photocoagulation rétinienne surdosée selon le modèle décrit par Ryan (BenEzra et al., 1997 ; Clark, 1997 ; Clark et al., 1999 ; Penn et al., 2001). Chez le lapin, une inhibition de 60 % de la néovascularisation sous-rétinienne a été obtenue. Dans l'étude de D. BenEzra, un traitement topique de deux gouttes par jour d'acétate d'anécortave prévient complètement la néovascularisation dans un modèle par implant intracornéen d'Elvax chez le lapin (BenEzra et al., 1997). Le même traitement commençant deux jours après l'implantation intracornéenne parvient à faire régresser les néovaisseaux déjà formés. L'acétate d'anécortave n'induit pas d'élévation de la pression intraoculaire chez le lapin (BenEzra et al., 1997). L'injection sous-ténonienne s'est révélée, quant à elle, sans effet secondaire notable (BenEzra et al., 1997 ; Clark, 1997 ; Clark et al., 1999 ; McNatt et al., 1999 ; Penn et al., 2001). Ces travaux ont cependant montré que l'acétate d'anécortave possède également une forte activité anti-inflammatoire et pas seulement une activité anti-angiogénique spécifique, comme tous les glucocorticoïdes.

Études réalisées chez l'homme

Dans un groupe de patients relativement petit (cent vingt-huit) présentant des néovaisseaux maculaires visibles prédominants, le traitement par 15 mg d'acétate d'anécortave par voie juxta-sclérale a permis de diminuer significativement les baisses d'acuité visuelle à douze mois par rapport à un groupe témoin traité par placebo. Pour confirmer ces résultats, un nouveau protocole similaire est en cours, comparant un groupe traité par quatre injections (une injection tous les six mois pendant vingt-quatre mois) de 15 mg d'acétate d'anécortave, avec un groupe traité par placebo.

L'étude C-01-99 est une étude prospective randomisée dont le but était de comparer l'efficacité du traitement par *Retaane* par rapport à la photothérapie dynamique (PDT) par vertéporfine (*Visudyne*). À un an, les résultats se sont avérés moins bons dans le groupe traité par *Retaane*. À deux ans, l'efficacité est équivalente dans les deux groupes. Le reflux de produit observé au point d'injection sous-ténonienne — et donc la dose moindre reçue par certains patients — pourrait en avoir faussé les résultats. Au cours de l'étude, le laboratoire a donc mis au point un système d'injection qui évite le reflux et a modifié la technique préconisée. Il a toutefois décidé de retirer momentanément le produit de la demande d'AMM (autorisation de mise sur le marché). Cette étude avait par ailleurs montré une bonne tolérance du médicament.

VEGF-trap

Le VEGF-trap (Regeneron, Tarrytown, New York) est un récepteur soluble du VEGF formé par la fusion de deux domaines appartenant aux récepteurs R1 et R2 du VEGF avec un fragment Fc des IgG1 humaines. L'efficacité et la toxicité des injections intravitréennes du VEGF-trap sont en cours d'évaluation dans le cadre d'une étude de phase I/II chez des patients atteints de dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) néovasculaire. Cette molécule présente en théorie l'avantage de bloquer non seulement le VEGF mais aussi le PlGF (*Placental Growth Factor*), fortement impliqué dans les phénomènes exsudatifs. Il serait plus efficace que les anti-angiogéniques actuellement disponibles.

Inhibiteurs d'activité tyrosine kinase

Des inhibiteurs de tyrosine kinases, tels que le vatalanib (PTK787, Novartis, East Hanover, New Jersey) qui s'administre par voie orale, et l'AG-013958 (Pfizer, San Diego, Californie) qui s'administre par voie sous-ténonienne, inhibent toutes les formes du VEGF-A en ciblant l'activation de tous ses récepteurs (Ferrara et Kerbel, 2005 ; Maier et al., 2005). Ils sont en cours d'évaluation dans des essais de phase I chez des patients atteints de DMLA néovasculaire.

Interférence ARN

Sont également en cours d'exploration des traitements par des siRNA (*small interfering RNA*) qui inhibent spécifiquement des ARN messagers (ARNm). Le bevasiranib sodium (Acuity Pharmaceuticals, Philadelphie, Pennsylvanie) dégrade l'ARNm qui code le VEGF-A ; Sirna-027 (Sirna Therapeutics, Boulder, Colorado) cible l'ARNm codant le récepteur R1 du VEGF. Ces deux agents sont en étude de phase II chez des patients atteints de DMLA exsudative.

Lactate de squalamine

Le lactate de squalamine (Evizon, Genaera Corporation, Plymouth Meeting, Pennsylvanie) est un aminostérol anti-angiogénique qui s'administre par voie intraveineuse et inhibe plusieurs facteurs pro-angiogéniques dont le VEGF-A. Le lactate de squalamine fait actuellement l'objet de deux études de phase II et III chez des patients atteints de DMLA néovasculaire.

La combinaison d'un de ces agents anti-angiogéniques avec un traitement ayant un mécanisme d'action différent pourrait améliorer l'efficacité et diminuer la fréquence et les doses nécessaires.

ANTI-ANGIOGÉNIQUES EXPÉRIMENTAUX

La thrombospondine (TSP), une glycoprotéine à plusieurs fonctions sécrétée par la plupart des cellules épithéliales dans la matrice extracellulaire, inhibe l'angiogenèse associée à la croissance tumorale et au processus métastatique (Armstrong et Bornstein, 2003 ; Ferrara et Kerbel, 2005). La diminution de son expression dans la membrane de Bruch et dans les vaisseaux choroïdiens pourrait être un des facteurs favorisant le développement d'une néovascularisation choroïdienne (Uno et al., 2006). TSP-1 inhibe l'angiogenèse en inhibant la migration et la prolifération des cellules endothéliales et en induisant l'apoptose (Uno et al., 2006) ; elle active le TGF β (*Transforming Growth Factor β*) dans les cellules mésenchymateuses de rat (Zhou et al., 2006). Les souris invalidées pour le gène codant TSP-1 ou TSP-2 présentent une vascularisation tissulaire plus développée et sont plus susceptibles de développer des tumeurs cancé-

reuses (Ren et al., 2006). La surexpression de TSP-1 ou de TSP-2 dans des cancers diminue la vascularisation et la croissance tumorale. Des peptides dérivés de la thrombospondine sont actuellement en développement pour leurs propriétés angiostatiques et dans le but d'améliorer la faible biodisponibilité et la dégradation rapide de la protéine entière (Vailhe et Feige, 2003).

Les traitements par statines et par aspirine ont été associés à une diminution de l'incidence des néovaisseaux choroïdiens chez les patients atteints de DMLA (Wilson et al., 2004) ; cependant, les études sont encore insuffisantes pour concrétiser leur utilisation en thérapeutique. Plusieurs fragments extraits de molécules de hauts poids moléculaires ont été identifiés comme des inhibiteurs endogènes de l'angiogenèse : l'endostatine, la tumstatine et la vasostatine (Campochiaro et Hackett, 2003). Le plus récemment décrit est la vasohibine, qui semble dériver de l'endothélium et agir au sein d'un système de régulation par rétrocontrôle négatif. Le mode d'action précis de ces protéines reste à élucider, bien que certaines hypothèses aient été avancées, incluant, en ce qui concerne l'endostatine et la tumstatine, leur liaison à des intégrines spécifiques (Ferrara et Kerbel, 2005). La somatostatine est un inhibiteur endogène de l'hormone de croissance (GH) dont des analogues sont des candidats pour le traitement de la rétinopathie diabétique proliférante. Les mécanismes moléculaires par lesquels la somatostatine exerce son action anti-angiogénique sont soit directs, par effet antiprolifératif et apoptotique sur les cellules endothéliales, via sa liaison à des récepteurs spécifiques, soit indirects, par antagonisme de l'axe de l'hormone de croissance. Une régression des néovaisseaux oculaires peut être obtenue par le phosphate de combrestatine A4, par le PEDF (*Pigment Epithelium-derived Factor*), par l'angiopoïétine 2, l'endostatine et l'angiostatine (Campochiaro et Hackett, 2003). L'atorvastatine est pro-angiogénique à la concentration de 10 nM et anti-angiogénique entre 1 et 10 mM. Ces « fortes » concentrations inhibent la prolifération des HUVEC (*Human Umbilical Vein Endothelial Cells*, cellules endothéliales isolées de veines de cordons ombilicaux) induite par le VEGF. Elle diminue la production d'IL-8 (interleukine 8, une chémokine pro-inflammatoire et pro-angiogénique), inhibe la synthèse d'uPA (*urokinase Plasminogen Activator*), un puissant médiateur de l'inflammation. L'atorvastatine diminue l'expression du PAI (*Plasminogen Activator Inhibitor*) et de la thrombospondine 1 (TSP-1), inhibiteurs de l'angiogenèse. Enfin, elle induit l'expression de l'angiopoïétine 2 et augmente légèrement l'expression de la NOS-1 (synthase de l'oxyde nitrique endothéliale) (Dulak et al., 2005). L'atorvastatine inhibe la migration des cellules artérielles coronaires induite par l'IL-18, migration dépendante du facteur nucléaire NF- κ B et de AP-1/MMP-9 (*Activator Protein-1/Matrix Metalloproteinase-9*) (Chandrasekar et al., 2006). Cependant, l'efficacité anti-angiogénique des traitements par statines n'a pas encore été évaluée chez les patients normocholestérolémiques.

Le fénofibrate est un agoniste du PPAR- α (*Peroxisome Proliferator-activated Receptor alpha*). Une étude récente sur neuf mille sept cent quatre-vingt-quinze patients entre cinquante et soixante-quinze ans atteints de diabète de type 2 (*FIELD study*) a rapporté que le nombre de procédures au laser et le risque de progression d'une rétinopathie de plus de grades étaient significativement réduits chez les patients traités par fénofibrate (200 mg) pendant une durée de cinq ans. Cet effet bénéfique est indépendant de l'effet hypolipémiant. Les fibrates ont une action directe sur les cellules endothéliales et ont un effet indirect par diminution du TNF α (*Tumor Necrosis Factor α*), de l'IL-6 et de l'IL-1 β . Les effets anti-inflammatoires indirects et leurs effets vasoprotecteurs peuvent expliquer un bénéfice clinique pour les patients diabétiques (Keetch et al., 2007).

Le carboxyamidotriazole (CAI) et le 2-méthylœstradiol (2ME2) inhibent les néovascularisations rétinienues et peuvent diffuser à

travers la sclère (Cruysberg *et al.*, 2005). Howard-Sparks propose de coupler le tri-hydroxy-stéroïde (THS) et le 5-fluoro-uracile (5-FU), et obtient ainsi un effet anti-angiogénique supérieur à celui des deux composés primaires (Howard-Sparks *et al.*, 2005).

Dans un modèle murin de rétinopathie diabétique provoquée par la streptozotocine, les taux de PGE2 et de VEGF sont augmentés pendant soixante jours dans la rétine. Ces augmentations sont inhibées par un traitement par le celecoxib (anti-COX2, Celebrex) (Amrite *et al.*, 2006). La néovascularisation oculaire (cornéenne et choroïdienne) a été inhibée, dans des modèles animaux, par vectorisation d'un gène codant le récepteur R1 soluble du VEGF, au moyen d'un adénovirus recombinant (Lai *et al.*, 2002).

D'autres molécules de petites tailles sont développées dans la perspective de pouvoir être administrées par voie topique :

- le 801 *kinase inhibitor* (TargeGen), qui bloque les récepteurs du VEGF, du PDGF et des kinases de la famille de Src, inhibant ainsi les phénomènes exsudatifs, l'angiogenèse et l'inflammation ;

- l'ATG2 (mecamylamine) (CoMentis), qui est un puissant antagoniste des récepteurs nicotiques de l'acétylcholine (nAChR), et qui a entraîné, dans des modèles animaux, une réduction de l'angiogenèse par inhibition de la synthèse et de la libération du VEGF ; chez la souris, elle pénètre dans la rétine et la choroïde, probablement par voie trans-conjonctivo-sclérale (Saeed *et al.*, 2005) ;

- l'OC-10X (Ocucure), un inhibiteur sélectif de la tubuline qui, de par sa liposolubilité, traverse la cornée humaine et semble atteindre la rétine-choroïde à des concentrations thérapeutiques.

- l'OT-551 (Tempol, Othera), un antioxydant catalytique avec une action anti-angiogénique et anti-inflammatoire, qui semble pénétrer par voie trans-cornéenne et trans-sclérale jusqu'à la rétine et qui fait actuellement l'objet d'une étude de phase II dans le traitement de l'atrophie géographique, de la DMLA néovasculaire et de la cataracte (Tanito *et al.*, 2007).

- le pazopanib (GlaxoSmithKline), un inhibiteur de tyrosine kinases bloquant les trois récepteurs du VEGF, les récepteurs alpha et bêta du PDGF (*Platelet-derived Growth Factor*) et c-kit. Le pazopanib est doté d'une puissante action anti-angiogénique et antitumorale dans plusieurs modèles animaux d'oncogénèse. Il a fait l'objet en oncologie d'une étude de phase I chez trente-huit personnes saines (Podar *et al.*, 2006).

MÉTHODES ET VOIES D'ADMINISTRATION POUR CIBLER LES VAISSEaux RÉTINIENS OU CHOROÏDIENS

Des injections péri- et intraoculaires sont utilisées et les premiers dispositifs à libération prolongée ont été évalués.

Voies d'administration

Les injections péri-oculaires n'évitent pas le passage systémique, seule une faible proportion du produit actif pénétrant directement dans l'œil (Bodker *et al.*, 1993 ; Weijtens *et al.*, 1997). Du fait de l'absence de consensus, ces injections sont réalisées parfois avec des formulations non adaptées à l'ophtalmologie. Elles exposent à des complications locales et générales et ne constituent qu'une méthode d'appoint.

L'injection intravitréenne est de plus en plus utilisée. Un produit injecté dans le vitré est éliminé soit par diffusion antérieure vers l'humeur aqueuse, soit par diffusion trans-rétinienne vers la choroïde (Maurice et Mishima, 1984 ; Blair *et al.*, 1986). Des formulations peu solubles peuvent avoir un effet plus prolongé. Ces injections doivent cependant être renouvelées pour maintenir un effet thérapeutique, cumulant ainsi leurs risques.

Actuellement, les molécules anti-angiogéniques sont administrées essentiellement par voie intravitréenne. L'injection intravitréenne est devenue pratique courante bien que de nombreuses incertitudes persistent quant au devenir d'une molécule injectée dans le vitré et aux facteurs possibles de variations de la biodistribution. L'orientation de l'aiguille, la distance d'injection par rapport à la rétine, les caractéristiques physico-chimiques et structurales du vitré sont autant de facteurs qui peuvent influencer la concentration rétinienne et/ou choroïdienne finale. Enfin, nos dogmes sur les possibilités de pénétration des molécules de haut poids moléculaires (plus de 40 kDa) au travers de la couche limitante interne ont été remis en question par l'effet pharmacodynamique observé sur des néovaisseaux choroïdiens de protéines anti-VEGF de haut poids moléculaire (150 kDa) injectées dans le vitré.

Si une même molécule peut agir sur des néovaisseaux développés à partir de la vascularisation rétinienne ou choroïdienne, un ciblage *in situ* permettrait de réduire les effets collatéraux indésirables. Théoriquement, le ciblage des vaisseaux choroïdiens serait optimal par voie transsclérale, tandis que le ciblage des vaisseaux rétiniens pourrait se faire de façon optimale par la voie vitréenne.

Les effets à long terme d'un blocage du VEGF intrarétinien secondaire à des injections répétées de molécules bloquant toutes les isoformes du VEGF, ne sont pas connus. Le VEGF étant produit par les cellules de l'épithélium pigmentaire et des cellules infiltrantes de la rétine externe, une administration par voie trans-sclérale permettrait de limiter ces risques.

Fondés sur ce principe, des systèmes sans aiguille, comme l'iontophorèse transsclérale, sont intéressants. Alors qu'il semblait impossible d'imaginer que des molécules instillées pourraient servir à traiter des pathologies rétiniennes, il apparaît aujourd'hui clairement qu'un passage transscléral de peptides et de protéines de petites tailles est possible, et que des concentrations thérapeutiques pourraient être obtenues par l'instillation de formulations optimisées.

Enfin, des dispositifs relarguant intravitréens solides, biodégradables ou non, ont été développés pour éviter la répétition des injections. Seul l'implant non biodégradable qui libère des glucocorticoïdes est actuellement commercialisé (fig. 28-1).

