

OCCLUSIONS VEINEUSES RETINIENNES

Agnès GLACET-BERNARD

Gabriel COSCAS, Constantin J. POURNARAS

Avec la collaboration de Michel PAQUES



Bsof

Bulletin
des Sociétés
d'Ophthalmologie
de France

OZDex®

(Implant intravitréen à base de dexaméthasone 0,7 mg)

Amélioration prolongée de la vision jusqu'à 6 mois avec une injection unique^{1,2}



Indiqué en première intention^(3,4) dans le traitement des patients adultes présentant :

OVR Un œdème maculaire suite à une occlusion de la branche veineuse rétinienne (OBVR) ou de la veine centrale de la rétine (OVCR)

Uvélite Une inflammation du segment postérieur de l'œil de type uvélite non-infectieuse

OZDUREX® est un médicament d'exception qui doit être prescrit en conformité avec sa fiche d'information thérapeutique. Prescription réservée aux spécialistes en ophtalmologie.

OZDUREX 700 microgrammes, implant intravitréen avec applicateur
COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE Un implant contient 700 microgrammes de dexaméthasone. Excipients* FORME PHARMACÉUTIQUE* **INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES** OZDUREX est indiqué dans le traitement des patients adultes présentant un œdème maculaire suite à une occlusion de la branche veineuse rétinienne (OBVR) ou de la veine centrale de la rétine (OVCR). OZDUREX est indiqué dans le traitement des patients adultes présentant une inflammation du segment postérieur de l'œil de type uvélite non-infectieuse. **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION** OZDUREX doit être administré par un ophtalmologiste expérimenté dans les injections intravitréennes. **Posologie** : La dose recommandée est d'un implant OZDUREX à administrer dans le vitré de l'œil atteint. L'administration simultanée dans les deux yeux n'est pas recommandée. Les patients chez qui une amélioration de la vision est maintenue ne doivent pas être traités à nouveau. Les patients présentant une détérioration de leur vision, qu'OZDUREX ne parvient pas à ralentir, ne doivent pas être traités à nouveau. À ce jour, il n'existe pas d'expérience d'administration de doses répétées dans l'uvélite non-infectieuse du segment postérieur ou allant au-delà de 2 administrations dans l'occlusion veineuse rétinienne. Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance après l'injection pour permettre une prise en charge précoce en cas d'infection ou d'augmentation de la pression intraoculaire. **Groupes de patients particuliers** : Patients âgés (65 ans et plus) : Aucune adaptation de la dose. Insuffisance rénale : Aucune précaution particulière. Insuffisance hépatique : Aucune précaution particulière. **Population pédiatrique** : Utilisation non justifiée pour l'occlusion veineuse. Aucune donnée disponible pour l'uvélite. **Mode d'administration** : Implant intravitréen à usage unique. Avec applicateur réservé à la voie intravitréenne uniquement. Chaque applicateur ne peut être utilisé qu'une seule fois pour le traitement d'un seul œil. **CONTRE-INDICATIONS** OZDUREX est contre-indiqué dans les situations suivantes : hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients ; infection post-oculaire ou oculaire active ou suspectée, incluant notamment la plupart des maladies virales de la cornée et de la conjonctive, dont la kératite épithéliale active à Herpès simplex (kératite dendritique), la varicelle, les infections mycobactériennes et les mycoses ; Glaucome avancé ne pouvant être correctement maîtrisé par la seule prise de médicaments ; œil aphaque avec rupture de la capsule postérieure du cristallin ; œil avec implant dans la chambre antérieure (CA) et rupture de la capsule postérieure du cristallin. **MISES EN GARDE SPÉCIALES ET PRÉCAUTIONS D'EMPLOI** Les injections intravitréennes, dont les injections d'OZDUREX, peuvent être associées à une endophthalmitie, une inflammation intraoculaire, une augmentation de la pression intraoculaire et un décollement de la rétine. Il convient de toujours appliquer les techniques d'asepsie appropriées à l'injection. De plus, les patients doivent faire l'objet d'une surveillance après l'injection pour permettre un traitement précoce en cas d'infection ou d'augmentation de la pression

intraoculaire. Les patients doivent être informés que tout symptôme évocateur d'une endophthalmitie ou toute autre pathologie cédant précédemment doit être signalé sans délai. Tous les patients présentant une déchirure de la capsule postérieure du cristallin, par exemple ceux qui ont un implant postérieur et/ou ceux qui présentent une perte de substance de l'iris (suite à une iridectomie, par exemple) avec ou sans antécédents de vitrectomie, ont un risque de migration de l'implant vers la chambre antérieure. Chez ces patients, hormis les patients présentant une contre-indication qui ne doivent pas recevoir OZDUREX, OZDUREX doit être administré avec prudence et uniquement après une évaluation attentive des risques et bénéfices. Ces patients doivent faire l'objet d'une surveillance étroite afin de détecter tout signe de migration de l'implant. L'administration de corticostéroïdes peut provoquer des cataractes sous-capsulaires postérieures, un glaucome, et peut entraîner des infections oculaires secondaires. Suite à la première injection, l'incidence de la cataracte apparaît plus élevée chez les patients présentant une uvélite non-infectieuse du segment postérieur par comparaison aux patients présentant une OBVR/OVCR. Dans les études cliniques portant sur l'OBVR/OVCR, la cataracte a été rapportée plus fréquemment chez les patients phasiques recevant une seconde injection. La prévalence d'une hémorragie conjonctivale chez les patients présentant une uvélite non-infectieuse du segment postérieur apparaît plus élevée par comparaison aux patients présentant une OBVR/OVCR. Comme attendu avec les traitements corticostéroïdes oculaires et les injections intravitréennes, une augmentation de la pression intraoculaire (PIO) peut être observée. Par conséquent une surveillance régulière de la PIO, quelle que soit la PIO initiale, est nécessaire et toute augmentation doit être prise en charge de manière adéquate après l'injection. Les corticostéroïdes oculaires ont été utilisés avec prudence chez les patients présentant des antécédents d'Herpès simplex oculaire et ne doivent pas être utilisés en cas d'Herpès simplex oculaire actif. Un traitement bilatéral de façon simultanée n'est pas recommandé. Non recommandé chez les patients souffrant d'un œdème maculaire consécutif à une occlusion de la veine rétinienne avec ischémie rétinienne significative. Utiliser avec précaution chez les patients traités par anticoagulants ou antiagrégant plaquettaires. **INTERACTIONS AVEC D'AUTRES MÉDICAMENTS ET AUTRES FORMES D'INTERACTIONS*** Absorption systémique minimale. Aucune interaction n'est attendue. **FÉCONDITÉ GROSSESSE ET ALLAITEMENT*** Grossesse : Non recommandé. Allaitement : Non recommandé. **Fécondité** : Absence de données. **EFFETS SUR L'APTITUDE À CONDUIRE DES VÉHICULES ET À UTILISER DES MACHINES*** EFFETS INDÉSIRABLES* OZDUREX : L'augmentation de la pression intraoculaire (2,4 %) et l'hémorragie conjonctivale (14,7 %) étaient les effets indésirables les plus fréquemment rapportés chez les patients ayant reçu OZDUREX dans les deux études cliniques de phase III. Au cours de ces deux études cliniques, les effets indésirables suivants ont été rapportés et

sont considérés comme liés au traitement par OZDUREX : Affections du système nerveux : Fréquent : Maux de tête, Affections oculaires : Très fréquents : Augmentation de la pression intraoculaire, hémorragie conjonctivale ; Fréquents : Hypertension oculaire, décollement du vitré, cataracte, cataracte sous-capsulaire, hémorragie du vitré, trouble de la vision, opacités du vitré (notamment corps flottants du vitré), douleurs oculaires, photopisie, œdème conjonctival, inflammation de la chambre antérieure (effet Tyndall cellulaire), hypermie conjonctivale ; Peu fréquents ; Déchirure rétinienne, inflammation de la chambre antérieure (effet Tyndall protégée). Le profil de tolérance chez les 341 patients suivis après une seconde injection d'OZDUREX était similaire à celui faisant suite à la première injection. L'incidence globale des cataractes aux yeux ayant reçu OZDUREX dans une étude clinique de phase III. Au cours de cette étude, les effets indésirables suivants ont été rapportés et sont considérés comme liés au traitement par OZDUREX. Affections du système nerveux : Fréquent : Migraine. Affections oculaires : Très fréquents : Augmentation de la pression intraoculaire, cataracte, hémorragie conjonctivale ; Fréquents : Décollement de la rétine, mydrioposies, opacités du vitré, biphétrie, hypermie de la sclère, altération de la vision, sensation anormale dans l'œil, prurit de la paupière. Effets indésirables considérés comme liés à la procédure d'injection intravitréenne plutôt qu'à l'implant de dexaméthasone lui-même. **Expérience post-commercialisation** : Affections oculaires - Endophthalmitie (liée à l'injection), hypotonie de l'œil (associée à une issue du vitré due à l'injection), décollement de la rétine ; Troubles épileptiques et anormales au site d'administration ; Complication de l'implantation du dispositif (mauvais positionnement de l'implant), migration de l'implant avec ou sans œdème de la cornée. **SURDOSAGE** Surveiller la pression intraoculaire et la corriger par un traitement, si le médecin le juge nécessaire. **PROPRIÉTÉS PHARMACODYNAMIQUES*** Classe pharmacothérapeutique : ophtalmologie, anti-inflammatoires, Code ATC : S01BA01. **PROPRIÉTÉS PHARMACOCINÉTIQUES*** **DONNÉES DE SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE*** **DONNÉES PHARMACÉUTIQUES*** Durée de conservation : 3 ans. OZDUREX est à usage unique. **DONNÉES ADMINISTRATIVES** CIP N° 3400949407118 ; implant intravitréen avec applicateur - Boîte de 1 sachet (aluminium) - Prix public TTC : 1069,27 €. Médicament d'exception. Médicament à prescription réservée aux spécialistes en ophtalmologie. Agréé aux collectivités. Remboursement S66. Prix hors liste 1. **DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE** Mai 2013. OZUR02. 13. Représentant local du titulaire de l'AMM : ALLERGAN FRANCE SAS, 12 place de la Défense 92 400 COURBEVOIE. * Pour une information complète, veuillez consulter le Résumé des Caractéristiques du produit disponible auprès du laboratoire.

1. Haller JA et al. Randomized, sham-controlled trial of dexamethasone intravitreal implant in patients with macular edema due to retinal vein occlusion. *Ophthalmology*. 2011;118(11):1334-1346. 2. Lwinder C et al. Dexamethasone Intravitreal Implant for Noninfectious Intermediate or Posterior Uveitis. *Arch Ophthalmol*. 2011;129(5):553-559. 3. HAS-Avis de la commission de la transparence OZDUREX® 0,7 mg de dexaméthasone. 17 novembre 2010. 4. HAS-Avis de la commission de transparence OZDUREX® 0,7 mg de Dexaméthasone. 19 Septembre 2012.

**OCCLUSIONS VEINEUSES
RETINIENNES**



Société d'Ophtalmologie de Paris : Secrétariat : Docteur P. LARRICART, C.H.N.O. des Quinze-Vingts, 28, rue de Charenton, 75012 Paris.
Impression : Groupe CIEL, ZA L'Agavon – 14 Av. Emile Zola – 13170 Les Pennes Mirabeau.
Dépôt légal : Novembre 2011 – ISBN 978-2-9524278-7-6 – ISSN 2118-9056
Index des Annonceurs : ALLERGAN 2^e de couverture.

Édition numérique © 2014 BSOF - Edition L. Tous droits réservés.
† Les Bartavelles - 1051 Route d'Aix - 13420 Gemenos

L'éditeur ne pourra être tenu pour responsable de tout incident ou accident, tant aux personnes qu'aux biens, qui pourrait résulter soit de sa négligence, soit de l'utilisation de tous produits, méthodes, instructions ou idées décrits dans cet ouvrage. En raison de l'évolution rapide de la science médicale, l'éditeur recommande qu'une vérification extérieure intervienne pour les diagnostics et la posologie. Tous droits de traduction, d'adaptation et de reproduction par tous procédés réservés pour tous pays. En application de la loi du 1er juillet 1992, il est interdit de reproduire, même partiellement, la présente publication sans l'autorisation de l'éditeur ou du Centre français d'exploitation du droit de copie (20, rue des Grands-Augustins, 75006 Paris). Cette représentation ou reproduction, par quelque procédé que ce soit, constituerait une contrefaçon sanctionnée par les articles 425 et suivants du Code pénal.

OCCLUSIONS VEINEUSES RETINIENNES

Agnès Glacet-Bernard

Gabriel Coscas, Constantin J. Pournaras

Avec la collaboration de Michel Paques

Avec la participation de :

Jacques Dufaux, Jean-François Korobelnik, Yves Lachkar, Ramin Tadayoni

Et de :

Sophie Arsène, Marielle Atassi-Dumont, Sophie Azria, Violaine Caillaux, Jacqueline Conard,
Christine Fardeau, Jean-François Girmens, Benjamin Guigui, Patricia Haymann,
Dagmar Kuhn, Valérie Le Tien, Guillaume Leroux-les-Jardins, Nicolas Leveziel,
Gérard Mimoun, François Perrenoud, Nathalie Puche, Julien Tilleul,
Catherine Vignal-Clermont, Monika Voigt, Jennyfer Zerbib, Alain Zourdani.

Avec la collaboration de l'équipe de Créteil (Service du Pr Eric Souied)
et du Professeur Gisèle Soubrane,

et en particulier pour l'apport d'imagerie : Florence Coscas, Katia Beladina, Pascale Bornert,
Frank Giorgi, Marc Lasnier, Joëlle Marciano, Nathalie Massamba.