Système à libération contrôlée

Dispositifs non biodégradables solides : copolymère d'alcool polyvinylique/acétate de vinyle-éthylène

L'alcool polyvinylique (PVA) est le polymère perméable structurel de l'implant, régulant le niveau de libération des substances. L'acétate de vinyle-éthylène (EVA) et la silicone sont perméables à certaines substances lipophiles mais relativement imperméables aux substances hydrophiles et, par conséquent, ils autorisent assez peu la libération de ce dernier type de médicaments. L'EVA est principalement utilisé comme système réservoir. Le mécanisme d'action de ces polymères repose sur la diffusion d'un fluide (l'eau) au travers du dispositif, dissolvant le médicament granulaire contenu, et créant une solution saturée, diffusant hors du dispositif dans le milieu environnant. Tant que la solution interne au dispositif est saturée, le taux de relargage médicamenteux est constant. Les polymères non biodégradables n'ont pas d'effet « *burst* » initial (libération ponctuelle importante). Des libérations durables très longues (d'environ deux ans) ont pu être obtenues avec ce type d'implants, avec des concentrations vitréennes supérieures aux concentrations dans l'humeur aqueuse, et des concentrations très basses dans le sérum (Araie et Maurice, 1991). Le principal inconvénient de ce type de dispositifs est qu'ils doivent être implantés chirurgicalement et ôtés de même, une fois vides. Les implants solides non biodégradables

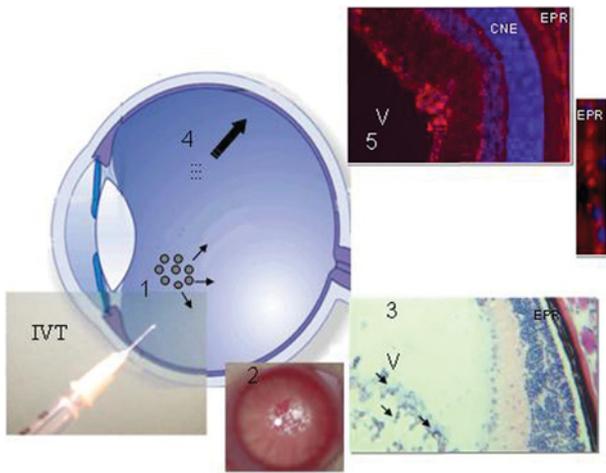


Fig. 28-1 – Systèmes particuliers injectés dans la cavité vitrénne par injection intra-vitrénne (IVT). Les microsphères ou microparticules ($\geq 1 \mu\text{m}$) (1) stagnent dans la cavité vitrénne et peuvent servir de réservoir pour des principes actifs libérés dans la cavité vitrénne au fu et à mesure de leur dégradation. Après l’injection, les microsphères sont visibles (2) jusqu’à leur dispersion et peuvent occasionner une gêne visuelle pendant quelques jours. L’examen histologique confirme que les microsphères sont présentes dans le vitré d’un œil de rat (3) et peuvent adhérer à la surface de la rétine. Les nanoparticules inférieures à 500 nm, quand elles sont injectées en IVT, produisent peu de gêne visuelle et ne sont pas visibles dans le vitré, si elles ne sont pas agrégées. Les nanoparticules ou nanosphères peuvent suivre un transport transrétinien (5) et pénétrer dans la rétine, jusqu’à l’épithélium pigmentaire de la rétine (EPR) dans lequel elles sont internalisées. Ces systèmes peuvent servir à la vectorisation intracellulaire et au ciblage de certaines cellules de la rétine, en particulier pour la thérapie génique. V : vitré, CNE : couche nucléaire externe, EPR : épithélium pigmentaire rétinien.

ont été associés à des complications telles que : des hémorragies intravitréennes, des décollements de rétine, des endophtalmies, la formation de membranes épitréiniennes ou la migration de l’implant (Lim *et al.*, 1999 ; Driot *et al.*, 2004).

Les matrices de PVA chargées de divers dosages d’acétonide de triamcinolone ont été implantées dans des yeux de rats après protocole d’induction de néovaisseaux. Ces implants ont empêché la maladie fibrovasculaire pendant au moins trente-cinq jours.

La miniaturisation de ces implants a permis de limiter la fréquence des complications et leur commercialisation (*Vitrasert*, *Retisert*). Actuellement, ce type d’implants est utilisé pour la libération contrôlée et prolongée de fluocinolone acétonide, et indiqué dans les cas d’uvéïtes sévères. Il pourrait trouver une indication dans le traitement des œdèmes maculaires d’origines diverses.

D’autres dispositifs non biodégradables ont été développés, en particulier ceux encapsulant des cellules transformées qui produisent des protéines thérapeutiques. Ces dispositifs sont actuellement développés pour produire des facteurs neurotrophiques, mais pourraient être utilisés pour la production de récepteurs solubles ou d’anticorps neutralisant des facteurs angiogéniques.

Polymères pour implants biodégradables solides : acides polylactique (PLA), polyglycolique (PGA), et poly(lactique-co-glycolique) (PLGA)

Ce sont les polymères les plus étudiés. Une fois implantés, ils subissent une érosion massive occasionnant un « burst » de libération des substances qu’ils contiennent. La libération d’un principe

actif suit habituellement trois phases : un « burst » initial, une phase de diffusion — dépendante de la vitesse de dégradation du polymère, de la surface du dispositif, de la solubilité aqueuse de la substance — et une phase de « burst » final. Ce dernier phénomène est généralement incontrôlable, difficilement prédictible et, de fait, franchement indésirable. Les caractéristiques de la substance à libérer et la durée de libération désirée orientent donc le choix du polymère. Il est possible d’imprimer différentes formes à ces dispositifs : en bâtonnet, en clou, granulaire, discoïde ou en plaque. Ces polymères peuvent également servir à former des systèmes dispersés (sphères ou capsules nano- ou micrométriques).

Un implant intrascléral de PLA a été conçu pour libérer de la bétaméthasone (Okabe *et al.*, 2003). Cet implant semble bien toléré chez le lapin et induit une concentration plus élevée en bétaméthasone dans la rétine-choroïde que dans le vitré, comme c’est le cas pour les systèmes d’administration péri-oculaires. Ainsi, pour cibler des néovaisseaux choroïdiens, ce type de système semble bien adapté. Le principal problème est le site de libération du principe actif, qui reste limité autour de la zone d’implantation, les concentrations en principes actifs étant beaucoup plus faibles à distance. Ainsi, une implantation au pôle postérieur devrait être envisagée, ce qui diminue l’intérêt de ce type de dispositifs.

Polymères visqueux et injectables : les poly(ortho-ester)

Les poly(ortho-ester) (POE) sont des polymères hydrophobes, dégradés par érosion de surface restreinte à l’interface polymère-eau, selon une cinétique d’ordre zéro lorsqu’ils sont dans un environnement biologique. Depuis les années soixante-dix, quatre familles de POE ont été synthétisées. Les familles I et II n’ont pas eu d’applications ophtalmologiques *in vivo*. Les familles III et IV ont des propriétés intéressantes pour les applications ophtalmologiques potentielles.

À température ambiante, la troisième génération de POE se présente comme un gel. Cet état polymérique permet l’incorporation de principes actifs par simple mixage sans solvant. De plus, ce POE visqueux peut être aisément injecté dans l’œil à l’aide d’une aiguille adaptée. Le poids moléculaire influence le profil cinétique de libération, de quelques jours à plusieurs mois (Merkli *et al.*, 1996). La biocompatibilité du POE III envers les tissus oculaires a fait l’objet de nombreuses études (Bernatchez *et al.*, 1994 ; Merkli *et al.*, 1996 ; Zignani *et al.*, 1998 ; Einmahl *et al.*, 2000, 2002). Injecté dans la cavité vitrénne, le POE forme une bulle translucide mobile dont la tolérance est excellente (Einmahl *et al.*, 2000). L’injection suprachoroïdienne a montré une bonne tolérance avec une persistance sur plusieurs semaines (Einmahl *et al.*, 2002).

Depuis peu, une nouvelle génération de POE (POE IV), contenant un acide latent incorporé dans la chaîne principale polymérique pour contrôler l’érosion, a été synthétisée. Les avantages du POE de quatrième génération sont sa synthèse facile et la possibilité de le produire en grandes quantités et de l’irradier (rayons gamma) afin de le stériliser. En variant la nature des diols, la consistance du POE varie de l’état solide à l’état visqueux semi-solide, et la variation des proportions de diols modifie le profil de libération et sa dégradation. La biocompatibilité du POE IV a été étudiée après injections sous-conjonctivale, intracaméculaire, intravitrénne et suprachoroïdienne chez le lapin (Einmahl *et al.*, 2002). La durée de vie intravitrénne du POE était de trois mois, tandis qu’il persistait six mois avec une très lente dégradation dans les espaces sous-conjonctival et suprachoroïdien, avec une bonne biocompatibilité. La libération médicamenteuse a été observée jusqu’à cinq semaines après injection sous-conjonctivale. Un des principaux avantages de ce polymère est la possibilité d’incorporer des protéines thérapeutiques.

Systèmes dispersés pour cibler les tissus du segment postérieur

Les systèmes dispersés comprennent les nano- ou microsphères et les nano- ou microcapsules, le principe actif pouvant être dispersé ou encapsulé dans le matériel macromoléculaire composant la particule. Les nanoparticules sont de taille inférieure à 1 µm. Les intérêts des systèmes dispersés sont :

- qu'ils peuvent être injectés par des aiguilles usuelles (26 ou 30 G) ;
- qu'en fonction de leur taille, ils peuvent servir de réservoir de principe actif dans la cavité vitréenne ou permettre sa vectorisation intracellulaire ;
- qu'ils entraînent peu de gêne visuelle et sont modulables en fonction de la durée souhaitée de libération ;
- qu'ils permettent l'encapsulation de protéines thérapeutiques ou d'acides nucléiques à des fins de thérapie génique.

Les microparticules agissent comme un réservoir après injection intravitréenne et diffusent peu dans le gel vitréen. Les microsphères de PLA restent dans le vitré plus d'un mois et demi dans l'œil normal de lapin, et deux semaines après vitrectomie (Moritera *et al.*, 1992 ; Ogura et Kimura, 1995 ; Bourges *et al.*, 2006). Les nanoparticules, en revanche, diffusent rapidement et sont internalisées dans les tissus oculaires et les cellules des segments antérieur et postérieur (Ogura et Kimura, 1995 ; Bourges *et al.*, 2006), permettant une vectorisation d'acides nucléiques dans les cellules de l'épithélium pigmentaire de la rétine (Sakurai *et al.*, 2001 ; Bourges *et al.*, 2003 ; Bejjani *et al.*, 2005 ; Bloquel *et al.*, 2006).

Les liposomes sont des vésicules lipidiques dont le diamètre varie entre 50 nm et quelques microns. Ils sont biocompatibles, biodégradables, et sont composés de lipides similaires à ceux des membranes biologiques. Leur membrane est stable et supporte d'importantes contraintes de déformation sans rompre. Les composés hydrophiles, lipophiles ou amphiphiles peuvent y être encapsulés. Leur synthèse utilise des techniques stériles et ils peuvent être produits de manière industrielle (Ebrahim *et al.*, 2005).

En fonction de leur composition, les systèmes dispersés injectés dans le vitré induisent des réactions variables. Une réaction localisée de type gliale et inflammatoire a été observée avec des particules de PLA ou de PLGA. Fonctionnellement, cependant, les injections intravitréennes de nanoparticules n'affectent pas les réponses rétinienne à l'électrorétinogramme.

Les liposomes ont été largement étudiés pour la libération intravitréenne (Moritera *et al.*, 1991). De manière intéressante, après injection intravitréenne, les médicaments encapsulés dans des liposomes (antibiotiques, antiviraux, antifongiques, antimétabolites...) sont moins toxiques que leur forme libre (Barza *et al.*, 1987 ; Bochot *et al.*, 2002). Cette diminution de toxicité peut être expliquée par la quantité limitée de principe actif sous une forme libre directement en contact étroit avec les tissus. Cet effet bénéfique résulte de la libération prolongée de la molécule hors des liposomes. En outre, les liposomes augmentent de manière significative la demi-vie des substances dans le vitré, montrant leur stabilité dans ce milieu (Bochot *et al.*, 2002).

Ogura *et al.* ont été les premiers à injecter des microsphères de PLA chargées de rhodamine dans l'espace sous-rétinien, par voie transvitréenne, chez le lapin. Ils ont observé une captation par l'épithélium pigmentaire persistant jusqu'à quatre semaines, sans dommage de la structure architecturale neurorétinienne (Ogura et Kimura, 1995). Cleland *et al.* ont développé un modèle murin de néovascularisation sous-rétinienne par injection sous-rétinienne de microsphères de PLGA libérant un facteur de croissance recombinant endothélial vasculaire humain (Cleland *et al.*, 2001).

Afin d'éviter l'injection répétée intravitréenne de l'oligoaptamère EYE001 (Macugen), un système de microsphères de PLGA a été conçu pour une libération trans-sclérale. EYE001 peut être efficacement encapsulé et libéré intact avec une cinétique de 2 mg par jour pendant vingt et un jours à partir des microsphères. Au contact de la sclère hydratée, l'aptamère contenu dans les microsphères semble pouvoir diffuser de manière trans-sclérale (Carrasquillo *et al.*, 2003).

Aucune application pratique de ces systèmes n'est pour le moment disponible sur le marché.

CONCLUSION

De nombreuses molécules existent et sont efficaces pour lutter contre les néovascularisations ou pour réduire les phénomènes exsudatifs, un résumé non exhaustif en a été fait ci-dessus. Pourquoi ces traitements ne sont-ils pas disponibles alors que les essais précliniques sont satisfaisants ? Plusieurs réponses peuvent être apportées :

- Certains de ces composés ne seront jamais des médicaments car ils ne répondent pas aux critères de stabilité nécessaires pour en faire une formulation.
- Certains autres sont efficaces à des concentrations incompatibles avec les exigences de la pharmacocinétique oculaire.
- D'autres ont une demi-vie trop courte pour pouvoir être administrés par voie péri- ou intraoculaire.
- D'autres encore montrent un seuil d'efficacité trop proche de leur seuil toxique et sont donc dangereux.

Quand tous les critères sont remplis, se pose le problème de la voie d'administration, qui demeure l'un des obstacles majeurs au développement de médicaments à usage ophtalmologique. C'est parce que des nouvelles molécules ont émergé de la recherche fondamentale que s'est développée la recherche dans le domaine du *drug delivery*. Mais des données de pharmacocinétique fondamentale sont indispensables pour observer des avancées marquantes dans ce domaine.

Enfin, s'ouvre à présent une aire nouvelle pour la compréhension des mécanismes physiopathogéniques qui précèdent les anomalies vasculaires. Intervenir en amont pour prévenir les dégénérescences microvasculaires et/ou les phénomènes prolifératifs est la voie d'avenir. Dans ce contexte, trouver des méthodes d'administration efficaces, simples et sûres, pour traiter des patients sur de longues périodes est un enjeu majeur.

MODULATION DE L'APOPTOSE À L'AIDE DE PEPTIDES INTRACELLULAIRES

N. Allaman-Pillet, R. Roduit, N. Produit-Zengaffinen, D. F. Schorderet

La cellule doit continuellement s'adapter aux modulations chimiques et physiques de son environnement. Ainsi, des signaux extracellulaires tels que des variations d'osmolarité, de pH, ainsi que la présence de stress mécaniques, de cytokines, de facteurs de croissance ou encore une exposition à la lumière ultraviolette ou à des radiations influencent la prolifération, la migration, la différenciation et l'apoptose de ces cellules. La transduction du signal est constituée d'une cascade d'événements biochimiques qui permet à la cellule de convertir un signal extracellulaire en une réponse adéquate. Pour ce faire, la cellule dispose d'une série de molécules de signalisation intracellulaire qui sont des enzymes, telles que les kinases, ou/et des composés non enzymatiques tels que des « adaptateurs » ou des protéines « *scaffolds* ».

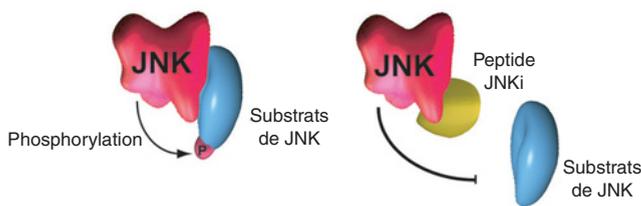


Fig. 28-2 – *c-Jun N-terminale kinase (JNK)*. **a.** Activation et phosphorylation des substrats de JNK suite à la liaison de la kinase au domaine D du substrat. **b.** Compétition entre le peptide JNKi, qui comporte une séquence homologue au domaine D, et le substrat de JNK. Le peptide JNKi inhibe ainsi la phosphorylation des substrats de JNK et la voie de signalisation de la kinase.

L'apoptose est un processus de mort cellulaire programmée, essentiel au développement normal de tout être vivant. Toutefois, une activation massive ou anormale de ce processus peut conduire au dysfonctionnement d'un organe. Les mécanismes apoptotiques qui accompagnent l'ischémie rétinienne ont été décrits au chapitre 7. Les différentes voies de signalisation activées par l'ischémie deviennent, dès lors, des cibles thérapeutiques potentielles. Jusqu'à récemment, la propagation du signal pro-apoptotique pouvait être arrêtée exclusivement en bloquant l'activité enzymatique des constituants d'une voie de signalisation. Depuis peu, le développement de transporteurs peptidiques pouvant délivrer des molécules à l'intérieur de la cellule, rend désormais possible l'interruption de la propagation du signal en bloquant directement l'interaction entre deux protéines jouant un rôle clé dans une voie de signalisation, sans interférer avec les activités enzymatiques. En effet, dans la signalisation cellulaire, les interactions entre les différents partenaires se font via des domaines limités de dix à vingt acides aminés, de sorte qu'un peptide constitué du domaine d'interaction suffit à entraver l'interaction protéine-protéine par compétition (fig. 28-2).