*Les Coordinateurs remercient les 24 co-auteurs pour leur collaboration enrichissante et amicale,
le Pr Christophe Baudouin et le bureau des Sociétés d'Ophtalmologie de France pour la confiance
qu'ils leur ont accordée et pour leur soutien logistique, et
l'imprimeur Christian Lamy pour son concours éditorial chaleureux.*

L'illustration de couverture est l'œuvre de Bertrand DUBOIS (bertranddubois.com)

RAPPORT ANNUEL DES SOCIÉTÉS D'OPHTALMOLOGIE DE FRANCE

Sommaire

Préface (GABRIEL COSCAS, GISÈLE SOUBRANE)	XII
Avant-Propos (ERIC SOUJED)	XV
INTRODUCTION (A GLACET-BERNARD)	XVII
20 IDÉES REÇUES, PARADOXES ET NOUVEAUX CONCEPTS EN MATIÈRE D'OCCLUSION VEINEUSE RÉTINIENNE (A GLACET-BERNARD, GABRIEL COSCAS, CJ POURNARAS)	1
CHAPITRE I : DONNÉES FONDAMENTALES PHYSIOLOGIQUES ET EXPÉRIMENTALES	9
1. ANATOMIE DE LA MICROCIRCULATION RÉTINIENNE (M PAQUES)	11
2. VARIATIONS NYCTHÉMERALES DE LA PRESSION ARTERIELLE ET INTRAOCULAIRE (M PAQUES)	15
3. PHYSIOLOGIE ET RÉGULATION DE LA CIRCULATION (CJ POURNARAS)	17
3.1. BARRIÈRES HÉMATO-RÉTINIENNES	
3.2. DÉBIT SANGUIN RÉTINIEN	
3.3. RÉGULATION DU DÉBIT RÉTINIEN	
3.3.1. Mécanisme myogénique	
3.3.2. Pressions partielles artérielles de l'oxygène et du gaz carbonique	
3.3.3. Mécanisme métabolique	
3.3.4. Métabolisme rétinien et vasomotricité	
3.3.5. Stimulation visuelle et vasomotricité	
3.3.6. Modulation du tonus artériel par l'endothélium ou par l'activité neurogliale	
3.3.7. Contrôle neuronal, endocrinien et paracrine	
3.3.8. Substances en circulation	
4. MODÈLES EXPÉRIMENTAUX ET DONNÉES HISTOPATHOLOGIQUES (CJ POURNARAS)	38
4.1. ANATOMIE DU RÉSEAU VEINEUX	
4.2. TECHNIQUES ET MODÈLES D'OVR	
4.3. PHASE AIGÛE DE L'OVR	
4.4. MODIFICATIONS TARDIVES ET MICRO-ANGIOPATHIE VASOPROLIFÉRATIVE	
- Formation des vaisseaux collatéraux	
- Ischémie	
- Néovascularisation	
4.5. HISTOPATHOLOGIE DE LA RÉTINE ISCHÉMIQUE	
4.6. HYPOXIE ET NÉOVASCULARISATION	
4.7. DYSFONCTIONNEMENT DE LA BARRIÈRE HÉMATO-RÉTINIENNE	
5. HÉMORHÉOLOGIE ET VISCOSITÉ SANGUINE (J DUFAUX)	49
<i>Quelques définitions utiles de l'hémorhéologie</i>	
<i>L'écoulement du sang dans un tube de petit diamètre. Travaux de Fårhaeus</i>	
<i>La viscosimétrie Couette</i>	
<i>Appréciation de l'état d'agrégation des globules rouges pour la rétrodiffusion d'un faisceau laser</i>	
<i>Situation actuelle</i>	
6. VEGF ET AUTRES FACTEURS ANGIOGENIQUES ET INFLAMMATOIRES DANS LES OVR (R TADAYONI)	56
<i>Altérations capillaires</i>	
<i>Baisse de l'acuité visuelle</i>	
<i>VEGF et autres facteurs angiogéniques</i>	
<i>Les voies biologiques attribuées à l'inflammation</i>	

CHAPITRE II : EPIDEMIOLOGIE ET FACTEURS DE RISQUE	63
INTRODUCTION (A <i>GLACET-BERNARD</i>)	65
1. EPIDÉMIOLOGIE : INCIDENCE ET PREVALENCE (<i>JF GIRMENS</i>)	71
2. GLAUCOME ET HYPERTONIE (<i>Y LACHKAR, M VOIGT, J TILLEUL</i>)	75
2.1. PREVALENCE	
2.2. RELATIONS ENTRE GLAUCOME ET OVR	
2.3. DIAGNOSTIC DU GLAUCOME	
2.4. TRAITEMENT DU GLAUCOME EN PRÉSENCE D'UNE OVR	
3. FACTEURS DE RISQUE ARTÉRIEL	88
3.1. FACTEURS DE RISQUE CONVENTIONNELS (<i>J TILLEUL, B. GUIGUI, A GLACET-BERNARD</i>)	
3.1.1. <i>Hypertension artérielle</i>	
3.1.2. <i>Hyperlipidémie</i>	
3.1.3. <i>Diabète</i>	
3.1.4. <i>Tabagisme</i>	
3.1.5. <i>Surpoids</i>	
3.2. APNÉE DU SOMMEIL (<i>G LEROUX-LES-JARDINS, A GLACET-BERNARD</i>)	
3.3. AUTRES FACTEURS DE RISQUE CARDIO-VASCULAIRES (<i>J TILLEUL, V LETIEN, M VOIGT</i>)	
3.3.1. <i>Arythmie par fibrillation auriculaire</i>	
3.3.2. <i>Anticoagulants et anti-agrégants</i>	
3.3.3. <i>Autres facteurs cardiovasculaires</i>	
3.3.4. <i>Hélicobacter Pylori</i>	
4. FACTEURS DE RISQUE VEINEUX	102
4.1. ANOMALIES DE L'HÉMOSTASE (<i>J CONARD</i>)	
4.1.1. <i>Anomalies des fonctions plaquettaires</i>	
4.1.2. <i>Anomalies de la coagulation</i>	
4.1.3. <i>Anomalies de la fibrinolyse</i>	
4.1.4. <i>Homocystéine</i>	
4.1.5. <i>Mutation JAK2</i>	
4.1.6. <i>Anomalies dans les sous-groupes d'OVR</i>	
4.2. ÉLEVATION DE LA VISCOSITÉ SANGUINE ET DE L'AGRÉGATION ÉRYTHROCYTAIRE (<i>A GLACET-BERNARD, J DUFAUX</i>)	
4.3. Les GRANDS SYNDROMES D'HYPERVISCOSITÉ (<i>B GUIGUI</i>)	
4.4. TRAITEMENTS HORMONAUX (<i>D KUHN, A GLACET-BERNARD</i>)	
5. AUTRES	120
5.1. CAUSES INFLAMMATOIRES (<i>C FARDEAU</i>)	
5.1.1. <i>Diagnostic de Vasculite Occlusive</i>	
5.1.2. <i>Etiologie des causes inflammatoires d'OVR</i>	
5.1.3. <i>Considérations spécifiques : Sarcoidose, Maladie de Behcet, Toxoplasmose</i>	
5.2. CAUSES NEURO-OPHTALMOLOGIQUES (<i>C VIGNAL-CLERMONT</i>)	
<i>Quand demander une imagerie cérébrale/orbitaire devant une OVR ?</i>	
5.3. MIGRAINE ET CAUSES DIVERSES (<i>B GUIGUI, J TILLEUL, A GLACET-BERNARD</i>)	
5.3.1. <i>Migraine et Vasospasme</i>	
5.3.2. <i>Altitude et intolérance à l'hypoxie</i>	
5.3.3. <i>Stress</i>	
5.3.4. <i>Bas débit, état de choc, déshydratation, accident de plongée, vaccinations, cancers, etc.</i>	
5.3.5. <i>Grossesse</i>	
5.3.6. <i>Variations saisonnières et Evènements nocturnes</i>	
5.3.7. <i>Causes iatrogènes</i>	
5.4. CAUSES LOCALES (<i>B GUIGUI, A GLACET-BERNARD</i>)	
5.4.1. <i>Pathologie orbitaire : compression externe rétrobulbaire, fracture</i>	
5.4.2. <i>Pathologie papillaire</i>	
5.4.3. <i>Chirurgie ophtalmologique</i>	
5.4.4. <i>Longueur axiale, hypermétropie</i>	
5.4.5. <i>Communications artério-veineuses congénitales : anévrisme cirsoïde, Wyburn-Mason</i>	
5.4.6. <i>Tortuosités vasculaires congénitales</i>	
5.5. FORMES FAMILIALES (<i>JF GIRMENS</i>)	
6. FACTEURS PROTECTEURS (<i>J TILLEUL, A GLACET-BERNARD</i>)	146
ARBRE DÉCISIONNEL DE L'ENQUÊTE ÉTIOLOGIQUE	
QUESTIONNAIRE DES FACTEURS DE RISQUE ET CIRCONSTANCES DÉCLENCHANTES	

CHAPITRE III : SIGNES CLINIQUES ET EVOLUTION	147
1. SÉMIOLOGIE	149
1.1. SIGNES CLINIQUES (A GLACET-BERNARD)	
1.2. ANGIOGRAPHIE ET RÉTINOPHOTOGRAPHIES (D KUHN, A GLACET-BERNARD, G. COSCAS)	
1.2.1. Apport de l'angiographie pour le diagnostic et le pronostic, diagnostics différentiels	
1.2.2. Intérêt des rétinophotographies	
1.2.3. Sémiologie de l'angiographie à la fluorescéine	
1.2.4. Apport de l'angiographie au vert d'indocyanine	
1.2.5. Comment faire une angiographie pour une OVR	
1.2.6. Quand demander une angiographie	
1.3. OCT (G COSCAS, A ZOURDANI, A GLACET-BERNARD)	
1.4. LASER DOPPLER COULEUR (S ARSENE)	
1.5. RETINAL VESSEL ANALYZER (CJ POURNARAS)	
1.6. ERG (P HAYMANN, J MARCIANO)	
1.7. ECHOGRAPHIE (F PERRENOUD)	
1.8. AUTRES : OPHTHALMODYNAMOMÉTRIE, CHAMP VISUEL, RPA (V CAILLAUX)	
2. FORMES CLINIQUES	190
2.1. SELON LA TOPOGRAPHIE (A GLACET-BERNARD)	
2.1.1. occlusion de la veine centrale de la rétine	
2.1.2. Forme Hémicentrale,	
2.1.3. Occlusion de branche veineuse	
2.1.4. Forme bilatérale	
2.2. SELON LE TYPE DE CAPILLAROPATHIE	
2.2.1. Capillaropathie œdémateuse	
- évolution	
- complications de l'œdème maculaire persistant	
2.2.2. Capillaropathie ischémique	
- description	
- conversion en forme ischémique	
- risques évolutifs des formes ischémiques	
- ischémie, hypoxie ou non-perfusion ?	
2.2.3. Néovascularisation du segment antérieur et Glaucome Néovasculaire (J ZERBIB, A GLACET-BERNARD)	
2.3. SELON LE MÉCANISME DE L'OCCLUSION (M PAQUES)	
2.3.1. OVR et occlusion d'une artère cilio-rétinienne	
2.3.2. Occlusion mixte artérielle et veineuse (forme avec blanc péricaveux)	
2.4. SELON LE TERRAIN (A GLACET-BERNARD)	
2.4.1. Sujet jeune	
2.4.2. Terrain polyvasculaire	
2.4.3. OVR et Diabète	
2.5. SELON L'ANCIENNETÉ	
3. CLASSIFICATION (A GLACET-BERNARD)	224
3.1. CLASSIFICATION DES OVCR	
3.1.1. Classification de Gabriel Coscas (1978)	
3.1.2. Classification en 2 formes : ischémique / non-ischémique	
3.1.3. Quantification de l'ischémie, étude pronostique de Créteil	
3.1.4. Classification de Hayreh (1983-1990)	
3.2. CLASSIFICATION DES OBV	
4. PRONOSTIC (A GLACET-BERNARD)	227
4.1. SELON LES CARACTÉRISTIQUES DE L'OVR	
4.1.1. Acuité visuelle initiale	
4.1.2. Angiographie à la fluorescéine	
4.1.3. OCT	
4.1.4. Circulations de suppléance	
4.1.5. Œdème de la papille	
4.1.6. Décollement postérieur du vitré	
4.2. SELON LE TERRAIN	
4.3. PRONOSTIC GÉNÉRAL	

CHAPITRE IV : TRAITEMENT	231
1. TRAITEMENT MÉDICAL (V CAILLAUX, A GLACET-BERNARD)	233
1.1. ANTIAGRÉGANT PLAQUETTAIRES	
1.2. ANTICOAGULANTS	
1.2.1. Anticoagulants classiques, héparines non fractionnées et anti-vitamines K	
1.2.2. Héparine de bas poids moléculaire	
1.2.3. Les nouveaux anticoagulants	
1.3. FIBRINOLYTIQUES	
1.4. CORRECTEURS RHÉOLOGIQUES	
1.5. AUTRES TRAITEMENTS MÉDICAUX	
1.6. HYPEROXIE, CARBOGÈNE, O ₂ HYPERBARE ... (CJ POURNARAS)	
2. HÉMODILUTION (S. ARSÈNE)	244
3. TRAITEMENT LASER (A GLACET-BERNARD, G COSCAS)	251
3.1. DANS LES OBV	
3.1.1. Photocoagulation sectorielle des territoires ischémiques	
3.1.2. Grille maculaire pour OMC persistant	
3.2. DANS LES OVCR	
3.2.1. Photocoagulation panrétinienne	
3.2.2. Grille maculaire pour OMC persistant	
3.3. Traitement du soulèvement exsudatif associé aux dilatations capillaires (M.PAQUES)	
4. INJECTION INTRA-VITRÉENNE	267
4.1. IVT DE STÉROÏDES	
4.1.1. Triamcinolone (S AZRIA, A GLACET-BERNARD)	
4.1.2. Implants de dexaméthasone (Ozurdex®) (A ZOURDANI)	
4.1.3. Implants de fluocinolone (A ZOURDANI)	
4.2. IVT D'ANTI-ANGIOGÉNIQUES (N PUCHE, A GLACET-BERNARD)	
4.2.1. Pegaptanib sodium (Macugen®)	
4.2.2. Bevacizumab (Avastin®)	
4.2.3. Ranibizumab (Lucentis®)	
4.2.4. Effets secondaires comparés des anti-VEGFs	
4.3. IVT DE FIBRINOLYTIQUES (V CAILLAUX, A GLACET-BERNARD)	
5. LES POSSIBILITÉS DE LA CHIRURGIE	295
5.1. CHIRURGIE DE DÉCOMPRESSION (JF KOROBELNIK)	
5.1.2. Neurotomie radiaire dans les OVCR	
5.1.3. Adventicectomie dans les OBV	
5.2. CRÉATION D'ANASTOMOSES (LASER, CHIRURGIE) (JF KOROBELNIK)	
5.3. VITRECTOMIE (G. MIMOUN, A GLACET-BERNARD)	
5.3.1. Hémorragie intravitréenne	
5.3.2. Chirurgie de l'œdème maculaire	
5.3.3. Membrane épirétinienne	
5.4. CANULATION DE VEINE RETINIENNE ET RT-PA (CJ POURNARAS)	
6. TRAITEMENT DE LA RUBÉOSE IRIENNE ET DU GNV (J ZERBIB, A GLACET-BERNARD)	308
7. STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE - ARBRES DÉCISIONNELS (A GLACET-BERNARD, G COSCAS, CJ POURNARAS)	312
7.1. LE CHANGEMENT DE PARADIGME	
7.2. LA PLACE DU TRAITEMENT MÉDICAL ET DE L'HÉMODILUTION	
7.3. LA PLACE DU TRAITEMENT PAR IVT	
- Indications personnalisées selon chaque cas	
- Quel médicament choisir ?	
- Quand démarrer le traitement par IVT ?	
- Quels patients traiter ?	
- Calendrier des injections et du suivi	
- Critères de re-traitement et d'arrêt des IVT	
7.4. LA PLACE DES TRAITEMENTS COMBINÉS	
8. PERSPECTIVES POUR L'AVENIR (M PAQUES)	321
9. CONCLUSION (A GLACET-BERNARD)	323