PEPTIDES INTRACELLULAIRES ET « TRANSPORTEURS » DE PEPTIDES

Un peptide de quinze à vingt acides aminés n'entre pas spontanément dans la cellule, mais nécessite sa conjugaison avec un autre peptide, nommé « transporteur », capable de lui faire traverser la membrane. La plupart des peptides capables de pénétrer dans les cellules (*Cell Penetrating Peptides*, CPP) sont des peptides oligocationiques, tels que le TAT — dérivé du facteur de transcription TAT du VIH —, l'Antp — dérivé de la protéine à homéobox *Antennapedia* de la drosophile (aussi dénommé penetratin) — ou des peptides synthétiques tels que les oligoarginines (Rn) ou les oligolysines (Kn) (Jones et al., 2005). Le mécanisme d'internalisation des CPP n'est pas encore complètement élucidé et reste controversé. Des rapports récents démontrent clairement l'implication de l'endocytose (Richard et al., 2003 ; Vendeville et al., 2004 ; Wadia et al., 2004) dans l'internalisation du TAT et de la penetratin ; il reste toutefois peu clair si cette endocytose est dépendante des clathrines (Vendeville et al., 2004) ou si elle se fait par un mécanisme de macropinocytose (Wadia et al., 2004). Indépendamment du mécanisme d'internalisation, l'expression de glucosaminoglycans (Console et al., 2003) ou de récepteurs héparan sulfate (Richard et al., 2003) à la surface des cellules ajoute de charges négatives qui favorisent l'internalisation du peptide.

L'utilisation des peptides à des fins thérapeutiques a cependant certaines limitations :

- une grande variation dans leur efficacité d'entrée dans les cellules dépendant du type cellulaire et de l'état de différenciation de ce dernier ;

- une dégradation métabolique par les protéases. Il faut en effet que le peptide ait le temps d'atteindre sa cible et de jouer son rôle d'inhibiteur avant d'être dégradé. L'utilisation de la forme peptidique D-retro inverso (peptide composé d'acides aminés avec la forme énantiomère D plutôt que L), résistante aux protéases, semble être une solution adéquate à ce problème de stabilité (fig. 28-2) (Chorev et Goodman, 1995) ;

- une cytotoxicité. Si le peptide « transporteur » TAT est non toxique pour les cellules même à haute concentration (100 μM), le résultat de sa conjugaison avec une séquence effectrice peut être cytotoxique, et cela de façon dépendante de la séquence, de sa longueur et du type cellulaire (Cardozo et al., 2007). Des concentrations supérieures à 10 μM sont généralement considérées comme cytotoxiques. Les mécanismes responsables de la toxicité des peptides semblent impliquer la voie de signalisation JNK, ainsi que celle de p38. Par conséquent, afin d'éviter des effets secondaires indésirables et non spécifiques, les molécules effectrices couplées au TAT doivent avoir une longueur minimale avec une affinité maximale pour leur cible, de sorte que la concentration utilisée ne dépasse pas 1 μM .

PEPTIDES TESTÉS À CE JOUR

Chez la souris, l'injection intrapéritonéale de TAT- β -galactosidase — une molécule particulièrement grande — a permis de vérifier son internalisation dans la plupart des organes, même dans le cerveau (Barka et al., 2000) et dans la cornée (Guo et al., 2004). À ce jour, plusieurs peptides agissant sur différentes voies de signalisation pro-apoptotiques ont été utilisés aussi bien *in vitro* sur des cellules en culture qu'*in vivo* chez l'animal. Dans la majorité des cas, ces peptides sont couplés au transporteur TAT : en effet sa petite taille (dix acides aminés) et sa bonne efficacité à traverser la membrane de différents types cellulaires en font le transporteur le plus utilisé. TAT a été couplé à différentes séquences peptidiques telles que le peptide dérivé du domaine BH4 de Bcl-xL, le peptide *NEMO-Binding-Domain* (NBD) bloquant la signalisation de NF- κ B, les peptides TRAF, les peptides dérivés de la protéine de signalisation PSD95 (TAT-NR2B9c), les peptides dérivés du complexe cycline D-Cdk4/6 (Gius et al., 1999 ; Aarts et al., 2002 ; Willam et al., 2002 ; Sugioka et al., 2003), et le peptide dérivé de la séquence de liaison à JNK de la protéine scaffold JIP1/IB1 capable d'inhiber la voie de signalisation JNK (D-JNKi-1) (fig. 28-1) (Bonny et al., 2001 ; Barr et al., 2002 ; Borsello et al., 2003 ; Wang et al., 2003). Le peptide D-JNKi-1 a d'ailleurs été utilisé avec succès dans des modèles de rat et de souris avec une ischémie cérébrale (Borsello et al., 2003) : D-JNKi-1 protège de la mort neuronale plus de 90 % des cellules lorsqu'il est administré six heures après le dommage. Il est donc envisageable d'utiliser cette molécule dans d'autres modèles d'ischémie, telle que l'ischémie oculaire.

UTILISATION DES PEPTIDES DANS L'ŒIL

Au niveau de l'œil, l'utilisation de peptides couplés au TAT a été testée dans des modèles *ex vivo* et *in vivo* de rats ainsi que chez la souris (Barnett et al., 2006) ; dans ces deux études, une efficacité optimale est obtenue avec la forme D-retro inverso (D-TAT), qui est plus stable que la forme L (Chorev et Goodman, 1995). La figure 28-2 montre la persistance du signal pour le peptide D-TAT-FITC en comparaison avec la forme L (L-TAT-FITC) deux semaines après

une injection sous-rétinienne de 1 mM de peptide. Lors d'une injection intravitréenne, le peptide est préférentiellement internalisé par les cellules ganglionnaires (Barnett *et al.*, 2006), ce qui fait des peptides un outil thérapeutique très intéressant lors d'une ischémie rétinienne car ces cellules sont les premières à être altérées dans cette pathologie (cf. chapitre 7).

La trans-section du nerf optique provoque l'apoptose des cellules ganglionnaires de la rétine trois à huit jours après la lésion. Cette mort cellulaire est accompagnée de l'activation précoce de Bax, une protéine pro-apoptotique de la famille Bcl-2. L'utilisation par injection, chez le rat, d'un peptide qui inhibe l'activation de Bax, protège les cellules ganglionnaires de la mort cellulaire. Dans ce même modèle animal, le couplage de la protéine anti-apoptotique Bcl-XL à un « transporteur » TAT protège de la mort les cellules ganglionnaires (RGC) (Dietz *et al.*, 2002) ; la fusion du facteur de croissance GDNF (*Glial cell line-derived Neurotrophic Factor*) au TAT permet une entrée efficace du peptide dans ces mêmes cellules, les protégeant alors d'une mort cellulaire en diminuant l'activité caspase 3 (Kilic *et al.*, 2004).

DÉVELOPPEMENT DE NOUVEAUX PEPTIDES

Chez le rat, l'ischémie rétinienne induit l'activation des trois principales voies des MAPK : JNK, p38 et ERK. Cette activation est accompagnée d'une augmentation de la mort des cellules de la rétine. En inhibant spécifiquement les voies p38 et ERK par des inhibiteurs non peptidiques, les cellules sont partiellement protégées de la mort, alors qu'une inhibition de la voie JNK ne semble pas modifier l'apoptose observée (Roth *et al.*, 2003). Des inhibiteurs peptidiques de la MAPK p38 n'existent pas encore, mais il est envisageable d'en produire sur le même principe que l'inhibiteur de JNK (fig. 28-3). Au niveau des voies p38, JNK et ERK, les différents partenaires interagissent avec leurs substrats via une séquence de huit à seize acides aminés, aussi dénommée domaine D. Le domaine D est caractérisé par le motif ϕ -X- ϕ , où ϕ est un résidu hydrophobe (Leu, Val, Ile), ces deux résidus hydrophobes étant séparés par une région de deux à six résidus (X) contenant au moins deux résidus basiques (Lys, Arg). Les résidus hydrophobes et

basiques de ces domaines sont importants pour la reconnaissance et la liaison de la protéine partenaire, ainsi que pour la spécificité de cette liaison et la phosphorylation du substrat. En ajoutant ce domaine en excès dans la cellule, on engendre une compétition dans les interactions protéine-protéine et on bloque ainsi la signalisation cellulaire. Le *design* de nouveaux inhibiteurs peptidiques se fait soit par une modélisation informatique si la protéine cible est cristallisée, soit par une étude d'homologie de séquence avec les protéines connues.

CONCLUSION

La découverte des transporteurs peptidiques est une étape cruciale dans le développement de molécules ayant la capacité d'inhiber de manière spécifique un élément des diverses cascades de signalisation intracellulaire. En effet, les peptides inhibiteurs agissent en bloquant spécifiquement des constituants d'une voie de signalisation, comme décrit pour JNK, et inhibent ainsi toute la cascade de signalisation qui en découle. Ainsi, les transporteurs peptidiques ayant la capacité de délivrer des molécules à l'intérieur de la cellule, rendent désormais possible l'interruption de la propagation d'un signal, en bloquant directement l'interaction entre deux protéines jouant un rôle clé dans une voie de signalisation, sans interférer avec les autres activités enzymatiques.

L'utilisation d'une telle technologie dans les pathologies oculaires n'a pas encore été analysée, mais, de par son homologie avec le « stroke » cérébral, l'ischémie rétinienne devient également une cible thérapeutique potentiellement intéressante. En effet, il n'est pas exclu que l'utilisation de peptides inhibiteurs des voies de signalisation de l'apoptose ou celle de peptides anti-apoptotiques puissent réduire les lésions de la rétine résultant de l'ischémie oculaire. Il est, de plus, intéressant de noter que l'administration locale de peptides — par injection sous-rétinienne, voire par simples gouttes oculaires — confère un avantage indéniable à ces derniers pour leur utilisation thérapeutique.

BIBLIOGRAPHIE

- Aarts M., Liu Y., Liu L. *et al.* (2002). Treatment of ischemic brain damage by perturbing NMDA receptor- PSD-95 protein interactions. *Science*, 298 : 846-850.
- Amrite A.C., Ayalasmayajula S.P., Cheruvu N.P. *et al.* (2006). Single periocular injection of celecoxib-PLGA microparticles inhibits diabetes-induced elevations in retinal PGE2, VEGF, and vascular leakage. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 47 : 1149-1160.
- Araie M. et Maurice D.M. (1991). The loss of fluorescein, fluorescein glucuronide and fluorescein isothiocyanate dextran from the vitreous by the anterior and retinal pathways. *Exp Eye Res*, 52 : 27-39.
- Armstrong L.C. et Bornstein P. (2003). Thrombospondins 1 and 2 function as inhibitors of angiogenesis. *Matrix Biol*, 22 : 63-71.
- Barka T., Gresik E.W. et Van der Noen H. (2000). Transduction of TAT-HA-beta-galactosidase fusion protein into salivary gland-derived cells and organ cultures of the developing gland, and into rat submandibular gland in vivo. *J Histochem Cytochem*, 48 : 1453-1460.
- Barnett E.M., Elangovan B., Bullok K.E. *et al.* (2006). Selective cell uptake of modified Tat peptide-fluorophore conjugates in rat retina in ex vivo and in vivo models. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 47 : 2589-2595.
- Barr R.K., Kendrick T.S. et Bogoyevitch M.A. (2002). Identification of the critical features of a small peptide inhibitor of JNK activity. *J Biol Chem*, 277 : 10987-10997.
- Barza M., Stuart M. et Szoka F. Jr. (1987). Effect of size and lipid composition on the pharmacokinetics of intravitreal liposomes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 28 : 893-900.
- Bejjani R.A., BenEzra D., Cohen H. *et al.* (2005). Nanoparticles for gene delivery to retinal pigment epithelial cells. *Mol Vis*, 11 : 124-132.
- BenEzra D., Griffin B.W., Maftzir G. *et al.* (1997). Topical formulations of novel angiostatic steroids inhibit rabbit corneal neovascularization. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 38 : 1954-1962.
- Bernatchez S.F., Merkli A., Minh T.L. *et al.* (1994). Biocompatibility of a new semisolid bioerodible poly(ortho ester) intended for the ocular delivery of 5-fluorouracil. *J Biomed Mater Res*, 28 : 1037-1046.

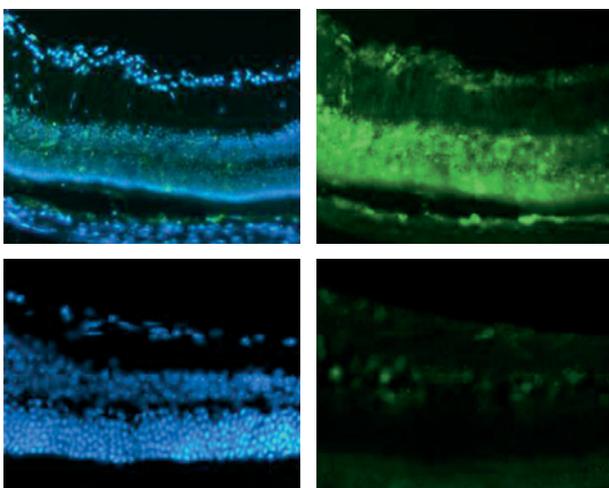


Fig. 28-3 – Cryo-sections d'un œil de souris après injection sous-rétinienne de D-TAT FITC ou L-TAT FITC. a et b. 1 mM D-TAT FITC. c et d. 1 mM L-TAT FITC. Temps d'incubation : deux semaines. a. et c. Coloration DAPI. b. et d. Fluorescence FITC. Grandissement : $\times 200$ (Schorderet *et al.*, Clin Experiment Ophthalmol, 2005. Avec autorisation de l'éditeur).