RAPPORTEURS, AUTEURS et COLLABORATEURS

Sophie ARSENE, Praticien Hospitalier
Ophtalmologie, CHU Bretonneau, Tours
s.arsene@chu-tours.fr

Marielle ATASSI-DUMONT, Praticien Hospitalier
Médecine Interne, Service d'Hématologie Clinique, Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière, Paris
marielle.atassi@psl.aphp.fr

Sophie AZRIA, Assistante Spécialiste
Ophtalmologie, Centre Hospitalier Intercommunal de Villeneuve Saint Georges
sophie.azria@chiv.fr

Violaine CAILLAUX, Interne DES
Ophtalmologie,
Centre Hospitalier Intercommunal, Université Paris-Est Créteil

Jacqueline CONARD, Praticien Hospitalier
Maître de Conférences des Universités
Hématologie Biologique, Hôtel Dieu
jacqueline.conard@htd.aphp.fr

Gabriel COSCAS, Professeur Emérite
Professeur des Universités
Ophtalmologie, Centre Hospitalier Intercommunal, Université Paris-Est Créteil
gabriel.coscas@gmail.com

Christine FARDEAU, Praticien Hospitalier
Ophtalmologie, Groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière
christine.fardeau@psl.aphp.fr

Jacques DUFAUX, Professeur Honoraire
Professeur des Universités
Laboratoire Matière et Systèmes Complexes (UMR CNRS 7057), Université Paris 7 - Denis Diderot
jacques.dufaux@orange.fr

Jean-François GIRMENS, Praticien Hospitalier
Ophtalmologie, CHNO des Quinze-Vingts & Institut de la Vision, Paris
girmens@quinze-vingts.fr

Agnès GLACET-BERNARD, Praticien Hospitalier
Professeur Associé au Collège de Médecine des Hôpitaux de Paris
Ophtalmologie, Centre Hospitalier Intercommunal de Créteil
agnes.glacet@chicreteil.fr

Benjamin GUIGUI, Chef de Clinique-Assistant
Ophtalmologie, Centre Hospitalier Intercommunal, Université Paris-Est Créteil
benjamin.guigui@chicreteil.fr

Patricia HAYMANN-GAWRILOW, Praticien Hospitalier
Ophtalmologie, Centre Hospitalier Intercommunal de Créteil
patricia.haymann@chicreteil.fr

Jean-François KOROBELNIK, PU-PH
Professeur des Universités
Ophtalmologie, CHU Pellegrin, INSERM U897, Université Bordeaux Segalen
jean-francois.korobelnik@chu-bordeaux.fr

Dagmar KUHN, ancien Chef de Clinique-Assistant
Ophtalmologie,
Centre Hospitalier Intercommunal de Créteil et Clinique Gaston Métyvet

Yves LACHKAR, Chef de service
Professeur Associé au Collège de médecine des hôpitaux de Paris
Ophtalmologie, Hôpital Saint Joseph, Paris
ylachkar@hpsj.fr

Valérie LE TIEN, Praticien Hospitalier Temps Partiel
Ophtalmologie, Centre Hospitalier Intercommunal de Créteil
valerie.letien@chicreteil.fr

Guillaume LEROUX LES JARDINS, Chef de Clinique - Assistant
Ophtalmologie, Groupe Hospitalier Cochin-Hôtel Dieu, Université Paris Descartes
glerouxlesjardins@gmail.com

Gérard MIMOUN, Ancien Assistant Spécialiste
Ophtalmologie, Centre Hospitalier Intercommunal de Créteil et Centre Ecole Militaire
gemimoun@gmail.com

Michel PAQUES, PU-PH,
Professeur des Universités
Ophtalmologie, CHNO des Quinze-Vingts & Institut de la Vision
INSERM U968 & Université Paris 6 - Pierre et Marie Curie
mp@cicoph.org

François PERRENOUD
Ophtalmologie, Centre Hospitalier Intercommunal de Créteil
Centre Explore-Vision, Paris 1er

Constantin J POURNARAS, Responsable d'Unité
Professeur Associé
Ophtalmologie, Hôpitaux Universitaires de Genève, Genève, Suisse
Constantin.Pournaras@hcuge.ch

Nathalie PUCHE, Chef de Clinique - Assistant
Ophtalmologie, Centre Hospitalier Intercommunal, Université Paris-Est Créteil
nathalie.puche@gmail.com

Ramin TADAYONI, Praticien Hospitalier (à confirmer)
Ophtalmologie, Hôpital Lariboisière,
Université Paris Diderot – Paris 7
ramin.tadayoni@lr.b.aphp.fr

Julien TILLEUL, Assistant Spécialiste
Ophtalmologie, Centre Hospitalier Intercommunal de Créteil
julien.tilleul@chicreteil.fr

Catherine VIGNAL-CLERMONT, Praticien Hospitalier
Ophtalmologie, Fondation Ophtalmologique Adolphe Rothschild & Hôpital Lariboisière, Paris
cvignal@fo-rothschild.fr

Monika VOIGT, Ancien Assistant Spécialiste
Ophtalmologie, Centre Hospitalier Intercommunal de Créteil
voigtmon@yahoo.fr

Jennyfer ZERBIB, Chef de Clinique-Assistant
Ophtalmologie, Centre Hospitalier Intercommunal, Université Paris-Est Créteil
jennyfer.zerbib@chicreteil.fr

Alain ZOURDANI, Ancien Assistant Spécialiste
Ophtalmologie, Hôpital Saint Roch et Centre Nice-Retina, Nice
alain.zourdani@yahoo.fr

Préface

Pendant de longues années, nos possibilités thérapeutiques dans le cas des *Occlusions Veineuses Rétiniennes*, semblaient rester très limitées et inchangées depuis les grandes études thérapeutiques concernant l'action possible de la photocoagulation au Laser pour lutter contre les complications, néovascularisation et œdème maculaire.

Certes, l'angiographie à la fluorescéine avait permis d'analyser les multiples tableaux cliniques, de mettre en évidence les troubles de la dynamique circulatoire rétinienne et de démontrer qu'il n'y avait pas d'arrêt circulatoire complet au site de l'occlusion mais seulement un retard circulatoire, plus ou moins marqué avec une gêne à la circulation de retour, expliquant la dilatation, les sinuosités des veines rétiniennes et les hémorragies. Mieux encore, l'angiographie permettait, seule et pour la première fois, d'analyser le lit capillaire rétinien, démontrant l'existence de territoires de non-perfusion (qu'il s'agisse de la périphérie ou de la région maculaire) et/ou la présence d'un œdème maculaire (diffus ou cystoïde).

Le degré d'atteinte du lit capillaire («capillaropathie œdémateuse» et «capillaropathie ischémique») devenait l'élément essentiel du pronostic et des modalités évolutives ultérieures. De même apparaissait, malgré de nombreuses similitudes, la différence essentielle entre les occlusions de branche veineuse et celles de la veine centrale dans lesquelles des phases successives d'aggravation restent toujours à craindre, dans les trimestres qui suivent les premiers symptômes, avec un risque de développement progressif et sévère de la non-perfusion et de l'ischémie.

La cause déclenchante initiale et celle de ces éventuelles poussées évolutives restent cependant très mal définies malgré tous nos efforts. Aujourd'hui encore, le début clinique semble multifactoriel et lié à l'existence d'une compression et d'une altération pariétales (dans la lame criblée ou au niveau d'un croisement artério-veineux) intriquées avec de multiples facteurs oculaires ou systémiques, qui justifient un bilan complet.

Plus récemment, l'apport presque simultané de nouvelles possibilités thérapeutiques et l'apport si précieux de l'OCT Spectral-Domain pour en tester l'efficacité, ont transformé nos possibilités d'action pour préserver la vision de nos patients.

C'est dans cet esprit que le Rapport présenté cette année, à l'occasion de la *Réunion Plénière des Sociétés d'Ophthalmologie de France*, par le Docteur Agnès Glacet-Bernard, vient faire une synthèse tout à fait remarquable de l'ensemble des données déjà acquises et de celles qui sont en cours d'évaluation.

Toutes les données fondamentales, physiologiques et expérimentales, concernant la micro circulation rétinienne, y sont exposées ainsi que l'épidémiologie et les facteurs de risque qui précèdent l'apparition de cet accident rétinien, relativement sévère et qui menace toujours d'une manière importante la fonction visuelle.

Même si le diagnostic clinique peut sembler relativement facile, la reconnaissance de chacun des tableaux et de leurs particularités ainsi que de diverses modalités évolutives (qui serviront de guide pour les indications thérapeutiques) nécessite d'importants développements, faisant appel à toutes nos connaissances et à tous nos moyens d'exploration. Cette étude clinique avec une séméiologie précise sert de base à toutes les approches thérapeutiques qui seront détaillées, analysées et évaluées avec objectivité et précision.

C'est cet ensemble de qualités et la grande expérience d'Agnès Glacet-Bernard et de toute la grande Equipe de Collaborateurs qui feront de cet ouvrage un livre très apprécié par les Ophthalmologistes, étudiants, praticiens, chercheurs ou enseignants.

Les occlusions veineuses semblaient totalement connues dans leur physiopathogénie, leurs aspects évolutifs cliniques et leur thérapeutique, depuis le précédent rapport de la Société Française d'Ophthalmologie de 1978. Après une longue période de stabilité, telle une belle endormie, les occlusions veineuses se sont réveillées. Le docteur Agnès Glacet-Bernard leur a toujours été fidèle et, par ses travaux, centrés pour la plupart sur la viscosité sanguine, a tenté d'en varier les approches thérapeutiques et d'en améliorer le pronostic.

Gabriel Coscas

Préface

Au cours de ces dernières années, de nombreuses modifications sont intervenues. Tout d'abord l'implication des mécanismes de l'inflammation (détaillé par le docteur Tadayoni) qui ont bousculé notre vision mécanistique du modèle « contenant, contenu ». Certes la disposition anatomique, l'artériosclérose, les modifications du sang circulant en particulier la viscosité, restent déterminants, mais ce sont surtout les cytokines qui s'avèrent actuellement les éléments centraux.

Celles-ci sont retrouvées dans l'humeur aqueuse ainsi que dans le vitré en grand nombre et leur concentration importante explique leur retentissement sur la « paroi vasculaire et les éléments figurés du sang ». Les cytokines de l'inflammation sont impliquées en amont. Ainsi un cercle vicieux s'établit où l'inflammation modifie les vaisseaux qui en réponse entraînent l'accentuation de l'œdème.

Le rapport du docteur Agnès Glacet-Bernard fait le point sur toutes ces nouvelles acquisitions. Il nous reste à déterminer quelle est la cause déclenchante initiale de cette affection, bien sur multifactorielle comme la majorité d'entre elles, mais où existent certainement des facteurs actuellement non encore identifiés.

Nous pouvons faire confiance au docteur Agnès Glacet-Bernard pour tenter de tout mettre en œuvre pour lever le voile recouvrant à présent l'inconnu.

Professeur Gisèle Soubrane

Avant-Propos

Eric SOUIED

Il a fallu de nombreuses années avant que n'apparaissent d'importantes avancées diagnostiques et thérapeutiques dans le domaine des occlusions veineuses. Ce remarquable ouvrage regroupe l'ensemble des aspects fondamentaux, des aspects cliniques et des aspects thérapeutiques, en plein essor.

Les mécanismes physiopathogéniques complexes des occlusions veineuses sont ici clairement rapportés, de façon détaillée et pédagogique. Ces mécanismes, associés aux facteurs de risque, vont orienter le bilan clinique devant une occlusion veineuse. En parallèle du bilan clinique, l'imagerie maculaire, angiographie et OCT, vont permettre de détailler le phénotype de l'occlusion veineuse, puis d'orienter vers une indication thérapeutique.

Les indications des traitements classiques (photocoagulation laser, traitement médical, hémol-dilution, chirurgie) sont expliquées avec un substantiel esprit de synthèse ainsi que les résultats des nouvelles études sur les injections intra-vitréennes de substances anti-œdémateuses (stéroïdes, anti-VEGF). A partir des données de la littérature, une stratégie thérapeutique est proposée pour guider la prise en charge des patients.

A l'heure où ces nouvelles thérapeutiques émergent et permettent pour la première fois d'améliorer le pronostic visuel dans certaines formes d'occlusion veineuse rétinienne, il est plus que jamais essentiel de répertorier la grande diversité des formes cliniques et leurs modalités évolutives, dans le but définir la meilleure prise en charge pour le patient.