- Blair N.P., Evans M.A., Lesar T.S. *et al.* (1986). Fluorescein and fluorescein glucuronide pharmacokinetics after intravenous injection. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 27 : 1107-1114.
- Bloquel C., Bourges J.L., Touchard E. *et al.* (2006). Non-viral ocular gene therapy : potential ocular therapeutic avenues. *Adv Drug Deliv Rev*, 58 : 1224-1242.
- Bochet A., Fattal E., Boutet V. *et al.* (2002). Intravitreal delivery of oligonucleotides by sterically stabilized liposomes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 43 : 253-259.
- Bodker F.S., Ticho B.H., Feist R.M. *et al.* (1993). Intraocular dexamethasone penetration via subconjunctival or retrobulbar injections in rabbits. *Ophthalmic Surg*, 24 : 453-457.
- Bonny C., Oberson A., Negri S. *et al.* (2001). Cell-permeable peptide inhibitors of JNK : novel blockers of beta-cell death. *Diabetes*, 50 : 77-82.
- Borsello T., Clarke P.G., Hirt L. *et al.* (2003). A peptide inhibitor of c-Jun N-terminal kinase protects against excitotoxicity and cerebral ischemia. *Nat Med*, 9 : 1180-1186.
- Bourges J.-L., Gautier S.-E., Delie F. *et al.* (2003). Ocular drug delivery targeting the retina and retinal pigment epithelium using polylactide nanoparticles. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 44 : 3562-3569.
- Bourges J.-L., Bloquel C., Thomas A. *et al.* (2006). Intraocular implants for extended drug delivery : therapeutic applications. *Adv Drug Deliv Rev*, 58 : 1182-1202.
- Camposchiaro P.A. et Hackett S.F. (2003). Ocular neovascularization : a valuable model system. *Oncogene*, 22 : 6537-6548.
- Cardozo A.K., Buchillier V., Mathieu M. *et al.* (2007). Cell-permeable peptides induce dose- and length-dependent cytotoxic effects. *Biochim Biophys Acta*, 1768 : 2222-2234.
- Carrasquillo K.G., Ricker J.A., Rigas I.K. *et al.* (2003). Controlled delivery of the anti-VEGF aptamer EYE001 with poly(lactic-co-glycolic)acid microspheres. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 44 : 290-299.
- Chandrasekar B., Mummidi S., Mahimainathan L. *et al.* (2006). Interleukin-18-induced human coronary artery smooth muscle cell migration is dependent on NF-kappaB- and AP-1-mediated matrix metalloproteinase-9 expression and is inhibited by atorvastatin. *J Biol Chem*, 281 : 15099-15109.
- Chorev M. et Goodman M. (1995). Recent developments in retro peptides and proteins - An ongoing topochemical exploration. *Trends Biotechnol*, 13 : 438-445.
- Clark A.F. (1997). AL-3789 : a novel ophthalmic angiostatic steroid. *Expert Opin Investig Drugs*, 6 : 1867-1877.
- Clark A.F., Mellon J., Li X.Y. *et al.* (1999). Inhibition of intraocular tumor growth by topical application of the angiostatic steroid anecortave acetate. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 40 : 2158-2162.
- Cleland J.L., Duenas E.T., Park A. *et al.* (2001). Development of poly-(D,L-lactide-coglycolide) microsphere formulations containing recombinant human vascular endothelial growth factor to promote local angiogenesis. *J Control Release*, 72 : 13-24.
- Console S., Marty C., Garcia-Echeverria C. *et al.* (2003). Antennapedia and HIV transactivator of transcription (TAT) "protein transduction domains" promote endocytosis of high molecular weight cargo upon binding to cell surface glycosaminoglycans. *J Biol Chem*, 278 : 35109-35114.
- Cruysberg L.P., Franklin A.J., Sanders J. *et al.* (2005). Effective transscleral delivery of two retinal anti-angiogenic molecules : carboxyamido-triazole (CAI) and 2-methoxyestradiol (2ME2). *Retina*, 25 : 1022-1031.
- Dietz G.P., Kilic E. et Bahr M. (2002). Inhibition of neuronal apoptosis in vitro and in vivo using TAT-mediated protein transduction. *Mol Cell Neurosci*, 21 : 29-37.
- Driot J.Y., Novack G.D., Rittenhouse K.D. *et al.* (2004). Ocular pharmacokinetics of fluocinolone acetonide after Retisert intravitreal implantation in rabbits over a 1-year period. *J Ocul Pharmacol Ther*, 20 : 269-275.
- Dulak J., Loboda A., Jazwa A. *et al.* (2005). Effective transscleral delivery of two retinal anti-angiogenic molecules : carboxyamido-triazole (CAI) and 2-methoxyestradiol (2ME2). *Retina*, 25 : 1022-1031.
- Ebrahim S., Peyman G.A. et Lee P.J. (2005). Applications of liposomes in ophthalmology. *Surv Ophthalmol*, 50 : 167-182.
- Einmahl S., Behar-Cohen F., Tabatabay C. *et al.* (2000). A viscous bioerodible poly(ortho ester) as a new biomaterial for intraocular application. *J Biomed Mater Res*, 50 : 566-573.
- Einmahl S., Savoldelli M., D'Hermies F. *et al.* (2002). Evaluation of a novel biomaterial in the suprachoroidal space of the rabbit eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 43 : 1533-1539.
- Ferrara N. et Kerbel R.S. (2005). Angiogenesis as a therapeutic target. *Nature*, 438 : 967-974.
- Gius D., Botero A., Shah S. *et al.* (1999). Intracellular oxidation/reduction status in the regulation of transcription factors NF-kappaB and AP-1. *Toxicol Lett*, 106 : 93-106.
- Guo X., Hutcheon A.E. et Zieske J.D. (2004). Transduction of functionally active TAT fusion proteins into cornea. *Exp Eye Res*, 78 : 997-1005.
- Howard-Sparks M., Al-Ghananeem A.M., Pearson A.P. *et al.* (2005). Evaluation of O(3alpha)-O(21)-di-(N(1)-methyloxycarbonyl-2,4-dioxo-5-fluoropyrimidinyl) 17alpha-hydroxy-5beta-pregnan-20-one as a novel potential anti-angiogenic codrug. *J Enzyme Inhib Med Chem*, 20 : 417-428.
- Jones S.W., Christison R., Bundell K. *et al.* (2005). Characterisation of cell-penetrating peptide-mediated peptide delivery. *Br J Pharmacol*, 145 : 1093-1102.
- Keech A.C., Mitchell P., Summanen P.A. *et al.* (2007). Effect of fenofibrate on the need for laser treatment for diabetic retinopathy (FIELD study) : a randomised controlled trial. *Lancet*, 370 : 1687-1697.
- Kilic U., Kilic E., Dietz G.P. *et al.* (2004). The TAT protein transduction domain enhances the neuroprotective effect of glial-cell-line-derived neurotrophic factor after optic nerve transection. *Neurodegener Dis*, 1 : 44-49.
- Lai Y.K., Shen W.Y., Brankov M. *et al.* (2002). Potential long-term inhibition of ocular neovascularisation by recombinant adeno-associated virus-mediated secretion gene therapy. *Gene Ther*, 9 : 804-813.
- Lim J.I., Wolitz R.A., Dowling A.H. *et al.* (1999). Visual and anatomic outcomes associated with posterior segment complications after ganciclovir implant procedures in patients with AIDS and cytomegalovirus retinitis. *Am J Ophthalmol*, 127 : 288-293.
- Maier P., Unsöld A.S., Junker B. *et al.* (2005). Intravitreal injection of specific receptor tyrosine kinase inhibitor PTK787/ZK222 584 improves ischemia-induced retinopathy in mice. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 243 : 593-600.
- Maurice D. et Mishima S. (1984). Ocular Pharmacokinetics. In : Sears M.L. (éd.). *Pharmacology of the eye*. Springer-Verlag, Berlin : 19-116.
- McNatt L.G., Weimer L., Yanni J. *et al.* (1999). Angiostatic activity of steroids in the chick embryo CAM and rabbit cornea models of neovascularization. *J Ocul Pharmacol Ther*, 15 : 413-423.
- Merkli A., Heller J., Tabatabay C. *et al.* (1996). Purity and stability assessment of a semi-solid poly(orthoester) used in drug delivery systems. *Biomaterials*, 17 : 897-902.
- Moritera T., Ogura Y., Honda Y. *et al.* (1991). Microspheres of biodegradable polymers as a drug-delivery system in the vitreous. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 32 : 1785-1790.
- Moritera T., Ogura Y., Yoshimura N. *et al.* (1992). Biodegradable microspheres containing adriamycin in the treatment of proliferative vitreoretinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 33 : 3125-3130.
- Ogura Y. et Kimura H. (1995). Biodegradable polymer microspheres for targeted drug delivery to the retinal pigment epithelium. *Surv Ophthalmol*, 39 Suppl 1 : S17-24.
- Okabe K., Kimura H., Okabe J. *et al.* (2003). Intraocular tissue distribution of betamethasone after intrascleral administration using a non-biodegradable sustained drug delivery device. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 44 : 2702-2707.
- Penn J.S., Rajaratnam V.S., Collier R.J. *et al.* (2001). The effect of an angiostatic steroid on neovascularization in a rat model of retinopathy of prematurity. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 42 : 283-290.
- Podar K., Toton G., Sattler M. *et al.* (2006). The small-molecule VEGF receptor inhibitor pazopanib (GW786034B) targets both tumor and endothelial cells in multiple myeloma. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 103 : 19478-19483.
- Raghava S., Hammond M. et Kompella U.B. (2004). Periocular routes for retinal drug delivery. *Expert Opin Drug Deliv*, 1 : 99-114.
- Ren B., Yee K.O., Lawler J. *et al.* (2006). Regulation of tumor angiogenesis by thrombospondin-1. *Biochim Biophys Acta*, 1765 : 178-188.
- Richard J.P., Melikov K., Vives E. *et al.* (2003). Cell-penetrating peptides. A re-evaluation of the mechanism of cellular uptake. *J Biol Chem*, 278 : 585-590.
- Roth S., Shaikh A.R., Hennelly M.M. *et al.* (2003). Mitogen-activated protein kinases and retinal ischemia. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 44 : 5383-5395.
- Saeed R.W., Varma S., Peng-Nemeroff T. *et al.* (2005). Cholinergic stimulation blocks endothelial cell activation and leukocyte recruitment during inflammation. *J Exp Med*, 201 : 1113-1123.
- Sakurai E., Ozeki H., Kunou N. *et al.* (2001). Effect of particle size of polymeric nanospheres on intravitreal kinetics. *Ophthalmic Res*, 33 : 31-36.
- Schorderet D.F., Manzi V., Canola K. *et al.* (2005). D-TAT transporter as an ocular peptide delivery system. *Clin Experiment Ophthalmol*, 33 : 628-635.
- Sugioka R., Shimizu S., Funatsu T. *et al.* (2003). BH4-domain peptide from Bcl-xL exerts anti-apoptotic activity in vivo. *Oncogene*, 22 : 8432-8440.
- Tanito M., Li F., Elliott M.H. *et al.* (2007). Protective effect of TEMPOL derivatives against light-induced retinal damage in rats. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 48 : 1900-1905.
- Uno K., Bhutto I.A., McLeod D.S. *et al.* (2006). Impaired expression of thrombospondin-1 in eyes with age related macular degeneration. *Br J Ophthalmol*, 90 : 48-54.
- Vailhe B. et Feige J.J. (2003). Thrombospondins as anti-angiogenic therapeutic agents. *Curr Pharm Des*, 9 : 583-588.
- Vendeville A., Rayne F., Bonhoure A. *et al.* (2004). HIV-1 Tat enters T cells using coated pits before translocating from acidified endosomes and eliciting biological responses. *Mol Biol Cell*, 15 : 2347-2360.
- Wadia J.S., Stan R.V. et Dowdy S.F. (2004). Transducible TAT-HA fusogenic peptide enhances escape of TAT-fusion proteins after lipid raft macropinocytosis. *Nat Med*, 10 : 310-315.
- Wang J., Van de Water T.R., Bonny C. *et al.* (2003). A peptide inhibitor of c-Jun N-terminal kinase protects against both aminoglycoside and acoustic trauma-induced auditory hair cell death and hearing loss. *J Neurosci*, 23 : 8596-8607.
- Weijters O., Van der Sluijs F.A., Schoemaker R.C. *et al.* (1997). Peribulbar corticosteroid injection : vitreal and serum concentrations after dexamethasone disodium phosphate injection. *Am J Ophthalmol*, 123 : 358-363.
- Willam C., Masson N., Tian Y.M. *et al.* (2002). Peptide blockade of HIFalpha degradation modulates cellular metabolism and angiogenesis. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 99 : 10423-10428.
- Wilson H.L., Schwartz D.M., Bhatt H.R. *et al.* (2004). Statin and aspirin therapy are associated with decreased rates of choroidal neovascularization among patients with age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol*, 137 : 615-624.
- Zhou Y., Poczatek M.H., Berecek K.H. *et al.* (2006). Thrombospondin 1 mediates angiotensin II induction of TGF-beta activation by cardiac and renal cells under both high and low glucose conditions. *Biochem Biophys Res Commun*, 339 : 633-641.
- Zignani M., Bernatchez S.F., Le Minh T. *et al.* (1998). Subconjunctival biocompatibility of a viscous bioerodible poly(orthoester). *J Biomed Mater Res*, 39 : 277-285.

INDEX

- A**
- Abcès sous-rétinien 469
Accident vasculaire cérébral 519
— vertéporfine 789
Acétate d'anéortave 210, 789
— vertéporfine 789
Achromatopsie 249
— transduction 247
Acrocyanose 165
— phénomène de Raynaud 165
Acrorhigose 165
Activateur tissulaire du plasminogène 157
Acuité visuelle 247, 248
— angle minimum de résolution 247
— correction optique 247
— *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study* 248
— échelle d'acuité 247
— seuil normal 247
Adhésion plaquettaire 154
Adventicectomie 607, 657-659
Afférent et efférent choroïdiens 26
— artère ciliaire antérieure 26
— artère ciliaire courte postérieure 26
— artère ciliaire longue postérieure 26
— artère ciliaire postérieure
— choriocapillaire 27
— veine vortiqueuse 28
Agrégation érythrocytaire 160, 161-163
— hémodilution 162
— hémorhéologie 161
— mesure 162
— plaquettaire 154
AINS 122
Akt/PKB 188
Aldose réductase 365, 407
Alpha-thalassémie 502
Amaurose fugace 515, 529, 548
— vasospastique 548
Ammann test 248
Amplification de la coagulation 155
— cofacteur V 155
— cofacteur VIII 155
— facteur XI 155
Analyse de l'épaisseur de la rétine 450
Anastomose
— choriorétinienne 728
— veineuse chorioretinienne 655-656
Anévrysme
— artériel intracrânien **312**
— cirsoïde de la rétine 778
— intracrânien, neuro-imagerie 310
— rétinien 130, 131
Angéite givrée 449
Angine oculaire 516
Angio-CT 520
Angiogenèse 195
— DMLA 195
— glaucome néovasculaire 195
— intussusception 195
— maturation vasculaire 195
— membrane vasculaire basale 195
— migration 195
— modèle expérimental 195
— néovascularisation cornéenne 195
— prolifération des cellules endothéliales vasculaires 195
— rétinopathie de la prématurité 195
— rétinopathie diabétique 195
Angiogenèse oculaire 223
— Coats (maladie) 225
— dystrophie de Sorsby 224
— kératite héréditaire 225
— maladie génétique 223
— Norrie (maladie) 225
— Osler-Rendu-Weber (syndrome) 225
— vitrorétinopathie exsudative familiale 224
— von Hippel-Lindau (maladie) 224
Angiographie à la fluorescéine 4, 47, 277-280, 393, 450, 518, 620, 766
Angiographie à la fluorescéine, interprétation
— diffusion 281
— effet fenêtre 281
— hyperfluorescence 281
— hypoperfusion 281
— masquage choroïdien 281
— masquage rétinien 281
— néovascularisation 281
— rupture de jonction entre les cellules endothéliales 281
Angiographie à la fluorescéine, iris 293
— fuite du colorant 293
— photofluorométrie aqueuse 294
— pseudo-fluorescence 293
Angiographie au vert d'indocyanine 282, 375, 450, 519, 747, 752, 754, 766
— artère choroïdienne 284
— atteinte vasculaire, aspect angiographique 302
— cadence des images 282
— cliché composite 282, 285
— cliché de référence 284
— cliché en autofluorescence 284
— choriocapillaire 285
— image de référence 282
— images simultanées en fluorescéine et en ICG 283
— interprétation 283
— irienne 294
— lésion angiomateuse 751
— lumière confocale 282
— mélanome 751, 754
— nævi 751
— nævus 754
— normale **284**
— numérisation des images obtenues 282
— ophtalmoscope à balayage laser 282
— patients âgés 286
— paupière 753
— phase d'inversion 285
— ptérygion 752
— ramification veineuse 285
— rétinographe 282
— séquence angiographique 284
— séquence à haute vitesse 282
— temps circulatoire bras-choroïde 303
— temps circulatoire intrachoroïdien 303
— variante anatomique 284
— zone de partage des eaux (*zones watershed*) 303
Angiographie digitalisée 379
— par résonance magnétique 520
— rétinienne à la fluorescéine 620
Angioplastie 523
Angiopoïétine 197, 200, 369
— Ang1 dans l'angiogenèse 201
— Ang2 dans l'angiogenèse 201
— corps de Weibel-Palade 201
— hypoxie et VEGF 201
— néovascularisation 201, 202
— néovascularisation cornéenne 202
— rétinopathie diabétique 201, 202
Angiotensine II 75, 197
Angle irido-cornéen 295
— angiographie au vert d'indocyanine 295
— angiographie à la fluorescéine 295
— fluorescence intravasculaire et extravasculaire 294
— lentille de Koeppel 295
— ophtalmoscope laser à balayage modifié 295
Anomalie
— cardiaque 534
— hémodynamique 160
— microvasculaire intrarétinienne (AMIR) 392
— microvasculaire intrachoroïdienne (AMIC) 378
— pupillaire 416
Antagoniste de l'endothéline 168
Antiagrégant plaquettaire 628
— aspirine 628
— clopidrogel 628
— ticlopidine 628
Anti-angiogénique 642
Anticalcique 168, 323
Anticoagulant 628
Anticoagulation 636
— activateur du plasminogène tissulaire recombinant (rt-PA) 636
— hémorragie intravitréenne 636
— héparine 636
— streptokinase 636

En gras, renvois à une figure ou à un tableau.