Liste des abréviations

OBV : occlusion de branche veineuse rétinienne
OVCR : occlusion de la veine centrale de la rétine
OVHC : occlusion veineuse hémi-centrale
OVR : occlusion veineuse rétinienne

AV : acuité visuelle
ERG : électrorétinogramme
GNV : glaucome néo-vasculaire
HTA : hypertension artérielle
IC : intervalle de confiance
IVB : injection intravitréenne de bevacizumab
IVR : injection intravitréenne de ranibizumab
IVT : injection intravitréenne
IVTA : injection intravitréenne de triamcinolone
OCT : tomographie en cohérence optique
OMC : œdème maculaire cystoïde
OR : odds ratio
P : Parinaud
PIO : pression intra-oculaire
PPR : photocoagulation panrétinienne
et col. : et collaborateurs
 μ ou μm : micron (micromètre)

Introduction

Agnès Glacet-Bernard

J'aimerais commencer cet ouvrage par la phrase d'introduction du rapport rédigé par les Pr COSCAS et DHERMY pour la société française d'ophtalmologie en 1978 : « *Nulle part ailleurs dans l'organisme, l'occlusion d'une petite veine ne semble avoir l'importance et le retentissement qu'elle a dans l'œil. Et surtout, nulle part ailleurs, ses signes, son évolution et ses séquelles ne peuvent y être analysés avec autant de précision en clinique humaine* ». Cette phrase, presque poétique, exprime bien le décalage qui reste d'actualité entre la taille des petites veinules rétinienne altérées et le retentissement visuel parfois majeur. Malgré le développement des techniques d'exploration qui permettent d'améliorer la résolution de l'exploration tissulaire, s'approchant par exemple du tiers de millimètre pour les derniers appareils de scanner et d'IRM, l'ophtalmologue garde ce privilège d'avoir directement accès au réseau vasculaire rétinien de quelques dizaines ou centaines de microns de diamètre par le simple examen biomicroscopique du fond d'œil.

Autant que dans le domaine de l'imagerie, les phénomènes biochimiques locaux sont difficiles à explorer, comme les perturbations de l'écoulement sanguin dans les veinules ou dans les capillaires altérés. A l'instar de l'imagerie, l'œil pourrait également servir de viscosimètre potentiel pour l'exploration de la microcirculation, comme l'avait proposé Fårhaeus puis Behrman (1, 2).

Cette introduction est aussi pour moi une manière de rendre hommage au Pr Coscas qui, dans ce premier rapport sur les occlusions veineuses rétinienne, a rassemblé un ensemble de connaissances qui se sont révélées fondamentales à l'époque où l'angiographie et la photocoagulation au laser étaient en plein essor et révolutionnaient la compréhension et le traitement de cette affection. Trente-quatre ans après ce rapport remarquable, nous nous trouvons à une période où les occlusions veineuses rétinienne sont placées au devant de la scène, grâce à de nouvelles thérapeutiques très prometteuses qui en bouleversent la prise en charge.

Avant de rentrer dans le vif du sujet, il n'est pas inutile de s'attarder sur la terminologie. Le terme d'« occlusion » veineuse est maintenant le plus couramment employé pour désigner cette affection. D'autres termes ont été utilisés, comme « obstruction » dès 1907 par Verhoff (3), puis « oblitération », « fermeture (closure) », « papillo-phlébite », « thrombose ». Tous ces termes, souvent imagés, font parfois appel à des mécanismes qui ne sont pas toujours conformes à l'état actuel des connaissances en matière d'occlusion veineuse rétinienne, ce qui rend leur utilisation imprécise voire inappropriée. Le terme de thrombose est tombé en désuétude depuis les débuts de l'angiographie à la fluorescéine, qui a démontré qu'il n'y a pas d'oblitération de la lumière veineuse par un thrombus, en tout cas à la phase de début, et que le principal signe est un ralentissement circulatoire majeur dans le secteur veineux. Cette absence de thrombus initial rend l'occlusion veineuse différente de la thrombose veineuse des membres inférieurs ou de la thrombophlébite cérébrale, où la lumière veineuse est obstruée par un thrombus dès le stade initial de la maladie. Des examens anatomopathologiques ont retrouvé la présence de thrombus dans les veines rétinienne, mais il s'agissait de globes perdus à un stade tardif d'une occlusion veineuse de forme ischémique et souvent déjà compliquée de néovascularisation (voir chapitre I-4).

L'occlusion veineuse rétinienne apparaît donc plutôt en rapport avec un ralentissement de la circulation sanguine dans les veines rétinienne, souvent provoqué par un rétrécissement du calibre de la veine, ce qui engendre les mécanismes de stase ; ces phénomènes peuvent aboutir, dans les formes les plus sévères, à la formation d'un véritable thrombus secondaire, par l'activation de la cascade de la thrombo-formation. Même si les phénomènes de thrombose peuvent intervenir secondairement, le terme d'"occlusion" est préféré car il n'implique pas que l'obstacle siège à l'intérieur de la lumière vasculaire, comme c'est le cas des termes d'"obstruction" ou de "thrombose".

En réalité, la physiopathologie des occlusions veineuse est complexe et multifactorielle, et nous verrons que les facteurs pariétaux et hémodynamiques interagissent avec les facteurs liés au contenu sanguin, et que selon le contexte, chacun d'eux peut éventuellement avoir un rôle prépondérant.

A l'heure où de nouvelles thérapeutiques émergent et permettent pour la première fois d'améliorer le pronostic visuel de certaines occlusions veineuses rétinienne, en luttant contre l'œdème maculaire, il est plus que jamais essentiel d'avoir à l'esprit *la grande diversité des différentes formes cliniques* d'occlusion veineuse et leurs modalités évolutives, dans le but de définir la meilleure prise en charge pour le patient.

La rédaction de cet ouvrage, collaboration entre des Coordinateurs et Collaborateurs qui ont consacré une part importante de leurs recherches et leurs travaux à ce sujet et que je remercie chaleureusement de leur participation, a justement pour but de faire le point des dernières connaissances en matière d'occlusion veineuse rétinienne, pour mieux comprendre cette affection et en améliorer le pronostic.

Références

1. **Fähræus R.** The suspensions stability of the blood. *Physiological Reviews* 1929;vol IX, n°2.
2. **Behrman S.** Ophthalmoscope as viscosimeter. *Br Med J* 1971;2:399.
3. **Verhoff F.** Obstruction of the central retinal vein. *Ophthalmic Rev* 1907;25:353-57.

20 IDÉES REÇUES, PARADOXES ET NOUVEAUX CONCEPTS EN MATIÈRE D'OCCLUSION VEINEUSE RÉTINIENNE

Les occlusions veineuses rétiniennes (OVR) représentent en fréquence la 2ème cause de rétinopathie d'origine vasculaire, après la rétinopathie diabétique, et une cause fréquente de baisse d'acuité visuelle. Quoique décrites dès 1855 et faisant l'objet de plus de 3000 publications, elles gardent de nombreuses facettes encore mal connues et des sujets à controverse.

En guise d'introduction aux différents chapitres du rapport, les auteurs tentent de rectifier ici 20 idées reçues en matière d'occlusion veineuse rétinienne, et exposent aussi, de manière très schématique, de nouveaux concepts qui peuvent aider à la compréhension de leurs mécanismes.

1. L'occlusion veineuse étant une pathologie veineuse, il n'est pas nécessaire dans le bilan étiologique de rechercher les facteurs de risque artériel.

FAUX

Du fait que l'artère et la veine centrale de la rétine cheminent dans une gaine adventicielle commune (aussi bien au niveau de la lame criblée pour le tronc qu'au niveau des croisements artérioveineux pour les occlusions de branches), les modifications de la paroi artérielle ont un retentissement direct sur la veine correspondante.

Dans ce sens, *paradoxalement*, l'occlusion veineuse est une conséquence directe d'une pathologie artérielle. De plus, pour créer expérimentalement une occlusion veineuse, il ne suffit pas de ligaturer la veine centrale de la rétine, mais il faut y associer une ligature de l'artère centrale de la rétine. Néanmoins, l'occlusion expérimentale d'une branche veineuse rétinienne entraîne une image typique d'une occlusion rétinienne aiguë aussi bien que des séquelles comme la formation de collatérales et une néovascularisation pré-rétinienne (voir chapitre 1-4)

L'occlusion veineuse est bien la conséquence d'une pathologie artérielle dans la majorité des cas et le médecin généraliste ou le cardiologue doivent en être avisés pour rechercher les facteurs de risque artériels classiques (bien le préciser dans la demande car souvent, nos correspondants se cantonnent aux facteurs de risque veineux) et en rechercher aussi les conséquences (athérome carotidien, fonction rénale, etc.). En plus des facteurs de risque artériel, la recherche des facteurs de risque veineux et surtout d'un glaucome ou d'une hypertension oculaire est capitale (voir chapitre II).

2. Les OVR sont généralement une complication de l'athérome carotidien.

FAUX

L'athérome est une modification de la paroi des artères de gros calibre, faisant intervenir une accumulation de lipides, une disparition de la couche élastique et des calcifications. Les artères rétiniennes font partie de la *microcirculation* et ont un calibre trop petit pour être concernées par l'athérome.

Les artères rétiniennes, par contre, peuvent être le siège d'*artériosclérose*, anomalie des parois des artérioles dont les facteurs de risque sont les mêmes que ceux de l'athérome. Athérome carotidien et artériosclérose rétinienne peuvent être tous deux des conséquences indépendantes de l'hypertension artérielle, du vieillissement des parois vasculaires et de l'hyperlipidémie.

Une conséquence de l'athérome carotidien, à un stade avancé, (avec rétrécissement de calibre d'environ 80% de la lumière artérielle donnant des modifications significatives sur le plan hémodynamique) est l'*ischémie oculaire chronique*. Elle peut entraîner un tableau clinique simulant celui d'une OVCR, d'autant plus trompeur qu'il a été appelé dans le passé « *venous stasis retinopathy* », terme qui a lui aussi été employé pour désigner les OVR bien perfusées (voir chapitre III-3).

3. La survenue des OVR obéit à un rythme saisonnier et est plus fréquente en hiver, le froid ayant un rôle favorisant probablement par l'élévation de la viscosité sanguine.

CONTROVERSÉ

Le rythme saisonnier des OVCR a été évoqué, mais les études épidémiologiques ont finalement conclu à une survenue sporadique. Des auteurs britanniques avaient supposé que le froid de l'hiver pouvait jouer un rôle favorisant par le biais d'une élévation de la viscosité sanguine.

En fait, la température corporelle est une constante homéostatique remarquable et ne varie pas selon les saisons. La viscosité sanguine n'est donc pas modifiée par le froid dans la mesure où le sujet ne souffre pas d'une exceptionnelle hypothermie (voir chapitre II-5-3).

4. Le traitement hormonal œstroprogestatif est un facteur favorisant des OVR et doit toujours être définitivement interrompu.

PARADOXALEMENT PAS CHEZ LA FEMME ÂGÉE

Il faut distinguer le traitement hormonal à visée contraceptive et le traitement substitutif de la ménopause.

Le traitement hormonal à visée contraceptive, qu'il soit œstroprogestatif ou progestatif pur, doit toujours être interrompu car il pourrait avoir un rôle délétère sur les parois vasculaires, a fortiori chez des sujets jeunes.

Au contraire, le traitement *substitutif de la ménopause* n'a pas de rôle aggravant dans la survenue des OVR, mais au contraire, de grandes études épidémiologiques ont démontré son rôle protecteur (voir chapitres II-4-4 et II-6).

5. Le traitement vasodilatateur type Viagra® est plutôt protecteur vis-à-vis de la survenue d'OVR.

CONTROVERSÉ

Paradoxalement, ces traitements vasodilatateurs n'ont pas de rôle protecteur vis-à-vis de la survenue d'OVR. La vasodilatation artérielle dans le cas d'utilisation du Viagra®, a pour but une élévation de la pression veineuse. Ces traitements ont d'ailleurs été incriminés dans la survenue d'occlusion veineuse rétinienne et de neuropathie optique antérieure aiguë (voir chapitre II-5-3).

6. Chez les sujets jeunes, l'OVCR est généralement de bon pronostic mais il faut faire un bilan étiologique exhaustif.

PAS TOUJOURS

Chez les sujets jeunes, sans aucune maladie sous-jacente associée, le pronostic peut être favorable (voir chapitre III-2-4.1).

Mais malheureusement, les sujets jeunes peuvent présenter des pathologies associées lourdes, parfois familiales ou (de plus en plus actuellement) liées à l'obésité, qui peuvent jouer un rôle aggravant dans l'évolution de l'OVR.

Par ailleurs, dans la mesure où il existe des facteurs de risque classiques chez un sujet jeune qui présente une OVR (HTA, hyperlipidémie familiale, glaucome, etc.), il n'est pas nécessaire dans ces cas de faire un bilan plus complet que dans le cas habituel. C'est seulement chez les patients sans aucun facteur de risque que l'on pourra rechercher des anomalies plus rares de la coagulation ou de la fibrinolyse.

7. Le diagnostic d'une OVR est facile et repose sur l'examen du fond d'œil.

PAS TOUJOURS

Si le diagnostic d'OVR est parfois facile, reposant sur un mode de survenue très évocateur et sur la présence des quatre signes cardinaux au fond d'œil, il existe malgré tout de nombreux diagnostics différentiels trompeurs.

De nombreux patients sont adressés dans des centres de référence avec un diagnostic erroné, omettant une rétinopathie hypertensive, une ischémie oculaire chronique, une vascularite, une neuropathie optique antérieure aiguë, etc.

L'angiographie reste l'examen essentiel et de référence pour confirmer le diagnostic de l'occlusion veineuse dont le signe caractéristique est *le retard du remplissage veineux*. L'angiographie permet aussi de préciser le diagnostic de la forme clinique (ischémique ou bien perfusée), de reconnaître les pathologies combinées (comme dans le cas d'occlusion artérielle "cilio-rétinienne" associée, de vascularite, de rétinopathie diabétique, etc), et apporte ainsi une première appréciation de la sévérité de l'occlusion (voir chapitre III-2-2).

8. Les nodules cotonneux témoignent toujours d'une ischémie rétinienne, même peu étendue, et sont de mauvais pronostic.

PAS TOUJOURS

Si généralement, les nodules cotonneux correspondent à l'occlusion d'une artériole pré-capillaire, c'est-à-dire qu'ils traduisent l'ischémie d'un très petit territoire rétinien, ils ne sont pas toujours pour autant liés à un mauvais pronostic.

Dans les OVCR, les nodules cotonneux peuvent aussi avoir une autre signification et résulter de l'interruption mécanique du transport axoplasmique, en rapport avec les tortuosités veineuses accentuées qui déforment la couche des fibres optiques. Ces nodules cotonneux peuvent donc être observés le long des arcades vasculaires au pôle postérieur, sans composante ischémique associée (voir chapitres I-1 et III-1-1).

9. « Ischémie » est toujours synonyme de « non-perfusion ».

FAUX

Le terme ischémie, provenant du grec *ixnos hema*, « faible perfusion », traduit une diminution du débit sanguin et, par conséquent, un apport insuffisant en oxygène, entraînant une hypoxie tissulaire. L'ischémie peut être en partie réversible si les conditions circulatoires s'améliorent. Au contraire, si le trouble circulatoire et l'hypoxie persistent, l'ischémie peut entraîner des lésions irréversibles conduisant à la mort cellulaire.

La « perfusion », elle, est un terme angiographique traduisant l'aspect anatomique des vaisseaux et des capillaires rétinien. Les vaisseaux « (bien) perfusés » sont des vaisseaux dont la lumière n'est pas obstruée et laisse passer le flux sanguin ; le terme « non-perfusé » s'applique à des vaisseaux dont la lumière est obstruée et ne laisse pas passer le flux sanguin ; ce dernier état est jusqu'à présent irréversible et toujours accompagné d'une ischémie tissulaire.

Le paradoxe peut venir, dans certains cas, du fait que des vaisseaux encore « perfusés » sur l'angiographie, sont associés à une ischémie rétinienne (souffrance hypoxique) en raison d'un retard circulatoire majeur (Chapitre III-2-2.2). Dans certaines OVR, bien que les vaisseaux et les capillaires soient bien perfusés, une vasoconstriction artériolaire intense peut entraîner une diminution du débit, résultant en une hypoxie des couches internes de la rétine.

En pratique clinique, l'association d'une ischémie rétinienne et d'un lit capillaire non occlus n'est pas si fréquente et correspond à un état transitoire que l'on peut observer dans deux situations : 1. A la phase d'installation de l'OVR lorsque le ralentissement circulatoire est particulièrement sévère. Cette situation peut éventuellement être réversible si la circulation sanguine se rétablit : dans ces cas, le lit vasculaire reste « bien perfusé » et l'acuité visuelle peut s'améliorer 2. Au cours de l'évolution, au moment du passage d'une forme bien perfusée vers une forme ischémique, lorsque les lésions hypoxiques précèdent la fermeture (l'obstruction) définitive du lit vasculaire (« non perfusion »).

10. Une OVR de forme bien perfusée ne présente pas le risque d'évolution vers la néovascularisation du segment antérieur

FAUX

Certes, si l'occlusion reste de forme bien perfusée tout au long de l'évolution, il n'y a effectivement pas de risque d'apparition d'une néovascularisation du segment antérieur.

Malheureusement, le *risque de conversion* d'une forme bien-perfusée en forme ischémique, existe tout au long de l'évolution. Ce risque est estimé entre 30 et 50% des formes initialement bien perfusées, dont 18% environ évoluent vers la rubéose irienne ou le glaucome néovasculaire (voir chapitre III-2-2.2).

11. Un temps veineux très retardé sur l'angiographie témoigne toujours d'un mauvais pronostic.

PAS TOUJOURS

Globalement, le retard au retour veineux correspond au ralentissement circulatoire et il est, en quelque sorte, proportionnel au degré de l'occlusion ; un temps veineux très retardé est généralement accompagné d'un retard artériel conséquent. Si le ralentissement reste majeur au cours du suivi, l'ischémie rétinienne s'installe, accompagnée d'un sombre pronostic.

Cependant, le ralentissement circulatoire observé au début de l'occlusion peut être réversible, spontanément ou sous l'effet d'un traitement. Un ralentissement initial, même marqué, peut se résoudre relativement rapidement et permettre alors une récupération visuelle plus ou moins complète (voir chapitre III-4-1).

12. La présence de boucles veineuses prépapillaires témoigne de suppléances optico-ciliaires et sont de bon pronostic

CONTROVERSE

Les boucles veineuses observées à la papille sont souvent le témoin d'une ancienne occlusion veineuse et peuvent effectivement permettre un diagnostic rétrospectif.

Certes, les OVR avec boucles prépapillaires semblent présenter moins de complications néovasculaires. Cependant, ces boucles ne correspondent pas toujours à des anastomoses efficaces sur le plan hémodynamique et ne constituent donc pas nécessairement un marqueur de bon pronostic (voir chapitre III-4-1).

La constitution, parfois très lentement progressive, de ces anastomoses fait que ce signe, à valeur éventuellement pronostique, n'est en fait, généralement pas présent à la phase initiale.

13. Une fois l'OVR constituée, le traitement médical des facteurs favorisants est inutile

FAUX

Il est couramment admis que le traitement des affections associées aux OVR ne modifie pas le cours de l'occlusion qui évolue en fait pour son propre compte. Cependant, le traitement d'un facteur de risque très déséquilibré (comme une poussée sévère d'hypertension artérielle ou d'hypertonie oculaire) a un effet direct sur la perfusion de la rétine. De même, le traitement d'une apnée du sommeil peut aussi influencer directement l'évolution. (Chapitre IV-1)

Dans tous les cas, le traitement des facteurs de risque classiques est utile pour diminuer la morbidité et pour diminuer le risque de récurrence sur l'autre œil.

14. Le traitement anticoagulant est la règle, comme pour le traitement des phlébites des membres inférieurs.

FAUX

Le traitement des OVR a longtemps été calqué sur celui des « thromboses veineuses des membres inférieurs » qui consiste en l'administration d'anticoagulants. Or, dans les thromboses veineuses des membres inférieurs, les anticoagulants ont pour but la prévention de l'embolie pulmonaire et non pas la lyse du thrombus qui résulte de l'activation des mécanismes locaux de fibrinolyse. Les anticoagulants classiques n'ont pas de fondement en matière d'OVR car la survenue d'embolie pulmonaire n'a jamais été rapportée au décours d'une OVR (chapitre IV-3-1.2).

Par ailleurs, il est démontré depuis longtemps que le traitement anticoagulant n'a pas de rôle préventif sur la survenue d'une OVR (voir chapitre II-3-1).

Cependant, les nouvelles générations d'anticoagulants, peut-être en raison de leurs propriétés anti-inflammatoires et immuno-modulatrices, ont montré récemment des résultats encourageants dans les OVCR (chapitre IV-1-2).

15. Le traitement antiagrégant ou anticoagulant, cause des OVR ?

PARADOXE

Paradoxalement, la prise d'un traitement anticoagulant ou antiagrégant est associée à un risque accru d'OVR dans les études épidémiologiques récentes, avec un odds-ratio de 3,3 dans l'étude de Koizumi et coll., signifiant que les personnes sous anticoagulant ont statistiquement 3,3 fois plus de risque de développer une OVR que les personnes ne prenant pas ce traitement (voir chapitre II-3-3). De plus, les patients sous antiagrégant ou anticoagulant semblent avoir un pronostic visuel plus sombre que les patients ne prenant pas initialement ces traitements.

On sait que les anticoagulants ne sont pas efficaces dans la prévention de l'occlusion veineuse rétinienne, mais il n'y a aucun argument allant dans le sens d'un effet délétère en pathologie vasculaire. On peut supposer que ces traitements ne sont pas des facteurs de risque d'occlusion, ce qui serait pour le moins paradoxal, mais sont le *reflet d'un profil particulier de patients*. La prise d'un traitement antiagrégant et/ou anticoagulant regroupe des patients ayant une pathologie vasculaire ou des troubles du rythme cardiaque, ce qui permet de faire ressortir un lien statistique qui n'existerait pas avec les antécédents cardio-vasculaires seuls ou l'arythmie seule.

16. Le traitement par hémodilution n'a une action que transitoire sur l'occlusion veineuse

FAUX

Par la soustraction de sang total ou par l'élimination élective de globules rouges, l'hémodilution résulte de manière instantanée et importante en une diminution de la viscosité sanguine et une augmentation du débit sanguin dans les tissus sensibles aux variations de viscosité, comme la rétine. L'action sur la viscosité est transitoire car le taux d'hématocrite est rétabli en quelques jours grâce à l'érythropoïèse.

Cependant, la brutale accélération du flux sanguin rétinien est parfois suffisante pour briser le cercle vicieux de la stase et inverser définitivement le cours de l'occlusion veineuse. Le traitement des facteurs favorisants est indispensable pour éviter que les mêmes conditions ne reproduisent de nouvelles poussées d'occlusion veineuse. De nombreuses études ont démontré que l'effet bénéfique du traitement par hémodilution se maintient sur le long terme (évaluation à un an), d'autant plus que le traitement a été appliqué le plus tôt possible après l'accident occlusif (voir chapitre IV-2).

17. Dans les OVCR ischémiques, lorsque la rubéose irienne survient, sa progression est généralement modérée et laisse le temps de faire une PPR complète en 2 à 3 semaines, avant l'apparition d'un glaucome néovasculaire.

FAUX

Contrairement à la rétinopathie diabétique proliférante (laissant à part les formes florides), la néovascularisation du segment antérieur dans les OVCR ischémiques est extrêmement rapide et s'apparente, selon Hayreh, à « un ouragan ». Il peut ne s'écouler que quelques jours (moins d'une semaine) entre le début de la rubéose et le glaucome néovasculaire constitué (chapitre III-2-2.3).

Le traitement par photocoagulation panrétinienne au laser doit être particulièrement rapide, ce qui n'est pas sans entraîner des difficultés.

Heureusement, l'administration d'anti-angiogéniques par voie intravitréenne permet actuellement de ralentir la progression de la néovascularisation et de réaliser le traitement par photocoagulation au laser de manière plus efficace et dans de meilleures conditions (voir chapitre IV-6).

18. Devant une rubéose irienne, le traitement par injection intravitréenne d'anti-angiogéniques permet la régression de la rubéose et la normalisation du tonus oculaire.

PAS TOUJOURS À LONG TERME

L'administration d'anti-angiogéniques par voie intravitréenne permet de ralentir et même de faire régresser transitoirement la néovascularisation irienne, mais pas toujours la normalisation du tonus oculaire.

Si un traitement par photocoagulation panrétinienne au laser a été associé à l'IVT d'anti-angiogénique, la néovascularisation peut ne pas réapparaître, mais le tissu fibreux qui accompagnait les néovaisseaux reste présent. La présence d'une prolifération fibro-vasculaire dans l'angle conduit donc, à moyen terme, à sa fermeture même si la néovascularisation n'est plus active.

Dans les formes ischémiques où la vision est de mieux en mieux conservée grâce aux nouveaux traitements, le but est de préserver l'obstruction du trabéculum grâce à un traitement efficace et précoce contre la néovascularisation, pour garantir à long terme la meilleure acuité visuelle résiduelle (voir chapitre IV-7).

19. Si l'œdème maculaire persiste, alors que les autres signes d'OVR ont disparu, il n'y a alors, aucune chance que l'acuité visuelle puisse remonter sans un traitement spécifique de cet œdème maculaire.

PAS TOUJOURS

L'œdème maculaire peut se résorber lentement et permettre une récupération visuelle, ce dont il faut tenir compte avant de décider d'une thérapeutique. La « Central Vein Occlusion Study » a montré que dans environ le quart des cas, dans l'évolution spontanée et sans traitement spécifique, la vision remonte de plus de deux lignes ETDRS, après 3 ans d'évolution.

Cependant, pour la majorité des patients, l'œdème maculaire va persister et parfois donner des complications tardives irréversibles. Dans le but d'éviter la perte visuelle liée à l'œdème maculaire persistant et à ses séquelles, les nouveaux traitements par injections intravitréenne d'anti-VEGF ou de stéroïdes ont démontré leur intérêt (voir chapitre IV-4).

20. Les œdèmes maculaires entraînant en OCT les augmentations d'épaisseur maculaire centrale les plus marquées sont ceux qu'il faut traiter en priorité, avec de bonnes chances de récupération visuelle.

FAUX

Les œdèmes les plus volumineux (épaisseur souvent supérieure à 1000 microns sur l'OCT) sont généralement observés dans les formes ischémiques où la sécrétion de VEGF est abondante (chapitre III-2-2.2).

La maculopathie ischémique associée est souvent sévère dans ces cas et assombrit le pronostic visuel. Compte-tenu du risque d'absence de récupération visuelle, elle peut même devenir une contre-indication relative à un traitement spécifique de l'œdème, ou tout au moins à la prolongation des injections intravitréennes (chapitre IV-7).

CHAPITRE I

**DONNÉES FONDAMENTALES
PHYSIOLOGIQUES
ET EXPÉRIMENTALES**

ANATOMIE DE LA MICROCIRCULATION RETINIENNE

Michel PAQUES

La circulation rétinienne est formée dans son intégralité de microvaisseaux, c'est-à-dire de vaisseaux de diamètre inférieur à 150 microns. La microcirculation forme une entité fonctionnelle bien distincte de la macrocirculation. En effet, les artérioles sont responsables de la plus grande partie de la résistance à l'écoulement sanguin ; les veinules ont des fonctions particulières, étant par exemple le siège d'interactions immunologiques ; enfin, les capillaires sont le siège de la majorité des échanges métaboliques entre les vaisseaux et les tissus.

La circulation rétinienne dérive d'une artère centrale, cheminant avec la veine centrale en nasal de celle-ci dans l'axe du nerf optique. Cette artère centrale dérive elle-même d'une artère ophtalmique, branche de la carotide interne. Une artère cilioretinienne issue de la circulation ciliaire peut être présente chez 15 à 20% des sujets. Le territoire de cette artère cilioretinienne peut être limité à un petit secteur parapapillaire, ou au contraire prendre en charge une partie significative de la vascularisation rétinienne.

Dans le sens inverse, la veine centrale de la rétine se jette dans la veine ophtalmique puis dans le réseau jugulaire interne. Dans environ 20% des cas, les veines hémisphériques supérieure et inférieure traversent séparément la lame criblée [1].

La circulation rétinienne forme donc un circuit fermé, c'est-à-dire qu'il n'y a en général qu'une seule entrée et une seule sortie. Les diamètres moyens de la lumière des vaisseaux centraux sont de 160µm pour l'artère et de 200 microns pour la veine [2]. La proximité de l'artère et de la veine laisse soupçonner l'existence d'une interférence entre le flux artériel et veineux à ce niveau, mais ceci n'a jamais été clairement démontré. Dès leur apparition au fond de la dépression du disque optique, les trajets de l'artère et de la veine centrale deviennent très tortueux, épousant les parois de la papille tout en se divisant. Il est souvent difficile de détailler l'anatomie des vaisseaux de la tête du nerf optique en raison de leur superposition et d'un masquage partiel de leur origine par l'inclinaison de la tête du nerf optique. Les branches artérielles et veineuses émergent ensuite au bord de la papille avant

de parcourir la rétine. Dans les arcades temporales, les vaisseaux cheminent en étroite relation avec les fibres optiques, tantôt au-dessus, tantôt au-dessous de celles-ci.