- thrombose veineuse cérébrale 636
- warfarine 636
- Anticorps anti-cardiolipines 534
- Anticorps antiphospholipides 158, 464, 609
 - anticorps anti- β_2 GP1 158
 - anticorps anti-cardiolipine 158
 - thrombose veineuse 158
- Antidiabétique oral 361
- Antiplaquettaire 168
- Antithrombine 156
- Anti-thrombine III 609
- Anti-VEGF 422, 757
- Apoptose 184, 794
- Apoptose à l'aide de peptide intracellulaire 793
 - transporteur de peptide 794
- Artère centrale de la rétine 533
- Artère ciliaire courte postérieure (ACCP) 36
 - anastomose artériolaire péri-optique supérieure et inférieure (AAPO) 37
 - artériole centripète directe 37
 - artériole choroïdienne récurrente 37
 - artériole piale 37
 - cercle de Haller et de Zinn 37
 - distale (ACCP-D) 36
 - para-optique (ACCP-PO) 36
- Artère ciliorétinienne 530, 533
- Artère hyaloïde 782
 - artère ophtalmique dorsale primitive 782
 - hyperplasie du système vasculaire primitif 782
 - persistance hyperplasique du vitré primitif 782
 - *tunica vasculosa lentis* 782
- Artère ophtalmique 23, **306**, 563
 - artère centrale de la rétine 24
 - artère ciliaire postérieure 24
 - histologie 25
 - occlusion 563
- Artériographie 306, 519
 - artère ophtalmique **306**
 - RX 305
- Artériole rétinienne 533
- Artériolosclérose 144
 - angiopathie diabétique 144
 - athérosclérose 144
 - dyslipidémie 145
 - épidémiologie 144
 - facteur de risque 144
 - hypertension systémique 144
 - intolérance au glucose 145
- Artériosclérose **137**, 143, 232, 325, 522
 - hyaline 138
 - hyperplasique 138
 - cellules géantes multinucléées 139
 - épaississement de l'intima 139
 - reflet artériel 138
 - rétrécissement artériolaire 137
- Artérite 447, 755
 - de Takayasu 522
 - rhumatoïde 550
- Artérite à cellules géantes 522, 549, 555, 559, 576
 - atrophie chorioretinienne périphérique 289
 - augmentation du temps circulatoire 288
 - ischémie choroïdienne 289
 - remplissage rétrograde 289
 - stries de Siegrist 289
 - temps de remplissage choroïdien 288
- Aspirine 408, 790
- Astrocyte 15, 373
- Athérosclérose **143**, 145, 521
- Atorvastatine 790
- Atrophie géographique 712, 723
- Atteinte combinée d'une OACR et d'une OVCR 541
- Atteinte vasculaire rétinienne 231
 - angiome rétinien 233
 - artériosclérose 232
 - blocage du flux axoplasmique 235
 - canal anastomotique rétino-optico-ciliaire 233
 - engainement vasculaire 234

- exsudat cotonneux 235
- exsudat dur 238
- hémorragie 239
- hémorragie rétinienne en flammèche 240
- microanévrisme 239
- néovaisseau rétinien 240, 242
- néovaisseau sous-rétinien 240
- occlusion de branche 243
- occlusion de la veine centrale 243
- occlusion veineuse 232
- papille de Bergmeister 235
- réactivité vasculaire 231
- rétinopathie diabétique 243
- rétrécissement artériolaire 231
- rétrécissement localisé 231
- sclérose en plaques 235
- sémiologie 231
- syndrome d'hyperviscosité 233
- tache de Roth 242
- tissu fibrovasculaire 240
- tortuosité veineuse 232
- traction vitréorétinienne 243
- vaisseau collatéral 233
- vasoconstriction généralisée 231
- veine en chapelet 234
- Atteinte vasculaire, aspect angiographique 295
 - angiographie au vert d'indocyanine 302
 - hyperfluorescence 298
 - hypofluorescence 295
- Autofluorescence 720

B

- Barrière hémato-oculaire 4, 44, 45
 - angiographie à la fluorescéine 47
 - barrière hémato-aqueuse 45
 - barrière hémato-aqueuse antérieure 45
 - barrière hémato-aqueuse postérieure 45
 - barrière hémato-rétinienne 46
 - évaluation fonctionnelle 46
 - fluorophotométrie vitréenne 47
 - résonance magnétique dynamique à contraste amplifié 47
 - tomographie en cohérence optique (OCT) 47
 - voie paracellulaire 44
 - voie transcellulaire 44
- Barrière hémato-rétinienne **128**, 129, 602, 606
 - altération métabolique 128
 - angiographie à la fluorescéine 128
 - exsudats cotonneux 128
 - externe 128
 - inflammation 128
 - interne 128
 - ischémie 128
 - jonction serrée 128
 - liquide extracellulaire 129
 - œdème intra-cellulaire 129
 - œdème maculaire cystoïde 129, 603
 - rôle du VEGF 47
 - tomographie à cohérence optique 128
 - traction mécanique 128
- Behçet (maladie) 459, 550
 - angiographie à la fluorescéine 460
 - angiographie au vert d'indocyanine 461
 - complication oculaire tardive 461
 - HLA B51 459
 - hypopyon 460
 - lésion cutanée 460
 - manifestation extraoculaire 460
 - manifestation oculaire 460
 - neuro-Behçet 460
 - pathogénie 459
 - ulcérations 460
 - uvéites 460
 - vascularite rétinienne 460
- Bêtabloquant 323
- Bêta-thalassémie 503
- Bétaxolol 551
- Bevacizumab 210, 643
 - glaucome néovasculaire 646
- œdème maculaire 644
- OVCR 643, 644
- thérapie combinée 645
- Bevasiranib 210, 790
 - ARN messenger du VEGF 210
- Bilan du malade hypertendu 319
- Borréliose 471
- Boucle vasculaire de la papille 781
- Bourgeonnement vasculaire 195
- Brachythérapie par applicateur Ru 774

C

- CADASIL (maladie) 568
- Canulation de la veine rétinienne 638
- Capillaire
 - périfovéolaire 625
 - rétinien 60
- Capillarite 447
- Capillaropathie ischémique 620
- Capillaroscopie 166
 - dynamique 167
 - morphologie du lit capillaire 167
 - test de provocation 167
- Carbogène 103, 629
- Carboxyamidotriazole 790
- Carotide
 - commune 21
 - externe 21
 - interne 21
- Caspase 186
- Cécité monoculaire transitoire, neuro-imagerie 307
- Celecoxib 791
- Cellule de Müller 91, 95, 373
 - glucose radiomarqué 95
 - interaction métabolique 95
 - neurone et cellule gliale **96**
 - neurone photorécepteur 96
 - rétine de mammifère 96
 - substrat énergétique 95, 96
- Cellule
 - endothéliale 145, 146, 365, 371
 - gliale 46, 371
 - inflammatoire 146, 147
 - musculaire lisse 372
- Cercle de Haller et de Zinn 37
- Cercle épiscléral 42
- Cherry red spot 530
- Chirurgie
 - de la cataracte 405
 - de pontage 523
 - des muscles extraoculaires 758, 759
 - du décollement de rétine 759
 - du segment antérieur 249
 - oculaire 563, 757
 - vasculaire 757
- Choriocapillaire 711, 712
 - de type *birdshot* 453
 - séreuse centrale 549
- Choroïde 127
 - vaisseau rétinien 127
- Choroïdémie 739
- Choroïdite 448
 - de type serpigneuse 469
- Choroïdopathie diabétique 374
- Choroïdopathie hypertensive 336, 339
 - décollement séreux rétinien 337
 - effet physiopathologique 336
 - ligne de Siegrist 337
 - tache d'Elschnig 336
- Cicatrice disciforme 713
- Circulation choroïdienne 75, 549
 - ciliaire 80
 - du segment antérieur 40, 41
 - infarctus choroïdien 549
 - rétinienne 33, 379
 - rétrobulbaire 382
 - syndrome vasospastique oculaire 549

Coagulation sanguine 154
 — amplification 154
 — initiation 154
 — propagation 154
 Coarctation de l'aorte 321
 Coats (maladie) 692-697
 Collite ulcéreuse 549
 Communication artérioveineuse 778
 Conjonctive 745, 754
 — diabète 745
 — épisclérite 745
 — hypertension artérielle 745
 — microscopie microvasculaire conjonctivale *in vivo* 745
 — modification vasculaire 754
 — syndrome vasospastique 745
 Contraste achromatique de luminance 248
 Contrôle glycémique 360, 383
 Contrôle nerveux du flux sanguin 117
 Corps ciliaire 43
 Correcteur rhéologique 628
 — agrégation érythrocytaire 628
 — pentoxifylline 628
 — troxérutine 628
 Corticoïde 422, 629
 Corticostéroïde 639
 — effet anti-angiogénique 641
 — effet secondaire 641
 — implant biodégradable 641
 — intravitréen 639, 641
 — occlusion de branche veineuse 641
 — occlusion de branche veineuse rétinienne 642
 — occlusion de la veine centrale de la rétine 640
 — œdème maculaire 640, 641
 — parabolbaire 639
 — *Posurdex* 641
 — rétrobulbaire 641
 — systémique 639
 — triamcinolone acétonide (IVTA) 639
 Corticothérapie 581
 Couplage neurovasculaire 86
 — et neurométabolique 89
 Crohn (maladie) 550
 Croisement artérioveineux 328
 Croissance vasculaire 15, 17, 18
 Cryothérapie 682, 774
 Cushing (syndrome) 321

D

Débit sanguin 86, 601
 — flux veineux pulsatile 602
 — hypoxie tissulaire 602
 — réduction 601
 Débit sanguin choroïdien 77, 716
 — autorégulation 77
 — altération anatomique 718
 — altération fonctionnelle 716
 — Ca^{2+} intracellulaire 77
 — cascade des altérations 717
 — circulation choroïdienne 717
 — consommation d'oxygène 716
 — échange métabolique 718
 — endothéline (ET) 78
 — glucose 716
 — hémodynamique rétrobulbaire 716
 — hypoxie systémique 718
 — hypoxie tissulaire 718
 — modification de la régulation 716, 717
 — modification vasculaire 718
 — neurone 717
 — neurotransmetteur 80
 — oxygène 716
 — oxyde nitrique (NO) 78
 — protéine kinase C 77
 — résistance choroïdienne 718
 — stimulation du nerf facial 80
 — stimulation du nerf sympathique oculaire 80
 — tonus myogénique 77

Débit sanguin ciliaire 80, 81, 82
 — débit de l'humeur aqueuse 82
 — fluxmétrie à laser Doppler (FLD) 80
 — mesure trans-sclérale 81
 — régulation 81
 Débit sanguin oculaire 76
 — pression intraoculaire 76
 Débit sanguin rétinien 97
 — augmentation 536
 — facteur métabolique 97
 — glucose 97
 — K^+ 97
 — lactate 97, 98
 — métabolisme rétinien 97
 — NO 97, 98
 — prostaglandine 97
 — régulation 97
 — vasomotricité 97
 Débit vasculaire oculaire 53
 — mesure 53
 Décollement
 — choroïdien 416
 — de rétine 103, 392, 426
 — exsudatif 770
 — séreux rétinien 337, 394
 Décompression de la gaine du nerf optique 660
 Déficit du champ visuel 262, 264
 — diagnostic différentiel 265
 Dégénérescence choriocapillaire 375, 737
 Dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) 103, 197, 712, 713, 260, 351, **711, 723, 720**
 — altération anatomique 718
 — altération fonctionnelle 716
 — anastomose choriocapillaire 728
 — angiographie au vert d'indocyanine 724
 — atrophie géographique 712
 — autofluorescence 720
 — cascade des altérations 717
 — changement anatomique 713
 — choriocapillaire 711
 — cicatrice disciforme 713
 — circulation choroïdienne 717
 — consommation d'oxygène 716
 — dégénérescence des choriocapillaires 712
 — densité des choriocapillaires 715
 — dépigmentation ou des drusen 720
 — diamètre luminal 715
 — dilatation anévrysmale 731
 — drusen 720
 — drusen miliaire 722
 — drusen séreux 722
 — échange métabolique 718
 — épithélium pigmentaire rétinien 711, 712
 — exsudatif 713
 — facteur de croissance épithélial pigmentaire (PEDF) 714
 — facteur de croissance vasculaire endothélial (VEGF) 714
 — fenestration 711
 — forme exsudative 712
 — forme sèche 712
 — glucose 716
 — hémodynamique rétrobulbaire 716
 — hyperpigmentation 720
 — hypopigmentation 720
 — hypoxie systémique 718
 — hypoxie tissulaire 718
 — kinase JNK 714
 — membrane de Bruch 711
 — modification 716
 — modification de la régulation 717
 — modification vasculaire 718
 — néovaisseau « choroïdien » 723
 — néovaisseau pré-épithélial visible 723, 726
 — néovaisseau sous-épithélial occulte 723
 — néovasculaire 723
 — néovascularisation choroïdienne 712, 713
 — neurone 717
 — observation histopathologique 714
 — oxygène 716
 — perte de choriocapillaires 713

— pseudo-drusen réticulé 722
 — raréfaction 713
 — réduction sévère de la densité vasculaire 712
 — résistance choroïdienne 718
 — thrombospondine 1 (TSP-1) 714
 — vasculopathie polypoidale choroïdienne 730
 Dégénérescence maculaire liée à une myopie forte **260**
 Dépigmentation 720
 Dépôt
 — exsudatif 693
 — laminaire basal (DLB) 712
 Diabète 249, **357**, 360, 534, 610, 745
 — atteinte circulatoire 357
 — cellule β 357
 — complication chronique 363
 — de type 1 357, 379
 — de type 2 357
 — gestationnel 358
 — insulinodépendant 357
 — non insulinodépendant 358
 — OCT 270
 — régime alimentaire 360
 — sensibilité au contraste achromatique 249
 — sucré 357, 522, 639
 Diabetic Retinopathy Study 409
 Diagnostic d'hypertension 318, 319
 Diathermie perforante 774
 Diathèse vasospastique 547
 Digestion rétinienne 4
 Dilatation veineuse 234, 614
 Dilution de l'indicateur (technique de) 59, 60
 Dipyrindamole 122, 551
 Dispositif non biodégradable solide 791
 Disque optique 783
 — compression du chiasma optique 783
 — *situs inversus* 783
 Diurétique 323
 Drépanocytose 500, 550, 673
 Drusen 712, 720
 — miliaire 722
 — séreux 722
 Dyschromatopsie
 — acquise 249, 250, 252
 — héréditaire 249
 Dysrégulation vasculaire 547, 551, 573
 — bétaxolol 551
 — dipyrindamol 551
 — *Ginkgo biloba* 551
 — inhibiteur des canaux calciques 551
 — magnésium 551
 — propranolol 551

E

Eales (maladie) 469
 Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study 409
 — acuité visuelle 248
 — OCT 269
 Échelle d'acuité visuelle 247
 — progression logarithmique 247
 Échographie 395
 — couleur Duplex 519
 Échotomographie avec effet Doppler 307
 Éclampsie 342
 Électro-oculogramme
 — *light peak* 255
 — occlusions de la veine centrale 253
 — rapport d'Arden 253
 Électrophysiologie 533
 Électrorétinogramme 252
 — ERG multifocal 253
 — glaucome néovasculaire 252
 — occlusion d'une branche veineuse 253
 — occlusion de branche 253
 — occlusion de l'artère centrale de la rétine 253
 — occlusion de la veine centrale 252
 — potentiel oscillatoire 253
 — rapport b/a 252