A l'examen du fond d'œil, les veinules se distinguent des artérioles par leur plus grand diamètre et leur aspect plus sombre (en raison de la désaturation relative du sang veineux). Le diamètre moyen de la lumière des artérioles à proximité de la papille est de l'ordre de 100 microns, et celui de la lumière des veinules est de 125 microns. Cependant, ceci ne reflète pas réellement le diamètre vasculaire, car ce qui est visible au fond d'œil n'est que la colonne de globules rouges ; la paroi vasculaire est en effet transparente. Le rapport des diamètres artériolaire et veineux est de l'ordre de 0.85. Ce rapport diminue avec l'augmentation de la tension artérielle [3], traduisant le plus souvent un épaississement de la paroi artérielle. Cet épaississement se traduit également par des variations du reflet vasculaire, les artérioles vieillies ayant des reflets argentés et/ou cuivrés. Les artérioles et veinules se croisent souvent dans le fond d'œil. Dans ces croisements artérioveineux, l'artériole est le plus souvent au-dessus de la veinule, mais peut parfois se situer en dessous, voir entourer complètement la veinule. Au niveau de ces croisements, les gaines adventicielles artériolaires et veineuses échangent des fibres. Le terme d'adventice commune nous semble donc impropre ; il n'y a pas une seule adventice enserrant le couple artérioveineux ; il serait plus exact de parler de continuité adventicelle.

Sur le plan histologique, les artérioles et veinules rétinienne ressemblent à tous les vaisseaux de diamètre comparable dans l'organisme, avec le tripyrique endothélium-média musculaire-adventice fibreuse. La principale particularité est l'absence d'innervation propre. Les particularités de l'histologie vasculaire rétinienne se retrouvent essentiellement dans les capillaires. Les cellules endothéliales sont non fenestrées et reliées entre elles par des jonctions serrées. Ceci est le support anatomique de la barrière hématorétinienne interne. De plus, les péricytes, cellules apparentées aux cellules muscu-

lares lisses, enchâssés dans la membrane basale, ont ici une densité particulièrement élevée, aboutissant au taux de couverture péricytaire le plus élevé de l'organisme. Le rôle des péricytes est cependant mal compris. Ils pourraient contrôler la prolifération cellulaire endothéliale, ainsi que le diamètre capillaire. Il a en effet été montré qu'ils ont la capacité de faire varier le diamètre capillaire [4].

Les capillaires rétiens sont organisés en réseaux interconnectés et plus ou moins parallèles au plan de la rétine. Chez le rongeur, il existe trois réseaux microvasculaires [5, 6]. Le réseau le plus interne, situé au niveau de la couche des cellules ganglionnaires, comprend les artérioles et veinules principales, ainsi que les artérioles précapillaires qui s'épanouissent dans un plan juste au-dessus des fibres optiques. Ces artérioles bifurquent à 90°, traversant le plan des fibres optiques pour se diriger vers le deuxième réseau. Ce deuxième réseau, assez peu anastomotique, est situé au niveau de l'interface entre plexiforme interne et couche nucléaire interne. Ces capillaires se terminent par des embranchements à 90° alimentant le réseau profond situé au niveau de la plexiforme externe (i.e. entre les photorécepteurs et les cellules post-synaptiques) qui est richement anastomotique. Ce réseau comprend outre des capillaires, des veinules post-capillaires. Ces veinules post-capillaires bifurquent à nouveau vers la surface de la rétine pour rejoindre les veines situées dans le plan superficiel (**Fig 1**). La circulation du sang rétinien se fait donc de la rétine interne vers la plexiforme externe, puis retour vers la rétine interne. Contrairement à ce qui a longtemps été cru, il n'y a pas véritablement d'espace sans capillaires autour des artérioles, comme le montre la parfaite continuité des capillaires dans une vue du réseau capillaire profond (**Fig 2**).

Chez l'homme, la disposition tridimensionnelle des capillaires rétiens est curieusement assez peu documentée [7]. Les études « historiques » ont essentiellement été réalisées après digestion enzymatique de la rétine, ce qui ne permet pas de conserver l'organisation tridimensionnelle des capillaires. Cette organisation des vaisseaux rétiens chez l'homme semble similaire dans la plus grande partie de la rétine à la disposition retrouvée chez les rongeurs, avec quelques particularités. Du côté nasal de la papille, les artères et les veines se dispersent en étoile à partir du nerf optique, mais du

côté temporal le trajet des vaisseaux est courbé comme pour éviter la macula. Le vaisseau le plus proche de la macula est en général une artère (**Fig 3**). Dans la macula, la vascularisation se densifie dans la région du *clivus*, puis se raréfie à mesure que la rétine s'amincit à l'approche de la fovéa. Autour de la fovéa, les artérioles précapillaires et les veinules précapillaires ont une disposition radiaire. Autour de celle-ci, les capillaires forment un anneau continu de taille variable, délimitant une zone avasculaire centrale (**Fig 4**). La taille de cette zone peut varier d'une absence complète à plusieurs centaines de microns de diamètre. En général, les patients ayant un fond d'œil clair ont une zone avasculaire centrale plus petite.

Enfin, dans la région péri-optique, en particulier le long des arcades temporales, l'épaisseur des fibres optiques impose une organisation particulière, sous la forme de capillaires plus ou moins rectilignes cheminant parallèlement aux fibres optiques (capillaires épipapillaires).

Les conséquences de cette anatomie en ce qui concerne les occlusions veineuses rétiniennes sont nombreuses. L'artère et la veine sont, d'un point de vue mécanique, solidaires au niveau de leurs croisements. En conséquence, tout déplacement d'une artériole (par exemple au cours du vieillissement) entraînera la veinule adjacente, et à contrario, toute dilatation de la veinule (par exemple sous l'effet d'une augmentation de la pression veineuse) va buter sur les croisements artérioveineux.

De plus, les veinules cheminent au contact des fibres optiques dans les arcades temporales, passant alternativement au-dessous et au-dessus de celles-ci. La présence de ces contraintes mécaniques (croisements axones-veines et artères-veines) explique pour une large part la présence de tortuosités lorsque les veinules se dilatent, car alors toute dilatation ne peut être qu'asymétrique. La dilatation d'une veinule rétinienne a donc pour corollaire l'augmentation de sa tortuosité. De plus, l'intrication des fibres optiques et des veinules temporales explique pourquoi des nodules cottonneux peuvent se former dans les arcades temporales lorsque les veinules se dilatent, car les fibres optiques sont alors soumises à une déformation, ce qui ralentit localement le flux axoplasmique.

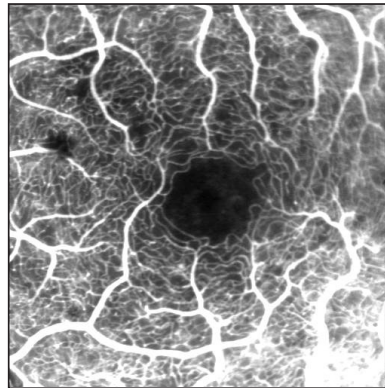
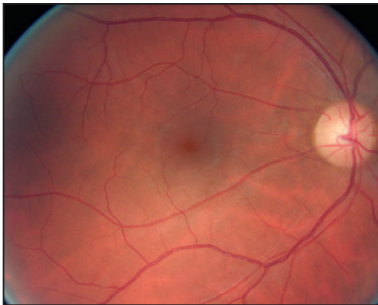
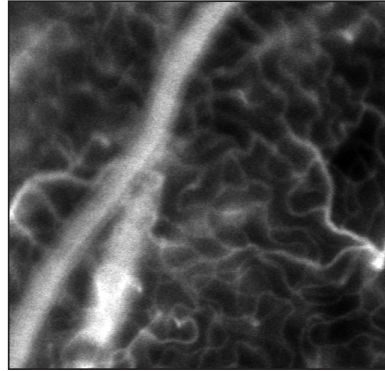
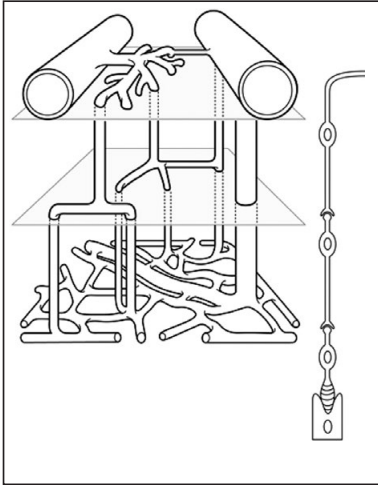


Figure 1 : Représentation tridimensionnelle des capillaires rétiniens.

Figure 2 : Réseau capillaire profond d'un rat vu par ophthalmoscopie laser à balayage (SLO) in vivo. Notez la continuité du réseau y compris aux abords immédiats de l'artériole, excluant toute zone avasculaire périartériolaire.

Figure 3 : Fond d'œil normal. Si l'on trace une ligne verticale à partir de la fovéa, les premiers vaisseaux rencontrés sont des artères. Notez aussi la présence d'une artère cilioretinienne.

Figure 4 : Zone avasculaire centrale de la rétine vue en angiographie

1	2
3	4

Enfin, la disposition des capillaires épipapillaires est probablement un élément anatomique expliquant la disposition circulaire autour du nerf optique des nodules cotonneux dans certains cas d'OVCR graves.

RÉFÉRENCES

1. **Chopdar A.** Dual trunk central retinal vein incidence in clinical practice. *Arch Ophthalmol* 1984;102:85-7.
2. **Hubbard LD, Brothers RJ, King WN, Clegg LX, Klein R, Cooper LS et al.** Methods for evaluation of retinal microvascular abnormalities associated with hypertension/sclerosis in the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Ophthalmology* 1999;106:2269-80.
3. **Smith W, Wang JJ, Wong TY, Rochtchina E, Klein R, Leeder SR et al.** Retinal arteriolar narrowing is associated with 5-year incident severe hypertension: the Blue Mountains Eye Study. *Hypertension* 2004;44:442-7.
4. **Peppiatt CM, Howarth C, Mobbs P, Attwell D.** Bidirectional control of CNS capillary diameter by pericytes. *Nature* 2006;443:700-4.
5. **Paques M, Tadayoni R, Sercombe R, Laurent P, Genevois O, Gaudric A et al.** Structural and hemodynamic analysis of the mouse retinal microcirculation. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44:4960-7.
6. **Genevois O, Paques M, Simonutti M, Sercombe R, Seylaz J, Gaudric A et al.** Microvascular remodeling after occlusion-recanalization of a branch retinal vein in rats. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004;45:594-600.
7. **Foreman DM, Bagley S, Moore J, Ireland GW, McLeod D, Boulton ME.** Three dimensional analysis of the retinal vasculature using immunofluorescent staining and confocal laser scanning microscopy. *Br J Ophthalmol* 1996;80:246-51.

VARIATIONS NYCTHÉMÉRALES DE LA PRESSION ARTÉRIELLE ET INTRAOCULAIRE

Michel PAQUES

La pression artérielle et la pression intraoculaire (PIO) ont des valeurs qui fluctuent de façon plus ou moins importante au cours du cycle nyctéméral.

La **pression artérielle** est d'une façon générale minimale la nuit et augmente au réveil pour rester à peu près stable jusqu'au coucher. La différence moyenne de pression artérielle entre la nuit et le jour est de 15 à 20 mm Hg. Malgré ces variations de pression artérielle, la pression de perfusion oculaire, c'est-à-dire la pression régnant dans l'artère centrale de la rétine, ne varie que très peu en raison car les changements de position du corps tendent à annuler cette différence de pression. En effet, la différence de pression hydrostatique entre l'œil et le bras (lieu de mesure de la pression artérielle) est justement d'environ 15 à 20 mm Hg en position debout, mais nulle en position couchée. Donc la position couchée permet de compenser les effets de la baisse de pression artérielle sur la circulation oculaire. La perte de cette baisse de pression artérielle nocturne (« dipping ») peut être un signe précoce d'HTA.

La **PIO** suit aussi un rythme nyctéméral [1, 2]. Ce rythme nyctéméral est cependant moins bien documenté car il n'est pas encore possible de mesurer la PIO en ambulatoire. Il semble que la PIO augmente la nuit de 3 à 6 mm Hg [1], bien qu'il existe des données contradictoires. Ce cycle est en partie, mais pas seulement, lié au décubitus, la PIO augmentant en effet en position couchée [3]. Ces variations posturales sont probablement liées à l'engorgement relatif des veines orbitaires en position couchée, gênant alors l'évacuation de l'humeur aqueuse. Les facteurs intervenant dans les variations indépendamment de la position sont inconnus.

Les patients ayant un **œdème maculaire** se plaignent souvent d'un flou visuel matinal, pouvant gêner leurs activités professionnelles. Sternberg et col. ont été les premiers à rapporter les cas de trois

patients présentant des fluctuations nyctémérales de la vision [4]. Au cours de la dernière décennie, l'avènement de la tomographie par cohérence optique a permis une mesure objective et reproductible de l'épaisseur maculaire, permettant ainsi d'évaluer objectivement ces variations. Frank et col. ont étudié les variations de l'épaisseur maculaire sur la journée chez 10 patients présentant un œdème maculaire diabétique [5]. Ils ont montré que l'épaisseur maculaire tendait à diminuer tout au long de la journée. Nous avons étudié de notre côté les variations de l'épaisseur maculaire chez des patients atteints d'œdème maculaire sur OVCR [6]. L'épaisseur maculaire était mesurée le matin au réveil puis le soir. Nos résultats confirment qu'il existe bien une variation circadienne de l'épaisseur maculaire, qui est associée à des variations circadiennes de l'acuité visuelle et de la pression artérielle. Plus précisément, nous avons montré que les œdèmes matinaux les plus sévères sont rencontrés chez ceux chez qui ne survient pas d'hypotension artérielle nocturne, car alors la pression de perfusion oculaire augmente considérablement en position couchée. Cependant, les variations de pression artérielle ne semblent pas tout expliquer. L'augmentation de pression veineuse lors du décubitus pourrait aussi participer à ce phénomène.

Comme il a également été montré par ailleurs que la rétine était en **situation d'hypoxie relative la nuit** [7], nous avons supposé que l'obscurité pouvait intervenir dans ce phénomène de fluctuation visuelle. Cependant, l'occlusion oculaire unilatérale n'a pas permis de reproduire ces fluctuations. Il donc possible qu'un contrôle strict de la pression artérielle pendant la nuit et un positionnement relevé de la tête puissent être utile afin de diminuer l'intensité de ces fluctuations.

RÉFÉRENCES

1. Liu JH, Gokhale PA, Loving RT, Kripke DF, Weinreb RN. Laboratory assessment of diurnal and nocturnal ocular perfusion pressures in humans. *J Ocul Pharmacol Ther* 2003;19:291-7.
2. Buguet A, Py P, Romanet JP. 24-hour (nyctohemeral) and sleep-related variations of intraocular pressure in healthy white individuals. *Am J Ophthalmol* 1994;117:342-7.
3. Liu JH, Bouligny RP, Kripke DF, Weinreb RN. Nocturnal elevation of intraocular pressure is detectable in the sitting position. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44:4439-42.
4. Sternberg P, Jr., Fitzke F, Finkelstein D. Cyclic macular edema. *Am J Ophthalmol* 1982;94:664-9.
5. Frank RN, Schulz L, Abe K, Iezzi R. Temporal variation in diabetic macular edema measured by optical coherence tomography. *Ophthalmology* 2004;111:211-7.
6. Paques M, Massin P, Sahel JA, Gaudric A, Bergmann JF, Azancot S et al. Circadian fluctuations of macular edema in patients with morning vision blurring: correlation with arterial pressure and effect of light deprivation. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46:4707-11.
7. Linsenmeier RA. Effects of light and darkness on oxygen distribution and consumption in the cat retina. *J Gen Physiol* 1986;88:521-42.

PHYSIOLOGIE ET RÉGULATION DU DÉBIT RÉTINIEN

CONSTANTIN J. POURNARAS

La circulation oculaire est unique et complexe, du fait de la présence de deux systèmes vasculaires distincts : le *système rétinien* et le *système uvéal*. Le développement technologique de ces dernières décennies a favorisé l'apparition de nombreuses méthodes non invasives, permettant ainsi l'investigation de paramètres inhérents à l'hémodynamique de l'œil humain et l'analyse de réponses à un certain nombre de stimuli physiologiques et pharmacologiques.

Ces techniques ont fourni des informations sur la *physiologie circulatoire oculaire* chez l'être humain et pourraient également faciliter la compréhension du rôle du débit sanguin rétinien dans le cadre de la pathogenèse des maladies oculaires d'origine vasculaire.

Chez les primates supérieurs, l'apport rétinien de substrats métaboliques et d'oxygène est assuré par deux systèmes vasculaires distincts, le système rétinien et le système choroïdien.

La circulation rétinienne est un système artériel terminal, dépourvu d'anastomoses. L'artère centrale de la rétine émerge du disque optique où elle se divise en deux branches majeures. A leur tour, ces dernières se séparent en artérioles se propageant dans la région du disque optique ; chaque artériole approvisionne l'un des quadrants de la rétine, et de multiples branchements d'artérioles rétiniennes peuvent se développer en direction de la rétine périphérique. Chez l'être humain, dans 25% des yeux environ, une *artère cilio-rétinienne*, provenant de la marge temporale de la papille, approvisionne une partie de la région maculaire ou, exceptionnellement, la région péri-fovéale.

I-3-1. BARRIÈRES HÉMATO-RÉTINIENNES

Une fonction cellulaire optimale nécessite un environnement adéquat et très finement régulé. Cette régulation est assurée par des barrières cellulaires qui séparent les divers compartiments fonctionnels et maintiennent leur homéostasie, tout en contrôlant le transport entre eux. L'étroite relation existant entre l'épithélium et l'endothélium vasculaire avec les structures extracellulaires, matrice extracellulaire et glycocalyx, module la réactivité des cellules composant les barrières.

I-3-1.1. LA 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. 1**), qui isole le flux sanguin de l'environnement neuronal. Aussi bien au niveau rétinien que cérébral, ce sont des *cellules gliales* qui engainent les capillaires sanguins et qui sont à l'origine de signaux influençant le développement et le maintien de la barrière.

Endothélium

La présence d'un réseau complexe de jonctions serrées entre les cellules endothéliales des capillaires, l'absence de fenestrations et le nombre restreint de vésicules de transport transcellulaire participent toutes à l'étanchéité de la BHRi. Des systèmes de transport spécifiques assurent la sélectivité de la barrière [1-3].

Péricytes

Les péricytes, particulièrement nombreux autour des capillaires rétiniens, confèrent un support structural à l'endothélium et participent au maintien de la paroi capillaire [4, 5]. Les péricytes contiennent des protéines contractiles [6, 7] et des récepteurs de substances vasoactives qui permettent une contraction [8] ou une dilatation [9] des capillaires qu'ils entourent.

La perméabilité de la BHRi serait également modulée par les péricytes, dépourvus de jonctions serrées (passage paracellulaire). Cependant, ils contiennent 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.

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*) [10]. Outre son rôle structural, la glie sécrète des facteurs humoraux. Ainsi, le GDNF (*Glial cell line-Derived Neurotrophic Factor*) augmente l'étanchéité de la barrière [11], tandis que le TGF β (*Transforming Growth Factor β*) la diminue

[12]. 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 rétinienne [13] et influenceraient l'étanchéité de la BHRi. Le VEGF inhibe la synthèse des protéines structurales des jonctions serrées, ce qui entraîne une augmentation de la perméabilité trans-endothéliale [14].

I-3-1.2. TRANSPORT À TRAVERS LES BARRIÈRES

Il existe deux voies principales contrôlant le passage à travers les barrières, la voie transcellulaire qui implique des vésicules, des transporteurs spécifiques, des pompes et des canaux, et la voie paracellulaire, via les espaces intercellulaires.

Transcytose

La voie transcellulaire transporte, de manière active, passive et dépendante de l'énergie, de l'eau, des ions, des non-électrolytes, de petits nutriments ainsi que diverses macromolécules. La majorité des protéines sont véhiculées, non sélectivement, à l'intérieur de vésicules (*caveolae*), soit en phase liquide, soit adsorbées à la membrane vésiculaire (transport vésiculo-vacuolaire). Les fenestrations, micro-domaines spécifiques de la membrane plasmique des cellules endothéliales, sont dotées d'une grande perméabilité (Fig. 2).

Voie paracellulaire

Les jonctions serrées assurent une solide adhésion entre les cellules, tout en régulant la perméabilité paracellulaire à travers les espaces intercellulaires. Par ailleurs, les propriétés des barrières dépendent de l'architecture moléculaire spécifique des jonctions serrées, complexes d'adhésion polymériques comprenant une composante transmembranaire faite d'occludine (Fig. 3), de claudines et de molécules d'adhésion jonctionnelles (JAMs), liées à une plaque cytoplasmique contenant, entre autre, la protéine zonula occludens (ZO) et la cinguline. A son tour, cette plaque est ancrée au cytosquelette d'actine et à différentes molécules de signalisation qui participent aux mécanismes de contrôle de la prolifération et de la différenciation cellulaires.

Généralement, l'eau, les ions et les petits solutés non chargés utilisent le routage paracellulaire, par diffusion passive et à faible sélectivité, le long des gradients électrochimiques et osmotiques générés par l'activité des transporteurs transcellulaires, ou par les gradients externes de solutés.

I-3-1.3. EVALUATION DE LA BHR

Évaluation clinique

L'angiographie à la fluorescéine et la fluorophotométrie vitrénne sont les méthodes initiales 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 [15]. Bien que des méthodes alternatives pour la détection de l'hyperperméabilité capillaire rétinienne aient été proposées, c'est la tomographie en cohérence optique (OCT), une autre méthode non invasive pour la détection semi-quantitative à haute résolution de l'accumulation liquidienne et de lésions structurales de la macula [16, 17], qui est actuellement utilisée en pratique clinique.

Évaluation expérimentale

De par 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 [18].

Les méthodes d'évaluation de la perméabilité, *in vivo*, font usage de marqueurs fluorescents de taille et solubilité définies, les plus utilisés étant 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. 4). Il existe également des marqueurs électrochromiques, tels que la peroxydase de raifort, le lanthane ou l'acide tannique 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.

I-3-2. DÉBIT SANGUIN RÉTINIEN

Considérations hémodynamiques générales

Le débit sanguin (Q) à travers un segment de vaisseau circulaire, rigide et cylindrique, est proportionnel à la pression de perfusion moyenne (PPm) et inversement proportionnel à la résistance moyenne (Rm) du segment, soit $Q = PPm / Rm$. Rm est proportionnel au coefficient de viscosité du sang (η), à la longueur du segment (L), et inversement proportionnel à la 4^e puissance du diamètre (d). Il s'ensuit que $Q = PPm \pi d^4 / 8\eta L$ (Loi de Poiseuille).

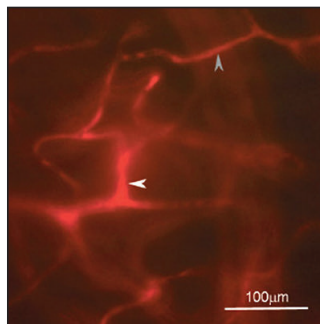
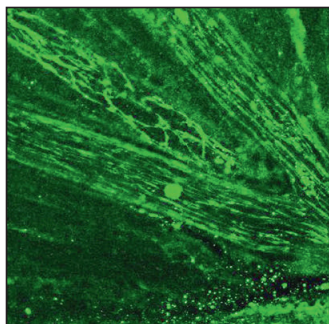
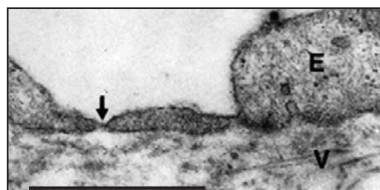
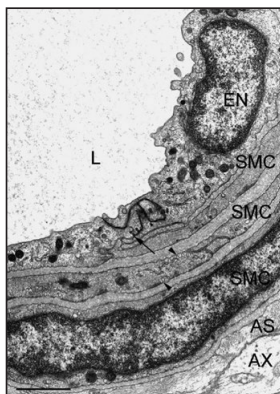


Figure 1 : Barrière hémato-rétinienne interne. Photographie en microscopie électronique d'une artère de la rétine interne de mini-porc. Le tissu a été fixé en présence d'acide tannique afin de faciliter le remplissage des espaces intercellulaires endothéliaux. La paroi vasculaire comporte l'endothélium (EN) et trois couches de cellules musculaires lisses (SMC), incluant des nombreuses *caveolae* (pointes de flèches). Des processus astrocytaires (AS) enveloppent le vaisseau. A noter le contraste prononcé au niveau de l'espace intercellulaire et les creux vésiculaires là où se trouve un élément jonctionnel serré (flèche). (AX) axone. Barre, 1 µm.

Figure 2 : Photographie en microscopie électronique montrant une fenestration (flèche en gras) de cellule endothéliale néovasculaire. V, vitré; E, cellule endothéliale. Barre, 1 µm.

Figure 3 : Immunotocalisation de l'occludine, protéine des jonctions serrées, au niveau des vaisseaux rétiens. Photographie au microscope confocal de rétine de rat. Schéma réticulé standard esquissant les cellules endothéliales.

Figure 4 : 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.)

1	2
3	4

Pour un réseau de vaisseaux, tel que celui de la rétine, la loi de Murray [19] décrit d'une façon plus appropriée la relation entre Q et la PPM. Cette loi prédit que pour une PPM donnée, $Q = k (r^3/\eta)$, où k est une constante qui inclut la longueur et le diamètre des vaisseaux [20]. La valeur de η a été reliée, de façon expérimentale, à l'hématocrite pour des taux de cisaillement bien définis.

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 pression intraoculaire démontrent cependant que la pression veineuse est légèrement plus élevée que la PIO [21]. La PAOm est égale aux 2/3 de la pression artérielle moyenne (PAm). La PAm est calculée de la façon suivante : $PAm = 2/3 PA_{diast}$ 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 Rm. Conformément aux lois, 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 artérioles et des péricytes des capillaires.

Viscosité : 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 [22]. Une viscosité plasmatique augmentée (par exemple, une hyperglobulinémie, un hémocrite élevé, une leucémie, une anémie drépanocytaire) influence considérablement le débit de la circulation oculaire. Un ralentissement circulatoire aboutit à une stase veineuse et, finalement, à une occlusion des vaisseaux [23].

Longueur du réseau : 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 arté-

rioles et du tonus musculaire des artérioles précapillaires. Chez l'homme, les artérioles rétinienne et choroïdiennes sont *dépourvues de sphincters* [24]; par conséquent, le débit du réseau capillaire rétinien est fonction du *tonus de la musculature lisse* des artérioles 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 : 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 [25-30].

La résistance (R) la plus forte au débit sanguin (DS) se situe au niveau des artérioles, la moitié exercée par les vaisseaux d'un rayon de 10–25 μm . R étant proportionnel à $1/r^4$, une légère variation de r suffit pour que R soit considérablement affecté. Le débit sanguin rétinien ne représente que 4% du débit oculaire [31, 32] (**Fig. 5**).

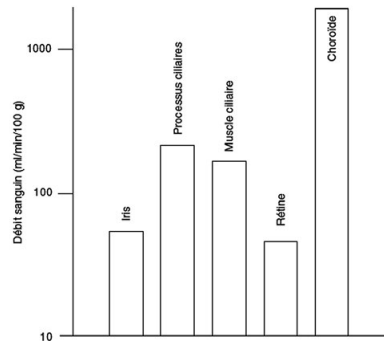


Figure 5 : Débit sanguin au sein des principaux lits vasculaires oculaires représenté sur une échelle logarithmique. Le débit sanguin est 10 fois plus élevé dans la choroïde que dans la rétine (*Redessiné à partir de Chioffi et al. 2003*)

Chez les primates, la technique d'injection de microsphères a fourni des flux sanguins compris entre 25 et 50 $\mu\text{l} / \text{min}$ [33, 34]. Chez des sujets sains, le flux sanguin rétinien total (40,8 à 52,9 $\mu\text{l} / \text{min}$), évalué par l'OCT Fourier-domain [35], est similaire aux valeurs obtenues par la méthode de vélocimétrie à laser-Doppler [36].

I-3-3. RÉGULATION DU DÉBIT RÉTINIEN

Chez l'homme, la régulation du débit rétinien est liée à des mécanismes myogéniques, métaboliques, neurogéniques et humoraux, facilités par le relâchement de substances vasoactives produites par l'endothélium vasculaire ou par les cellules gliales entourant les vaisseaux rétiens [28, 30, 37].