- Électrorétinogramme multifocal 258
 - néovascularisation choroïdienne 260
 - néovascularisation choroïdienne sous-fovéolaire 261
 - rétinopathie diabétique 259
 - système VERIS 258
 - Électrorétinographie 519
 - Embole
 - artériel rétinien 536
 - calcique 532
 - de cholestérol 531
 - fibrino-plaquettaire 532
 - graisseux 595
 - rétinien 346
 - Embolie artérielle 4
 - Embryogenèse 9
 - Embryologie 9, 21
 - artère centrale de la rétine 21
 - artère ciliaire postérieure 21
 - artère craniocéphalique 21
 - artère méningolacrurale 21
 - artère ophtalmique primitive 21
 - artère stapédienne 21
 - VEGF 9
 - Endartérectomie 520, 523
 - Endophtalmie 469
 - Endostatine 714
 - migration des cellules endothéliales 714
 - prolifération des cellules endothéliales 714
 - Endothéline 71, 167
 - Engainement vasculaire 234
 - Éphrine 197, 202, 203
 - Épisclérite 745
 - nodulaire 746
 - simple 746
 - Épithélium pigmentaire 46, 97, 711, 726, 736
 - atteinte 736
 - choriocapillaires/membrane de Bruch/EPR 711
 - décollement 726
 - enrobage 711
 - GLUT1 97
 - GLUT3 97
 - interaction métabolique 97
 - perte 711
 - présence d'alkaline phosphatase 711
 - quantification de la dégénérescence 711
 - rétinien 97
 - Ergophtalmologie 249
 - sensibilité au contraste achromatique 249
 - ERK 187
 - Érythème migrant 471
 - Érythro-aphérèse 633
 - érythrocyte 633
 - soustraction sélective 633
 - Érythropoïétine 197, 204
 - facteur neuroprotecteur 204
 - œdème maculaire 204
 - rétinopathie de la prématurité 204
 - rétinopathie diabétique 204
 - Étoile maculaire 331, 338
 - Étude BVOS 647, 648
 - Étude CVOS 635, 652
 - Étude DRS 410
 - Étude ETDRS 412
 - Examen de la vision des couleurs 251
 - chorioretinite séreuse centrale 251
 - décollement de la rétine 251
 - démarche diagnostique 251
 - diabète 251
 - glaucome chronique 251
 - intérêt prédictif 251
 - rétinite pigmentaire 251
 - sida 252
 - Examen du champ visuel 261, 533
 - grille d'Amsler 262
 - par confrontation 261
 - périmétrie cinétique ou manuelle de Goldmann 262
 - périmétrie statique ou automatisée 262
 - Examen électrophysiologique 252
 - électro-oculogramme (EOG) 252
 - électrorétinogramme 252
 - occlusion de l'artère carotide interne 255
 - occlusion de l'artère ophtalmique 255
 - potentiel évoqué visuel 252
 - recommandations de l'ISCEV 252
 - rétinopathie diabétique et rétinopathie hypertensive 255
 - Exsudat
 - cotonneux 129, 235, 327, 330, 393
 - dur 130, 238, 327, 331
 - lipidique 338
 - profond 331
- ## F
- Facteur de croissance d'origine plaquettaire 196, 198
 - arbre vasculaire rétinien néonatal 199
 - cellule musculaire 199
 - développement embryologique 198
 - maladie néovasculaire 199
 - migration de cellule musculaire 199
 - néovascularisation cornéenne 199
 - PDGFR- β 198
 - péricyte 199
 - récepteur du PDGF- α 198
 - Facteur de croissance fibroblastique 2 197, 204
 - néovascularisation choroïdienne 204
 - Facteur de croissance transformant β 369
 - Facteur de croissance VEGF 196, 219
 - isoformes 219
 - PIGF 220
 - protéine 219
 - récepteur 219
 - VEGF-A 219
 - VEGF-B 220
 - VEGF-C 220
 - VEGF-D 220
 - Facteur de nécrose tumorale α 196, 204
 - Facteur de risque cardiovasculaire 574, 607, 611, 716
 - Facteur dérivé de l'épithélium pigmentaire 205
 - Facteur dérivé du stroma 1 197
 - Facteur H 207
 - Facteur pro-angiogénique 196
 - anticorps anti-VEGF 198
 - aptamère dirigé contre le VEGF₁₆₅ 198
 - protéine de fusion du récepteur du VEGF 198
 - Facteur prothrombogène 534
 - Facteur tissulaire (FT) 154
 - Facteur V Leiden 609
 - protéine C 609
 - Facteur vasculaire et DMLA 716
 - environnement 716
 - facteur de risque 716
 - hypertension 716
 - maladie cardiovasculaire 716
 - Fenestration 711
 - Fénofibrate 790
 - Fibrine 155
 - Fibrinogène 155
 - Fibrinolyse 157, 158, 609
 - Fibrose adventitielle 607
 - Fistule carotido-caverneuse **312**, 755
 - Flicker 74, 383
 - Fluorophotométrie vitréenne 47
 - Flux sanguin 3, 374, 379
 - oculaire pulsatile 61
 - oculaire pulsatile (FSOP) 381
 - régulation 382
 - rétinien 62
 - Fluxmétrie à laser Doppler 53, 54, 167, 380
 - Fonction
 - neuronale 86, 87
 - psychométrique 247
 - Forme atrophique de DMLA 722
 - angiographie 723
 - drusen séreux 723
 - OCT 723
 - vert d'indocyanine 723
- ## G
- Gène *VHL* 771
 - mutation germinale 771
 - Gènes VEGF-C VEGF-D 220
 - VEGF-E 220
 - VEGF-F 220
 - Ginkgo biloba* 551, 629
 - Glaucome 352, 549, 573, 574, 627
 - à cellule fantôme 426
 - à pression normale 574
 - chronique 249
 - dysrégulation circulatoire 574
 - dysrégulation vasculaire 549
 - endothéline 1 550
 - facteur de risque associé 574
 - hypotension systémique 549, 574
 - néovasculaire 516, 622
 - origine ethnique 574
 - syndrome vasospastique 549
 - Glinide 362
 - Glutamate 173
 - transporteur 175
 - Glycémie 357, 402
 - Glycocalyx 45
 - Glycogène 92, 93
 - Gougerot-Sjögren (syndrome) 568
 - Granularité laser 58
 - Granulome 456
 - Grossesse 319, 403
- ## H
- HbA1c 360
 - HELLP (syndrome) 342
 - Hémangiome
 - capillaire de la rétine 771-776
 - caverneux de la rétine 775
 - circonscrit 768
 - de l'iris 753
 - de la choroïde 765-770
 - racémeux 778
 - Hémodilution 629
 - Hémoglobinoopathie 500
 - Hémorragie 131, 239, 327, 330
 - en taches 131
 - dégénérescence maculaire liée à l'âge 132
 - en flammèche 131, 240
 - en nappes 131
 - néovaisseau 131
 - occlusion de la veine centrale de la rétine **133**
 - punctiforme 131
 - rétinopathie proliférante **131**
 - rétro-hyaloidienne 133
 - Terson (syndrome) 133
 - intrarétinienne 392
 - intravitréenne 392, 426
 - prémaculaire dense 426
 - pré-rétinienne 242, 392
 - punctiforme 392
 - rétinienne 517
 - sous-rétinienne 240
 - vitréenne 242
 - Hémorragie profonde intrarétinienne 240
 - drépanocytose 241
 - en nappe 240
 - hémorragie pré-rétinienne 242
 - hémorragie sous-rétinienne 240
 - leucémie 241
 - macroanévrisme 241
 - maladie de Coats 241
 - nodulaire 240
 - punctiforme 240
 - Hémostase primaire 153, 154
 - Hérédo-dégénérescence choroïdienne 738
 - atrophie gyrée 739

- choroïdémie 739
- rétinopathie cristalline de Bietti 738
- Hérérododégénérescence maculaire 738
- dystrophie maculaire de Stargardt/fundus flavimaculatus 738
- maladie de Best 738
- malattia leventinese 738
- *pattern dystrophy* 738
- Hexosamine 367
- HIF-1 48, 206
- Histopathologie 767
- HLA B51 459
- Homéostasie hydrosodée 317
- Homocystéine 609
- anticorps anti-cardiolipine 609
- Hormone de croissance (GH) 408
- Horton (maladie) 555, 559
- Hyperaldostéronisme primaire 321
- Hypercoagulabilité 758
- Hyperfluorescence 298, 300
- Hyperhémie fonctionnelle 90
- Hyperhomocystéinémie 158, 534, 627
- homocystéine 158
- voie de la vitamine B 158
- Hyperlipidémie 403
- Hyperoxie 103, 383
- systémique 108
- Hyperpigmentation 720
- Hypertension 401, 716
- endocrinienne 321
- oculaire 574
- Hypertension artérielle 317, 344, 522, 534, 745
- diagnostic 318
- embolie rétinienne 346
- incidence 317
- macroanévrisme rétinien 346
- occlusion artérielle rétinienne 346
- occlusion veineuse rétinienne 345
- prévalence 317
- primaire 319
- rénovasculaire 320
- rétinopathie diabétique 344
- Hypertension artérielle maligne 338, 566
- altération de l'épithélium pigmentaire 343
- artériole 342
- aspect angiographique 343
- aspect clinique 342
- choriocapillaire 343
- choroïdopathie 343
- choroïdopathie hypertensive 566
- dysfonction endothéliale 318
- éclampsie 342
- exsudats cotonneux 342
- hémorragie rétinienne 342
- histologique 338
- homéostasie hydrosodée 317
- lésion géographique 343
- nécrose fibrinoïde d'artériole 338
- néovascularisation 343
- occlusion de la veine centrale 343
- occlusion des artérioles choroïdienne 343
- perte de vision transitoire 343
- physiopathologie 342
- pré-éclampsie 342
- pronostic 343
- remodelage vasculaire 317
- rétinopathie 342
- rétinopathie Purtscher-like 343
- rétrécissement 342
- rigidité artérielle 317
- soulèvement séreux rétinien 343
- symptôme 342
- système nerveux autonome 318
- système rénine-angiotensine 318
- traitement 343
- vasospasme 342
- Hypervisiosité 758
- Hypofluorescence 295-300
- Hypofluorescence rétinienne précoce
- autre hyperfluorescence 300
- collatérale 300

- hamartome 298
- shunts artérioveineux 298
- von Hippel-Lindau (maladie) 298
- Hypoperfusion chronique 515
- Hypopigmentation 720
- Hypopyon 460
- Hypotension artérielle
- nocturne 318
- systémique 574
- Hypoxémie 103
- Hypoxie 206, 383
- expression du VEGF 206
- hyperoxie 206
- HIF-1 206
- patient diabétique 206
- pression hydrostatique 207
- relâchement de VEGF 206
- rétine ischémique 206
- systémique 109
- vasoconstriction artériolaire 206

I

- Iatrogénie 551
- anesthésie rétrobulbaire 551
- bêtabloquant 551
- injection intranasale d'anesthésique 551
- interféron α -II 551
- œstrogène 551
- sympathomimétique 551
- ICAM-1 207, 376, 639
- IGF-1 676
- IgM monoclonale 487, 488
- Imagerie
- à couleur Doppler 61
- Doppler de l'orbite 520
- en autofluorescence 723
- en résonance magnétique (Voir : IRM)
- Implant 791
- biodégradable solide 792
- intravitréen 211
- Incrétine 363
- Infection à *Bartonella* 755
- Infiltration médullaire 487
- Inflammation 611
- interféron α 611
- VIH 611
- Inhalation de carbogène 536
- Inhibiteur
- de l' α -glucosidase 362
- de l'enzyme de conversion 168
- de la coagulation 156, 157
- de la glycation 407
- de la phosphodiesterase 168
- de la voie du facteur tissulaire (TFPI) 156
- de tyrosine kinase 790
- endogène de l'angiogenèse 790
- des canaux calciques 551
- Initiation de la coagulation 154, 155
- Injection
- intravitréenne 791
- péri-oculaire 791
- Innervation
- choroïdienne 29, 30, **32**
- des vaisseaux rétinien 35
- Insuline 357, 361
- Intégrine 45, 197
- $\alpha_v\beta_3$ et $\alpha_v\beta_5$ 204, 205
- Interface vitréorétinienne 681
- Interprétation angiographique à la fluorescéine 281
- Iontophorèse transclérale 791
- Iris 43
- IRM 305, 309, 767
- anévrisme artériel 311
- angio-RM (ARM) 305
- contraste de phase 2D 305
- contraste de phase 3D 305
- dissection carotidienne 311
- injection intraveineuse de gadolinium 305

- IRM « fonctionnelle » (IRMf) 307
- IRM de stimulation 307
- IRM neurotractographique avec « calcul en tenseur de diffusion » (IRM TD) 307
- malformation artérioveineuse 311
- phénomène physique « Diffusion » 305
- spectroscopie en résonance magnétique (SRM) 307
- *Time of Flight* (TOF) 305
- IRM (D)
- Irradiation 768
- Ischémie choroïdienne 555, 556, 559, 560, 563, 565, 568
- amaurose transitoire 561
- angiographie à la fluorescéine 555
- aspect aigu 555
- décollement rétinien exsudatif 563, 565
- drépanocytose 568
- en secteur 555
- étiologie 565
- étude expérimentale 564
- étude expérimentale *in vivo* 558
- fond d'œil 555
- Ischémie conjonctivale, traumatisme chimique 750
- Ischémie du segment antérieur 757
- âge 758
- angiographie de l'iris 760
- artère ophtalmique 758
- chirurgie des muscles extraoculaires 758
- chirurgie du décollement de rétine 759
- chirurgie du segment antérieur 759
- classification 760
- cyclocryothérapie 759
- hypercoagulabilité 758
- hypervisiosité 758
- isolée 522
- panphotocoagulation rétinienne 759
- pathogénèse 757
- quatre stades 760
- réduction du flux sanguin 758
- signe précoce 760
- signe tardif 760
- trabéculotomie 759
- traitement 761
- Ischémie rétinienne 365

J

JNK 188

K

- Kératite 749
- Klippel-Trenaunay (syndrome) 769
- Knock-out 196
- angiopoïétine 2 196
- chimiokine Ccl2 196
- lipoprotéine 196
- VEGF 196

L

- Lactate 91, 93
- astrocyte 93
- neurone 93
- Lame basale 45
- Laser en grille 418
- Léiomyome de l'iris 753
- Leucémie 491, 492, 494
- aiguë (LA) 493
- aiguë lymphoblastique (LAL) 492, 493, 494
- aiguë myéloblastique (LAM) 492, 493, 494
- atteinte du segment antérieur 495
- lymphoïde chronique (LLC) 492
- myéloïde chronique (LMC) 492
- Ligne de Siegrist 337, 340
- Lipide 391

Liposome 793
Lupus érythémateux systémique 463, 464, 467, 550
Lyme (maladie) 471, 472
Lymphome lymphoplasmocytaire 487

M

Macroanévrisme rétinien 346
Macrovasseau rétinien congénital 782
Maculopathie diabétique 259, 365
— ERG-*full field* 259
— ERG-mf 259
— triamcinolone acétonide 259
Maculopathie
— ischémique 398
— liée à l'âge 720
— œdémateuse 691
— radique ischémique 691
Magnétoencéphalographie (MEG) 307
Maladie
— néovasculaire oculaire 206, 207, 211
— occlusive de la rétine 4
— vasculaire de la rétine 4
Malformation artérioveineuse
— fistule carotido-caverneuse 310
— irienne 752
— neuro-imagerie 310
— rétinienne 613
Malvoyance 389
MAPK 187
Massage oculaire 536
Matrice extracellulaire 148
Maturity Onset Diabetes of the Young (MODY) 358
Mélanome de l'iris 753
Membrane de Bruch 46, 127, 711, 712
Membrane néovasculaire choroïdienne 416
Méningite 471
— tuberculeuse 468
Métabolisme glycolytique 91
Métabolisme rétinien 71, 72
Métalloprotéinase de la matrice 197, 205
Métamorphopsie 765
Métamphétamine 548
Metformine 361
Microanévrisme 239, 327, 330, 517
Microanévrisme rétinien 392
— accident vasculaire cérébral 347
— barrière hémato-rétinienne 347
— dégénérescence maculaire liée à l'âge 351
— diagnostic différentiel 349
— épidémiologie 347
— évolution naturelle 349
— glaucome 352
— hémorragies 347, 349
— infarctus du myocarde 347
— macroanévrisme 348, 349
— neuropathie optique ischémique 351
— pathogénèse 348
— traitements 350
— trou maculaire 349
— trouble hémodynamique 352
Microangiopathie ischémique 671
— drépanocytose 673
— maculopathie radique ischémique 691
— neuropathie optique radique 688
— occlusion veineuse rétinienne 671
— rétinopathie diabétique 671
— syndrome d'hyperviscosité 673
— syndrome d'ischémie oculaire 671
Microcirculation 164
Microglie 373
Micropsie 765
Modèle transgénique 196
Molécule anti-angiogénique 205
Mort cellulaire 184, 185
— caspase 184
Myélome multiple 484-487
Myofibroblaste 147
— plaque athéromateuse 147

N

Nævus de l'iris 753
Nanisme oculo-palato-cérébral 18
Nanoparticule 793
Nanorobot 307
Nécrose fibrinoïde d'artériole 338
Néovaisseau 134-135, 604
— irien 244, 245
— pré-épithélial visible 723
— pré-rétinien et prépapillaire 392
— rétinien 242
— sous-épithélial occulte 723-726
Néovaisseau sous-rétinien 243
— DMLA 243
— myopie forte 243
— pseudohistoplasiose 243
— stries angioïdes 243
— toxoplasiose 243
Néovascularisation 365, 517, 604, 617, 737
— choroïdienne 196, 260, 261, 377, 714
— cornéenne 196
— du segment antérieur 426
— irienne 604
— niveau rétinien et papillaire 737
— papillaire 604
— rétinienne 604
Néovascularisation irienne et de l'angle irido-cornéen 516, 756, 754
— anti-VEGF 757
— artérite 755
— aspect angiographique 755
— bevacizumab 757
— chirurgie filtrante 757
— chirurgie vasculaire 757
— cyclodestruction 757
— énucléation 757
— fistule carotido-caverneuse 755
— injection d'alcool rétrobulbaire 757
— occlusion de l'artère carotidienne 754
— occlusion de l'artère centrale de la rétine 754
— occlusion veineuse rétinienne 754
— photocoagulation rétinienne 757
— photothérapie dynamique 757
— rétinopathie diabétique 754
— rubeosis 756
— stade 755
— stade angiographique 756
— site 756
— traitement corticostéroïdien 757
— triamcinolone acétonide 757
— tumeur choroïdienne 757
— tumeur oculaire 755
Néphropathie 320, 391
— diabétique 363
— pathogénèse 320
Nerf optique antérieur 37-39
— secteur rétrolaminaire 37
— vaisseau cilioretinien 40
Neuro-Behçet 460
Neuro-imagerie 305, 307
Neuropathie diabétique 363
Neuropathie glaucomateuse 573
Neuropathie optique 263, 264, 469
— héréditaire de Leber 550
— hypertensive 340
— ischémique 257, 351, 576
— ischémique antérieure 263, 541
— ischémique antérieure (NOIA) 576
— ischémique antérieure, aspect angiographique 287
— ischémique postérieure 264
— ischémique postérieure (NOIP) 576
— ischémique postérieure artéritique 587
— ischémique postérieure non artéritique 587
— ischémique postérieure peropératoire 588
— périmétrie 263
— radique 688
— scotome central 264

Neuropathie optique ischémique antérieure artéritique (NOIAA) 576
— non artéritique (NOIANA) 289, 290, 549, 576
Neuropathie optique ischémique antérieure, aspect angiographique
— artérite à cellule géante (artéritique) 287
— non artéritique 289
Neurosarcoïdose 459
Neurotomie optique radiaire 660, 661
Neurotoxicité 173
Neurotoxicité rétinienne 176
— au cours du diabète 177
— au cours du glaucome 176
— dans un modèle de rétinopathie pigmentaire 177
— dégénérescence chez le poulet *GUCY1* 177*
— dégénérescence rétinienne héréditaire 177
— souris *rd*, 177
Névrite optique 462
Nodule cotonneux 392, 614
— ischémie capillaire 614
— ischémique capillaire 614
Non-perfusion 616
— OVCR bien perfusée 616
— OVCR non perfusée ischémique 616
— perfusion capillaire 616
Norrie (maladie) 18
Notch 197, 203
— signalisation de Notch/Delta 203
Nyctalopie 416

O

OC-10X 791
Occlusion artérielle rétinienne 262, 346
— épargne de l'artère cilioretinienne 262
— occlusion de branche artérielle rétinienne 262
— occlusion de l'artère centrale 262
— périmétrie 262
Occlusion carotidienne 256, 534
Occlusion d'une artère cilioretinienne 624
Occlusion d'une branche artérielle 254
Occlusion d'une branche artérielle rétinienne (OBAR) 262, 537
— angiographie à la fluoresceïne 538
— aspect clinique 538
— atteinte carotidienne occlusive 539
— déficit pupillaire afférent 538
— évolution 539
— hypertension artérielle 539
— pathologie cardiaque 539
— remplissage rétrograde 538
— Susac (syndrome) 539
— vasculopathie 539
Occlusion d'une branche veineuse de la rétine (OBVR) 607, 624, 647, 657
— adventicectomie 657
— anastomose chorioretinienne 657
— branche veineuse de deuxième ordre 625
— croisement artérioveineux pathologique 625
— décollement postérieur du vitré 626
— grille maculaire 657
— hémorragie intravitréenne 626
— neurotomie optique radiaire 657
— photocoagulation 657
— macroanévrisme 626
— maculopathie œdémateuse 626
— néovaisseau sur la papille 626
— néovascularisation 626
— néovascularisation irienne 626
— occlusion hémisphérique 625
— OCT 271
— vaisseaux de pontage 625
— vitrectomie 657
Occlusion de l'artère carotidienne 754
Occlusion de l'artère centrale de la rétine 254, 529, 534, 548, 560, 754
— acétazolamide 536
— amaurose fugace 529

- anévrisme disséquant 534
- anomalies 534
- anticorps antiphospholipide 534
- anti-thrombine III 534
- artère centrale de la rétine 533
- artère ciliorétinienne 530, 533
- artéριοle rétinienne 533
- artérite à cellules géantes 534, 537
- aspect angiographique 532
- aspect rouge cerise 530
- aspects cliniques 529
- association systémique 534
- athérosclérose carotidienne 534
- atrophie papillaire 537
- atrophie rétinienne 537
- attaque cérébrale 536
- branche artériolaire 533
- circulation choroïdienne 533
- conséquence fonctionnelle 529
- corticostéroïde systémique 537
- déficit de réflexe pupillaire afférent relatif 537
- diabète 534
- drépanocytose 534
- échocardiographie transœsophagienne 534
- électro-oculogramme 255
- électrophysiologie 533
- électrorétinogramme 253
- embolies 531, 532, 534
- épidémiologie 529
- évaluation systémique 536
- évolution 537
- examen du champ visuel 533
- G20210A de la prothrombine 534
- hyperhomocystéinémie 534
- hypertension artérielle 534
- inhalation de carbogène 536
- leucoembolie 532
- maladie coronarienne 536
- massage oculaire 536
- matériel synthétique 532
- méthylène tétrahydrofolate réductase (MTHFR) 534
- migraine 534
- mutation de Leiden 534
- nécrose artériolaire d'origine hypertensive 534
- néovascularisation 537
- neuro-imagerie 307
- occlusion carotidienne 534
- occlusion de l'artère carotidienne 533
- occlusion de l'artère ophtalmique 533
- œdème ischémique 530
- panphotocoagulation rétinienne 537
- paracentèse de la chambre antérieure 536
- pathologie cardiaque 534
- plaque athérosclérotique 534
- réflexe pupillaire afférent relatif 530
- rétrécissement artériolaire 533
- rubéose irienne 537
- spasme artériolaire 534
- spasme vasculaire 534
- stéroïde injecté 532
- survie à long terme 529
- tabagisme 534
- thrombose 534
- thrombose intraluminale 534
- traitements 536, 537
- transit artérioveineux rétinien 533
- traumatisme 534
- vasculite 534
- Occlusion de l'artère ciliorétinienne 539
- associée à une OVCR 540
- neuropathie optique ischémique antérieure 540, 541
- occlusion de la veine centrale 540
- Occlusion de l'artère ophtalmique **255**, 541
- altération pigmentaire 542
- atrophie optique 542
- rétrécissement vasculaire rétinien 542
- Occlusion de la veine centrale de la rétine 139, 252
- acuité visuelle 617, 621
- altération de l'épithélium pigmentaire 622
- artériosclérose 139
- bevacizumab 260
- biomicroscopie 618
- champ visuel 618
- circulation de suppléance 621
- de la rétine 617, 620, 652
- dégénérescence cystoïde 619
- dilatation 618
- électro-oculogramme 253
- électrorétinogramme 252, 621
- excavation glaucomateuse 620
- fibrose sous-rétinienne 622
- gonioscopie 618
- hémorragie 618
- hémorragie en flèches 619, 621
- hyperlipidémie 620
- infiltration extracellulaire 619
- macroanévrisme 620
- matériel axoplasmique 619
- membrane épi-maculaire 622
- néovascularisation 139, 621
- nodule cotonneux 619, 621
- OCT 271
- œdème maculaire 139
- œdème intracellulaire 619
- œdème maculaire persistant 621
- œdème papillo-rétinien 619
- réflexe pupillaire afférent 621
- rubéose irienne 618
- sclérose de l'artéριοle 139
- scotome central 621
- signe de croisement 620
- signe fonctionnel 617
- thrombus recanalisé 140
- triamcinolone acétonide 260
- tortuosité 618
- trou maculaire lamellaire 622
- veine 618
- Occlusion hémicentrale rétinienne (OVHR) 607
- Occlusion veineuse 262
- périmétrie 262
- expérimentale 601
- Occlusion veineuse rétinienne 196, 345, 549, 601, 671, 754
- agrégation érythrocytaire 161
- artériosclérose 161
- barrière hémato-rétinienne veineuse 601
- endothéline 1 549
- hémoglobinopathie 161
- hyperviscosité 160
- leucémie 161
- lymphome 161
- macroglobulinémie 161
- membrane érythrocytaire 161
- modification hémodynamique 601
- néovascularisation irienne 196
- néovascularisation rétinienne 196
- OBVR aiguë 601
- occlusion d'une branche veineuse rétinienne (OBVR) 601
- polyglobulie 161
- réseau capillaire 601
- syndrome d'hyperviscosité 161
- veinule de la rétine 601
- viscosité 160
- OCT 47, 265, 307, 394, 450, 620
- cortex vitréen 620
- décollement 620
- DMLA 274
- soulèvement de la rétine 620
- suivi post-thérapeutique 277
- téléangiectasie maculaire idiopathique 271
- OCT, œdème maculaire 266
- cartographie 270
- cartographie maculaire 269
- décollement fovéolaire 267
- diabète 270, **271**
- *Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study* 269
- épaisseur fovéale centrale 270
- épaisseur fovéale moyenne 270
- épaississement diffus 266
- et angiographie à la fluorescence 270
- exemple d'œdème maculaire cystoïde 268
- logette cystoïde 266
- occlusion de branche veineuse rétinienne 271
- occlusion récente de branche veineuse **272**
- occlusion récente de la veine centrale **272**
- œdème rétinien ischémique des occlusions artérielles 273
- quantification 269
- reproductibilité et fiabilité 270
- rétinopathie diabétique **268**, **269**
- OCT, principe 275
- interférométrie de la lumière 275
- spectral domain 270, 275
- time domain 270, 275
- OCT, sémiologie
- altération de l'épithélium pigmentaire 275
- augmentation de l'épaisseur rétinienne 275
- décollement séreux de la rétine neurosensorielle 275
- logette cystoïde 275
- néovaisseau occulte sous-épithélial 275
- Œdème
- blanc périveineux 624
- du nerf optique 327
- extracellulaire 236
- ischémique 530
- rétinien 127
- Œdème maculaire 236, 384, 416, 418, 616
- cellule de Müller 616
- cystoïde 236, 393
- diabétique 421
- diffus 398
- épithélium pigmentaire 616
- focal 398
- kystique 765
- œdème extracellulaire 236
- pompe de l'épithélium pigmentaire 616
- pression transcapillaire 616
- tractionnel 426
- Œdème papillaire 331, 615
- dilatation des capillaires 615
- Œstrogène 168
- Opacification de la rétine périveineuse 614
- artère ciliorétinienne (OACLR) 615
- ralentissement circulatoire 615
- Ophtalmodynamométrie 520
- Ophtalmoscopie 1, 2
- Organogénèse 9
- OT-551 791
- inhibition de la NOS 384
- Oxyde nitrique (NO) 69, 98, 110, 167, 178-181, 375, 602
- anion superoxyde 181, 183
- cytokine pro-inflammatoire 181
- glaucome 180, 182
- gradient 69
- ischémie/reperfusion 182
- neuropathie glaucomateuse 179
- neurotoxicité 182
- nitro-L-arginine (L-NA) 69
- NOS 69
- radical hydroxyle 181
- radical libre « primaire » 181
- radical libre « secondaire » 181
- rétinopathie diabétique 180, 183
- rétinopathie proliférante 181
- stress oxydatif 182, 183
- trabéculum 182
- Oxygénation hyperbare 629
- Oxygène 677
- dans la rétine externe 102
- dans la rétine interne 104
- rétinien 99

P

Pancréatite aiguë 595
Papille de Bergmeister 9, 782
Paracentèse de la chambre antérieure 536
Paralysie oculomotrice, neuro-imagerie 308
— Claude Bernard-Horner (syndrome) 309
Parésie d'accommodation 416
Pathologie ischémique du nerf optique
— Pattern-ERG 256
— potentiel évoqué visuel 255
Pathologie vasculaire 18, 745-749
— vasculaire occlusive 105
Pattern-ERG 256
Pazopanib 791
PDGF 197, 639
PEDF 48, 197, 714
Pegaptanib 643, 646
Pentoxifylline 629
Perception, seuil psychophysique 247
Perfusion oculaire 383
Péricyte 46, 365, 368, 371
Périmétrie 261, 262
— neuropathie optique 263
— occlusion artérielle rétinienne 262
— occlusion veineuse 262
— rétinopathie diabétique 262
— (Voir aussi : Examen du champ visuel)
Périphérie du fond d'œil 2
— rétinienne 2
Périphlébite 447
Phénomène de Raynaud 164, 550
Phéochromocytome 321
Phlébite 447
Phlébographie orbito-céphalique **312**
Phosphène 765
Photocoagulation 409, 768
— au laser 563, 682
— laser à argon 773
— panrétinienne 106, 383, 409, 523
— rétinienne 757
— xénon 773
Photorécepteur 95, 97, 102
— cellule de Müller 95, 96
— distribution et consommation d'oxygène 95
— glucose radiomarqué 95
— GLUT1 97
— GLUT3 97
— interaction métabolique 95, 97
— neurone et cellule gliale **96**
— neurone photorécepteur 96
— photorécepteur dans l'obscurité 102
— QO_2 102
— Q_{RE} dans la lumière 103
— rétine de mammifère 96
— rétinien 97
— substrat énergétique 95
Photothérapie dynamique 768, 774
PKC β 407
Placard exsudatif centromaculaire 393
Plaque athéroscléreuse 143
Plaquette 146
Pléthysmographie oculaire 520
PIGF (*Placental Growth Factor*) 790
Plus disease 679
Polyglobulie 490, 491
Polygone artériel de la base de l'encéphale **308**
Polyneuropathie axonale chronique 471
Ponction de la lame criblée 661
Potentiels évoqués visuels 255, 521
Précipité rétrocornéen en « graisse de mouton » 457
Pré-éclampsie 342
Pré-*plus disease* 679
Pression de perfusion (PP) 575
Pression partielle artérielle 72
— acétazolamide 74
— contrôle 407
— hypercapnie 73
— hyperoxie 72

— hypoxie 72, 73
— lactate 73
— NO 74
— prostaglandine 73, 74
Pression systémique 110
Pression veineuse (Pv) 575
Prolifération fibrovasculaire 433
Propagation de la coagulation 155
— phase de propagation de la coagulation **156**
— temps de prothrombine (TP) 156
— temps de thromboplastine partielle activée (aPTT) 156
— thrombinographie 155, **156**
Propranolol 551
Prostaglandines 70, 168
Protéine
— Bcl-2 186
— C 609
— DD 187
— kinase C 365
— réactive 207
Prothrombine 155
— facteur II 609
Pseudo-drusen réticulé 722
Purtscher 593
Pyruvate/lactate 93

R

Radiothérapie 770
Ralentissement circulatoire 614
— dilatation veineuse 614
— vidéo-angiographie 614
Ranibizumab 209, 643, 646
Raynaud (syndrome) 164, 550
Récepteur au VEGF 220
Réduction du flux sanguin 758
Régulation de l'endothélium vasculaire 117
— acide arachidonique 117
— activité plaquettaire 117
— endothéline 1 117
— molécule vasoactive 117
— NO 117
— perméabilité vasculaire 117
— pression artérielle 117
Régulation du débit oculaire 66
Remodelage vasculaire 317
Réponse hémodynamique 87
— papillotement 87
— stimulation visuelle 87
Réponse hyperhémique 87-89
Réseau artériel 33, 34
Réseau capillaire 34, 35, 42
Réseau veineux 34, 42
— structure 34
— veine ciliaire antérieure 42
— veine ciliaire postérieure 42
— veine rétinienne 34
— veine vortiqueuse 42
Résistance vasculaire (R) 575
Résonance magnétique dynamique à contraste amplifié 47
Retaane 789
Rétine
— externe 100, 101, 105, 106
— interne 102, 105, 106
— ischémique 604-606
Rétinite 3, 4
— à CMV 473, 472
— pigmentaire 106, 735-738
Rétinopathie de la prématurité 106, 196, 675, 682
— acidose 677
— âge et site d'apparition 680
— âge gestationnel 677
— aspect clinique 678
— aspect clinique 678
— esclérose 684
— chirurgie des stades 4b sévères et 5 685
— chirurgie « à ciel ouvert » 685
— classification 678
— complication 682, 683, 685
— cryothérapie 682
— décollement de rétine rhéomatogène 681
— décollement de rétine tractionnel 681
— définition du stade seuil 682
— dépistage 681
— dilaté 678
— examen de contrôle 681
— exposition à la lumière 678
— facteur de risque 677
— gémellarité 678
— hémorragie 678
— hyperoxie 196
— hyperoxie relative 676
— IGF-1 676
— incidence et prévalence 678
— indication actuelle 683
— interface vitréorétinienne 681
— localisation 679
— moment de la chirurgie 684
— néovascularisation 676
— œdème conjonctival 682
— origine ethnique 678
— oxygène 677
— photocoagulation à l'arc xenon 682
— photocoagulation au laser 682
— physiopathologie 676
— *plus disease* 679
— poids de naissance 677
— postérieure agressive 678
— premier examen 681
— pré-*plus disease* 679
— régression et résolution 680
— résultats 683, 685
— TGF β_1 676
— tortueux 678
— traitements 682-684
— utilisation de l'oxygène 675
— VEGF 196, 676
— vitamine E 678, 684
— vitrectomie 684
— vitrectomie « à ciel ouvert » **685**
— vitrectomie sans préservation du cristallin **685**
Rétinopathie diabétique 3, 4, 197, 259, **267**, 344, 363, 379, 389, 671, 754
— cellule amacrine 259
— déficit du champ visuel 262
— dépistage 399
— diagnostic 392
— ERG-*full field* 259
— ERG-mf 259
— non proliférante 379
— périmétrie 262
— proliférante 381, 390
Rétinopathie drépanocytaire 507, 508
— altération du segment postérieur 507
— cicatrice chorioretinienne noire 508
— décollement de la rétine 509
— « éventail de mer » 509
— hyphéma traumatique 507
— maculopathie drépanocytaire 507
— motte pigmentaire 507
— néovascularisation rétinienne 509
— proliférative 508
— « taches saumon » 507
Rétinopathie hypertensive 324, 330
— aspect de cordons fibreux filiformes 328
— classification 332
— croisement artérioveineux 328
— épidémiologie 324
— étoile maculaire 331
— exsudat cotonneux 330
— exsudat dur 331
— exsudat profond 331
— hémorragie 330
— historique 324
— hypertendu jeune versus hypertendu âgé 334
— microanévrisme 330
— modification du calibre artériel 327
— modification du reflet de la paroi vasculaire 328

- œdème papillaire 331
- physiopathologie 325
- présentation clinique 327
- pronostic 333
- reflet argenté 328
- reflet cuivré 328
- reflet élargit 328
- rétinopathie hypertensive 330
- rétrécissement localisé 328
- rétrécissement régulier généralisé 328
- risque cardiovasculaire 333
- signe de Gunn 330
- signe de Salus 329
- tortuosité des vaisseaux 328
- Rétinopathie hypertensive maligne 338, 339
- augmentation de la pression du liquide cérébrospinal 340
- choroïdopathie hypertensive 339
- diagnostic 340
- encéphalopathie hypertensive 340
- épidémiologie 338
- étoile maculaire 338
- évolution 341
- exsudat lipidique 338
- exsudats cotonneux 338
- histopathologie 338
- hypertension maligne secondaire 341
- lignes de Siegrist 340
- neuropathie optique hypertensive 340
- observation clinique 339
- pathogenèse 338
- remplissage choroïdien 339
- résultat 341
- rétrécissement artériolaire 339
- rupture de la barrière hémato-rétinienne 338
- stase du flux axoplasmique 340
- taches d'Elschnig 340
- traitement 341
- transsudat intrarétinien péri-artériolaire 338, 339
- Rétinopathie ou pseudorétinopathie de Purtscher 593-596
- Rétinopathie radique 686-691
- Rétrécissement
- artériolaire 231, 325
- artériolaire focal 327
- artériolaire généralisé 327
- artériolaire pincement artérioveineux 327
- du champ visuel 416
- Rhéophérèse 633, 634
- Rigidité artérielle 317
- Risque cardiovasculaire 317
- atteinte cérébrale 317
- atteinte rénale 317
- infarctus du myocarde 317
- insuffisance cardiaque 317
- RRD
- densité de la réponse relative (ERG multifocal) 258
- rt-PA 637
- hémorragie dans le vitré 638
- héparine 637
- intravitréen 637
- Rubéose irienne 135, 622
- Rupture de la barrière hémato-rétinienne 338

S

- Sarcoïdose 456, 457, 459, 613
- Scière, épisclère et conjonctive
- angiographie fluorescéinée 293
- angiographie au vert d'indocyanine 293
- Sclérite 746
- angiographie à l'ICG 747
- diffuse 746
- nécrosante 747
- nodulaire 746
- Sclérokératite 748
- altération vasculaire occlusive 749
- dégénérescence marginale de Terrien 748

- granulomateuse de Wegener 749
- Sclérose en plaques 461, 550
- atteinte inflammatoire oculaire 462
- décollement de rétine 463
- hémorragie du vitré 463
- manifestation neuro-ophtalmologique 462
- néovaisseau rétinien 463
- névrite optique 462
- *pars planite* 462
- Segment antérieur, évaluation angiographique 291, 292, 417
- Sélectine P 376
- Sensibilité au contraste achromatique 248
- Seuil psychophysique de perception 247
- Sida 474, 549, 551
- Signe de Gunn 330
- Signe de Salus 329
- Simulation du champ bleu 60, 379
- siRNA (*small interfering RNA*) 790
- Somatostatine 790
- Sorbitol 365
- Soulèvement rétinien exsudatif 624
- exsudation chronique 624
- fibrose sous-rétinienne 624
- Spasme artériolaire 534
- Sphingosine 1-phosphate 369
- Squalamine 790
- aminostérol anti-angiogénique 790
- Stase du flux axoplasmique 340
- Statines 790
- Sténose
- carotidienne 561
- du système carotidien 515
- Stimulation visuelle 74
- par flicker 74, 383
- transition lumière/obscurité 74
- vélocimétrie à laser Doppler 74
- Stress oxydatif 367
- Stries angioïdes 503
- Sturge-Weber (syndrome) 769
- Substance vasoactive 118
- acétazolamide 120
- agoniste de récepteur au prostanoloïde FP 119
- agoniste du récepteur EP4 119
- anhydrase carbonique 120
- artère centrale de la rétine 120
- bêtabloquant 119
- choroïde 120
- concentration intraoculaire 121
- COX 118
- COX1 **118**
- COX2 **118**
- flux sanguin 120, 121
- *Ginkgo biloba* 121
- inhibiteur 121
- injection 118
- modification hémodynamique 118
- parasymphomimétique 119
- patient glaucomeux 118
- PG 118
- PGE₂ 119
- PGF₂α 118
- pilocarpine 119
- PO₂ intravitréenne 120
- PO₂ papillaire 120
- PO₂ pré-rétinienne 120
- prostanoloïde 118
- récepteur adrénérique β 119
- récepteur β₁ et β₂ 119
- récepteur FP 118
- récepteur postsynaptique β₁ 119
- récepteur postsynaptique β₂ 119
- récepteur présynaptique β₂ 119
- régulation du flux 119
- sympathicomimétique 121
- système rénine-angiotensine 121
- TXA₂ 118
- uvée antérieure 121
- voie systémique 121
- voie topique 118

- Substrat énergétique 92
- activité fonctionnelle 92
- utilisation 92
- Sulfonylurée 362
- Susac (syndrome) 539
- Sympathectomie thoracique 168
- Syndrome
- ARN 472
- d'hyperviscosité 481, 673
- d'ischémie oculaire 515-524, 671
- de la crosse aortique 522
- des antiphospholipides 467, 550
- des apnées du sommeil 321
- de la crosse aortique 522
- PORN 472
- pseudoexfoliatif 749
- Syndrome vasospastique 522, 547, 745
- altération du champ visuel 548
- capillaroscopie des ongles 547
- *dips* 548
- courbe de Bebie 548
- endothéline 1 547-548
- indice de masse corporelle 547
- inhibiteur de canaux calciques 548
- glaucome 549
- *overdips* 548
- papille optique 548
- primaire 547
- secondaire 547
- test de provocation au froid 548
- Système artériel carotido-basilaire 305
- Système hyaloïdien
- artère carotide interne primitive 10
- artère ciliaire courte postérieure 12
- artère hyaloïdienne 10
- canal de Cloquet 13
- corps ciliaire 12
- grand cercle artériel de l'iris 12
- membrane pupillaire 11
- papille de Bergmeister 13
- réseau choroïdien 12
- *tunica vasculosa lentis* 10
- *tunica vasculosa lentis anterioris* 13
- *tunica vasculosa lentis lateralis* 13
- vaisseaux rétinien 13
- vaisseaux chez l'embryon **12**
- *vasa hyaloidpropria* 12
- *vasa hyaloidea propria* 10
- Système nerveux autonome 318
- Système rénine-angiotensine 318, 402, 408
- Système vasculaire « extraoculaire » 10
- angioblaste 10
- initiation 10
- vaisseau annulaire 10
- veine annulaire 10
- Système vasculaire foetal
- artère ophtalmique interne **11**
- développement 10
- plexus veineux infraorbitaire **11**
- plexus veineux supraorbitaire **11**

T

- Tabagisme 534
- Tache d'Elschnig 337, 340, 563
- Tache de bougie 457
- Tache de Roth 133
- Télangiectasie maculaire idiopathique 272
- Télangiectasie rétinienne idiopathique juxtafovéolaire 692, 698, 699, 702
- Télangiectasie rétinienne primaire 692
- anévrysme miliaire de Leber 692
- Temps circulatoire 482
- artériel normal 482
- tardif 482
- veineux précoce 482
- Tension artérielle 390
- systolique digitale 166
- Test au froid 167
- glaucome à basse tension 167

- migraine 167
- ralentissement circulatoire 167
- vasospasme 167
- Tests de la vision des couleurs 250
- Test de sensibilité au contraste achromatique 248
- Tête du nerf optique 66, 107
 - augmentation de la Ppm par l'hypertension systémique 67
 - autorégulation au sens large 67
 - autorégulation du débit sanguin 66
 - CO₂ artériel (PaCO₂) 110
 - gradient intravitréen de PO₂ 107
 - hyperoxie systémique 108
 - hypoxie systémique 109
 - mécanisme myogénique 68
 - mesure de la PO₂ 107
 - méthode de phosphorescence 107
 - modulation du tonus artériel 69
 - NO 69, 110
 - PO₂ dans le tissu de la tête du nerf optique 107
 - PO₂ papillaire 110
 - PO₂ prépapillaire 107, 110
 - régulation de la PO₂ papillaire 108
 - variation de la Ppm par changement de la PIO 66
 - viscosité 66
 - voie métabolique de l'hypercapnie 111
- TGFβ₁ 676
- Thalassémie 500
- Thalasso-drépanocytose 502
- Thérapie photodynamique 563
- Thiazolidinedione 362
- Thrombine 155
- Thrombolyse 636
 - artère ophtalmique 636
 - hémorragie intravitréenne 637
 - urokinase 636
- Thrombophilie 153, 158, 159, 609
- Thrombophlébite cérébrale 613
- Thrombose 158, 534
 - de la veine centrale 4
- Thrombospondine (TSP) 790
- Tissu du segment postérieur 793
- TNFα 197, 204, 376
 - ARN messager du VEGF 204
 - macrophage 204
- Tomographie en cohérence optique (Voir : OCT)
- Doppler 56-58
- Tortuosité
 - des vaisseaux 328
 - veineuse 232
- Toxémie gravidique 563, 565
 - rétinopathie hypertensive 565
- Traitement
 - anti-angiogénique 209, 789, 790, 791
 - corticostéroïdien 757
 - de l'hypertension 321-323
 - hormonal 627
- Traitement fibrinolytique 537, 628
 - hémorragie intravitréenne 628
 - injection directe dans une veine rétinienne 628
 - streptokinase 628
 - voie intravitréenne 628
- Traitement médical 407, 524, 627
 - apnée du sommeil 627
 - diabète 627
 - facteur de risque vasculaire 627
 - hyperlipidémie 627
 - hypertension 627
 - surcharge pondérale 627
- Transforming Growth Factor β 790
- Transillumination 767
- Transsudat intrarétinien péri-artériolaire 338, 327
- Traumatisme chimique, ischémie conjonctivale 750
- Triade de Virchow 160, 607
- Triamcinolone acétonide 211

- Tronc artériel brachiocéphalique 21
 - aorte thoracique 21
 - artère carotide commune 22
 - artère carotide externe 23
 - artère carotide interne 22
 - artère sous-clavière 22
- Troubles de la coagulation 627
 - anticorps antiphospholipides 627
 - facteur V Leiden 627
- Troubles hémorhéologiques 611
 - plasmatique 611
 - VIH 611
 - viscosité sanguine 611
- Troxérutine 629
- Tryptophanyl-ARNt synthase 206
- Tuberculome choroïdien 468
- Tuberculose 467
- Tuberculose oculaire 468
- Tumeur de l'iris 752
 - hémangiome 753
 - léiomyome 753
 - mélanome 753
 - nævus 753
 - métastatique 753
- Tumeur oculaire 755

U

- Ultrasonographie A et B 767
- Urokinase 157
- Uvéite 748, 755
 - antérieure 748
 - de Fuchs 748

V

- Vaisseau
 - collatéral 233, 603
 - nourricier 776
 - rétinien 53
- Vaquez (maladie) 490
- Vascularisation
 - de la conjonctive 42
 - de la sclère 42
 - de l'épiscière 42
 - de l'iris 43
 - du corps ciliaire 43
- Vascularite 674
 - à cytomégalovirus 140
 - Behçet (maladie) 674
 - classification 674
 - collagénose 674
 - Eales (maladie) 674
 - étiopathogénie 674
 - givrée 474
 - rétinite non nécrosante 674
 - sarcoïdose 674
 - vascularite d'origine infectieuse 140, 674
- Vascularite rétinienne 447, 451, 453, 456, 467, 469
 - abcès sous-rétinien 469
 - angiographie à la fluorescéine 455
 - angiographie au vert d'indocyanine 455
 - antigène-S 454
 - artérite 447, 449
 - atteinte choroïdienne 468
 - auto-immune 454
 - Behçet (maladie) 459
 - *birdshot* 451
 - capillarite 447
 - causes non infectieuses 448
 - cellules inflammatoires dans le vitré 448
 - choriocapillarite 448
 - chorioretinopathie 454
 - chorioretinopathie de type *birdshot* 453
 - choroïdite 448
 - choroïdite de type serpigineuse 469
 - connectivité 451
 - diagnostic 454, 470
- d'origine infectieuse 452
- électrorétinogramme 455
- endophtalmie 469
- engorgement des vaisseaux 448
- étiologie 448
- et maladie systémique 452
- fausse vascularite 448
- granulome 448
- hyalite 453
- idiopathique 448, 452
- infiltrat lymphocytaire 454
- infiltration du tissu rétinien 448
- inflammation intraoculaire 447
- infliximab 456
- isolée 452
- lupus érythémateux systémique 463
- lymphome 448
- maladie de Behçet 451
- maladie systémique 447
- méningite tuberculeuse 468
- pars planite 451
- pathogénie 454, 468
- périphlébite 447
- périphlébite rétinienne 469
- phlébite 447, 449
- phlébite et artérite combinées 449
- sarcoïdose 451, 456
- sclérose en plaques 461
- segmentaire 449
- syndrome des antiphospholipides 467
- traitement 456, 470
- tubercule choroïdien 468
- tuberculome choroïdien 468
- tuberculose 467
- tuberculose extrapulmonaire 468
- tuberculose oculaire 468
- tuberculose pulmonaire 468
- uvéite antérieure 453, 468
- uvéite intermédiaire 468
- vaisseau fantôme 449

- Vascularite rétinienne virale 140, 452, 472, 674
- nécrose rétinienne aiguë 472
- rétinite à CMV 472, 473
- syndrome ARN 472
- syndrome PORN 472
- vascularite givrée 474
- VIH 474
- virus HTLV-I 474
- Vasculogénèse 195
- angioblaste 195
- Vasculopathie polyophtalmique choroïdienne 730
- Vasoconstriction 325, 602
- mécanisme myogénique 602
- Vasomotricité 71, 72
- Vasospasme 164, 547, 548
- amaurose fugace 548
- artérite à cellules géantes 549
- arthrite rhumatoïde 550
- astrocytes de la rétine 222
- atteinte choroïdienne 549
- barrière hémato-rétinienne 222
- Behçet (maladie) 550
- cancer 551
- capillaroscopique 164
- cérébral 165
- cornée 223
- coronaire 165
- Crohn (maladie) 550
- dermatomyosite 164
- drépanocytose 550
- digestif 166
- endothéline 1 550
- épithélium pigmentaire 222
- glaucome 549
- hyperperméabilité du vaisseau sanguin 222
- ischémie oculaire 166
- lupus érythémateux systémique 550
- médicamenteux 166
- migration chimiotactique 223
- neuropathie optique héréditaire de Leber 550

- neuropathie optique ischémique antérieure non artéritique 549
- néovascularisation 222
- occlusion de l'artère rétinienne 548
- occlusion veineuse rétinienne 549
- occupationnel 166
- oculaire 165
- origine iatrogène 551
- périphérique 574
- phénomène de Raynaud 164, 550
- primitif 165
- réponse inflammatoire 223
- rétinopathie de la prématurité 222
- rétinopathie diabétique 222
- sclérodémie 164
- sclérose en plaques 550
- secondaire 166, 547, 550
- Susac (syndrome) 549
- syndrome des anti-antiphospholipides 550
- VEGF 47, 78, 197, 222, 369, 408, 639, 642, 676, 714, 789
- VEGF_b 206
- VEGF-trap 790
- VEGF-Trap-Eye 210
- VIH 551

Veine 25

- angulaire 25
- centrale de la rétine 25
- en chapelet 234
- jugulaire interne 25
- ophthalmique 25
- orbito-lacrymo-faciale 25
- sinus caverneux 25
- vortiqueuse 25, 783

Vélocimétrie à laser Doppler 53, 379

Verre à trois miroirs 2

Virus HTLV-I 474

Viscosité sanguine 160

Vision des couleurs 247, 249, 250, 251

Vitesse circulatoire 61, 630

- hématocrite cible 632
- index de résistance 632
- temps circulatoire 630

Vitrectomie 421, 424, 657, 684

- adhérence vitréomaculaire 657
- décollement postérieur du vitré 657
- décollement rétinien tractionnel 657
- néovascularisation rétinienne 657
- œdème maculaire 657
- résultat 685

Vogt-Koyanagi-Harada (maladie) 568

Voie

- anti-apoptotique Akt/PKB 188
- apoptotique 186
- de signalisation des MAPK 187

Von Hippel-Lindau (maladie) 771

W

Wagner (syndrome) 18

Waldenström (maladie) 487

- immunoglobuline monoclonale 488

Walker-Warbug (syndrome) 18

- POMT-1 18
- POMT-2 18

Wyburn-Mason (syndrome) 779

Z

Zone de « partage des eaux » 28, 37, 284, 285, 290, 303, 519, 716, 718

- néovascularisation 718
- topographie 719
- vidéoangiographie ICG 718

Page blanche

409156-(I)-(6,5) CSB – B115° – NOR

Photocomposition : Nord Compo
59650 Villeneuve-d'Ascq

Impression et reliure : Pollina s.a.
85400 Luçon - N° XXXXX

ELSEVIER MASSON SAS
62, rue Camille-Desmoulins
92442 Issy-les-Moulineaux Cedex
Dépôt légal : mai 2008

Imprimé en France