AUTOREGULATION DU DÉBIT SANGUIN DE LA RETINE

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 [38]. Il s'agit d'un *processus local* et, pour l'investiguer, 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* [39] et *non influencé par des hormones présentes dans la circulation* [40].

Lors des variations de la PPM, le débit est maintenu à des valeurs constantes par des modifications de la Rm secondaires à des changements de l'état de contractilité des artérioles 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.

La diminution de la PPM par une augmentation de la PIO, permet l'étude de la régulation de la circulation rétinienne sans l'influence des variations des paramètres systémiques extérieures. Chez des sujets sains, l'autorégulation, bien qu'elle existe pour une PPM aussi basse que 10 mm Hg (PIO environ 42 mm Hg), 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 mm Hg) [41]. 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

[42]. Les variations de la Rm rétinienne faisant suite à de fortes variations de la hausse ou à la baisse de la PPM sont illustrées dans la **Figure 6**. Une conséquence importante de ce processus d'autorégulation du débit sanguin rétinien est le maintien à une valeur quasi constante de la PO_2 tissulaire de la rétine interne [43, 44] au cours de variations modérées de la PPM.

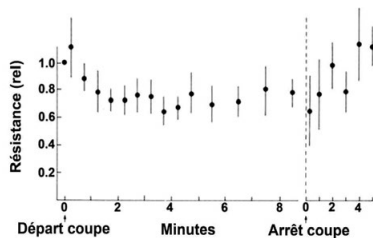


Figure 6 : Moyenne des modifications de la résistance (en valeurs relatives) en fonction du temps durant et après l'application d'une pression négative sur le globe provoquées par application d'une coupe de succion au niveau du limbe. D'après Riva C.E., et al., *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1986, avec l'autorisation de l'Editeur.

MECANISMES D'AUTOREGULATION DU DÉBIT RÉTINIEN

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 transpériéale entraîne une contraction myogénique dans des artères rétinienne isolées [45, 46]. Ce mécanisme d'autorégulation myogénique des artères rétinienne dépend de l'endothélium. En effet, lors d'une phase d'augmentation de la pression transpériéale des vaisseaux, des substances entraînant une vasoconstriction sont libérées [47-49].

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 [50]. En effet, les canaux calciques à voltage L sont

impliqués dans la transformation de l'éirement des cellules musculaires lisses vasculaires induit par l'augmentation de la pression intraluminaire, en une contraction [45].

Lors de changements rapides de la PPM par l'altération de la PIO, les modifications de la résistance vasculaire surviennent en 1 à 2 minutes [41, 51, 52], 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 autorégulatrice [51].

Exercice statique : Les exercices isométriques accélèrent le rythme cardiaque, augmentent la pression artérielle sanguine, ainsi que l'activité des nerfs sympathiques [53].

Chez l'homme, le flux sanguin rétinien reste largement inchangé tant que la PPM ne s'élève pas de plus de 30 à 40% au-dessus des valeurs de repos [54-56]. Le maintien du débit sanguin se fait par l'intermédiaire d'une augmentation locale de la résistance vasculaire (**Fig. 7**) [54]. Ce processus se manifeste par la constriction des artérols rétinienne durant l'effort [57].

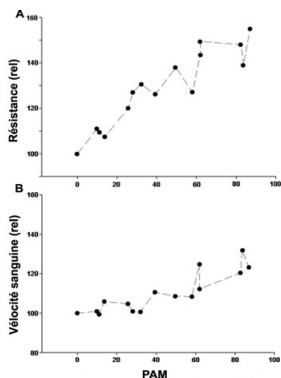


Figure 7 : Modifications de la moyenne de la résistance vasculaire rétinienne (en valeurs relatives) et de la vitesse maximale des globules rouges mesurées au centre des veines rétinienne, en fonction des modifications de la pression systémique artérielle moyenne. Chaque point représente une moyenne de valeurs obtenues sur 3 sujets. Modifié d'après Robinson F., et al., *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1986, avec l'autorisation de l'Editeur.

Exercice dynamique : En réponse à ce type d'exercices, la PIO diminue [58], la pression sanguine artérielle augmente [59] alors que le débit rétinien périphérique et maculaire demeure inchangé. [60, 61]

Changement de position : Le passage de la position verticale (ou assise) à la position allongée induit une diminution de 16% de la fréquence cardiaque, une légère diminution de la pression sanguine artérielle systolique (PSAS) [62, 63] et une augmentation de la PIO [64]. La pression sanguine artérielle ophtalmique est significativement plus élevée en position allongée qu'en position assise [63]. Un tel stimulus diminue le diamètre (D) des vaisseaux rétinienne, alors que le DR maculaire et périphérique reste inchangé, ce qui pourrait s'expliquer par la présence d'une réponse rétinienne locale compensatoire [65, 66].

Le test du froid produit une augmentation d'environ 15% de la pression sanguine artérielle moyenne. 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 [67].

Pressions partielles artérielles de l'oxygène et du gaz carbonique

Le rôle des pressions partielles en Oxygène (PaO_2) et en Gaz Carbonique ($PaCO_2$) 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.

L'hyperoxie (respiration de 100% d'oxygène) induit une vasoconstriction marquée des artérols rétinienne chez les humains, [68-70] (**Fig. 8**) et les animaux anesthésiés [71-73].

La vasoconstriction des vaisseaux rétinienne lors d'une hyperoxie contribue au maintien de la PO_2 de la rétine interne à des valeurs constantes [71, 74] (**Fig. 9**). La réponse de la PO_2 rétinienne est dépendante des espèces. Chez le chat, avec une inspiration de 100% d' O_2 , la PO_2 vitréenne et de la rétine interne augmente de 30-40 mm Hg. Elle atteint une valeur de 30-88 mmHg chez le rat, une moyenne de 26 mmHg chez le singe, alors qu'elle ne varie pratiquement pas chez le mini-porc [71, 74].

Chez l'être humain, l'antagoniste sélectif BQ-123, du récepteur de l'endothéline (ET), atténue en fon-

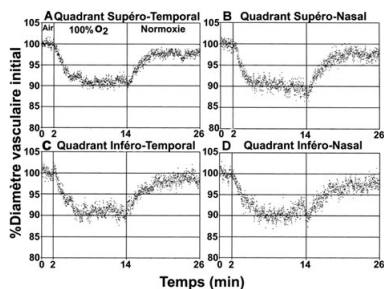


Figure 8 : Représentation en pourcentage (%) des modifications du diamètre des artères principales dans les quatre quadrants respectifs pendant une hyperoxie (n:20) : l'artère temporale supérieure (A), l'artère nasale supérieure (B), l'artère temporale inférieure (C), et l'artère nasale inférieure (D), en fonction du temps écoulé après le début de l'expérience. Lignes verticales : point de début (à 2 minutes) et d'arrêt (à 14 minutes) de la respiration d'oxygène pur. D'après Jean-Luis S., *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2005, avec l'autorisation de l'Editeur.

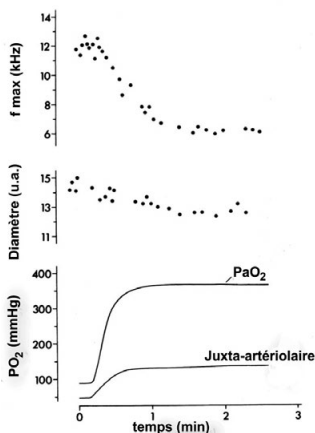


Figure 9 : Enregistrement simultané des variations de la vitesse maximale (f max), du diamètre, de la PaO₂ juxta-artériolaire et de la PaO₂ systémique lors d'une hyperoxie. D'après Riva et al., *J Appl Physiol*, 1986, avec l'autorisation de l'Editeur.

tion de la dose la réponse rétinienne à l'hyperoxie, ce qui indiquerait que l'ET-1 contribue à la vasoconstriction rétinienne induite par l'hyperoxie [75]. **L'hypoxie** (diminution de la PaO₂) provoque une vasodilatation des artères rétinienne plus évidente lorsque les valeurs d'hypoxie systémique sont inférieures à 65 mm Hg, ainsi qu'une augmentation du flux sanguin [68, 72, 76].

La vasodilatation des vaisseaux rétinienne au cours d'une hypoxie contribue au maintien de la PO₂ de la rétine interne à des valeurs constantes. C'est ce que confirment les mesures transrétiniennes de la PO₂ effectuées lors de variations de la PaO₂ systémique de 120 à 30 mm Hg. La PO₂ des couches internes de la rétine est maintenue à des valeurs constantes, alors que la PO₂ des couches externes de la rétine diminue en fonction des changements de la PaO₂ [77-79].

L'hypoxie entraîne une augmentation du relâchement du lactate rétinien [80], ce qui diminue le tonus artériolaire rétinien et induit ainsi une vasodilatation.

Hypercapnie. Les changements de la PaCO₂ (hypercapnie) augmentent le flux sanguin rétinien, comme cela a été démontré chez l'homme et le mini-porc [81, 82]. La sensibilité du flux sanguin rétinien aux variations de la PaCO₂ est telle qu'une augmentation de 1 mm Hg induit une élévation de 3% du flux sanguin [81]. Il existe une association étroite entre l'hypercapnie et le pH interstitiel au niveau de la rétine interne [83].

L'acidification du sang par l'infusion de HCl ou de lactate [84] n'affecte ni le pH interstitiel [83], 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 [85].

L'hypercapnie induit une augmentation du flux sanguin rétinien par le biais du mécanisme impliquant soit la NOS-1 (synthase de l'oxyde nitrique)[86], soit le relâchement de PGE₂ [76, 87, 88], soit la NOS-3 en interaction avec la PGE₂[89].

L'augmentation de la PaCO₂ par l'injection intraveineuse d'acétazolamide, un inhibiteur de l'anhydrase carbonique [90] produit une augmentation de la PO₂ pré-rétinienne [91, 92], papillaire [93] et intravitréenne [94] proportionnelle à l'augmentation de la PaCO₂ [93]. L'élévation de la PaCO₂

induite par l'acétazolamide est due à une perte significative de bicarbonates au niveau des tubules rénaux, 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 [95].

Mécanisme métabolique

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 libérés sous l'effet de stimulations physiologiques ou lors de diverses conditions pathologiques. Ces molécules libérées par l'endothélium des vaisseaux rétiniens ou par les cellules neuronales, gliales et les péricytes qui entourent respectivement les vaisseaux et les capillaires, affectent la relaxation ou la contraction de la musculature lisse et/ou des péricytes des capillaires (Fig. 10) [25-30, 96].

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 la cyclo-oxygénase (COX), tels le tromboxane-A₂ (TXA₂) et la prostaglandine H₂ (PGH₂).

Selon les besoins métaboliques tissulaires, le lactate extracellulaire entraîne la contraction ou la relaxation de la paroi des vaisseaux [97].

Par ailleurs, la vasodilatation artérielle rétinienne est facilitée par une substance encore inconnue, libérée par le tissu rétinien (le facteur relaxant rétinien, RRF) et impliquant l'activation de la Ca²⁺-ATPase des membranes plasmiques [46, 98, 99].

Une diminution de la libération de RRF expliquerait la vasoconstriction rétinienne diffuse observée dans le cadre de maladies liées à une rétine atrophique [100]. La fonction des récepteurs d'endothéline (ET_A et ET_B) présents dans les neurones et les astrocytes rétiniens et ceux du nerf optique [101] n'est pas clairement définie.

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 [102]. De plus, 70% de la consommation de l'oxygène de la rétine est dû à l'oxydation du glucose en CO₂ [103].

Dans les conditions de normo-glycémie, 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 2 à 3-fois plus important que celui en aérobie [103]. Les neurones rétiniens utilisent le glucose comme substrat majeur d'énergie, plutôt que le lactate provenant des cellules de Müller, comme cela a été suggéré précédemment [104].

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 micro-vaisseaux. A l'opposé, dans des conditions d'hypoxie, les micro-vaisseaux se dilatent lors d'une exposition au lactate [97]. Cette double capacité vasoactive représente un mécanisme efficace

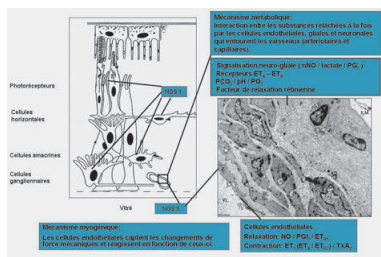


Figure 10 : Voies myogénique et métabolique de la régulation du débit vasculaire rétinien. La synthèse constitutive de NO, de PGs et d'ETs par les cellules neuronales et gliales de la rétine et l'endothélium des vaisseaux affecte le tonus de la musculature lisse des vaisseaux et des péricytes des capillaires, par le biais de mécanismes myogéniques ou métaboliques.

d'ajustement de la fonction microvasculaire aux besoins métaboliques locaux.

Chez le mini-porc 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 artérioles (**Fig. 11**) [84].

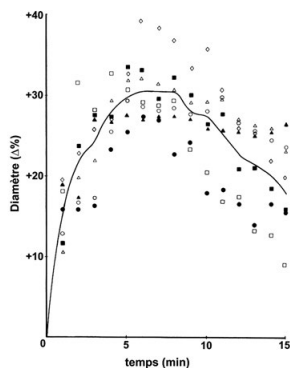


Figure 11 : Augmentation, en pourcentage, du diamètre artériolaire en fonction du temps, après une injection juxta-artériolaire d'une solution de L-lactate (0,5 mol) chez le mini-porc. Chaque symbole indique la réponse d'un animal différent. La courbe représente la moyenne des réponses des différents animaux. D'après *Brazitikos et al.*, *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1993, avec l'autorisation de l'Editeur.

L'administration intraveineuse de sodium lactate augmente le flux sanguin rétinien, à l'état stationnaire [105] ou lors d'une stimulation par flicker [106, 107].

Le captage du lactate intraveineux ou intravitréen par les cellules endothéliales vasculaires ou par les astrocytes (via des transporteurs du monocarboxylate) [108-111], est responsable d'une dilatation artériolaire rétinienne, principalement par stimulation de la NOS et de PGs [112], 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. Récemment, des résultats provenant d'expériences effectuées chez le mini-porc montreraient que le

NO d'origine neuronale serait un important médiateur de la vasodilatation induite par le lactate [113]. Ce processus indique 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 artérioles (par exemple les astrocytes).

Stimulation visuelle et vasomotricité

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 captage de glucose dans les couches interne et externe de la rétine [114] de la vitesse sanguine dans les principales artères rétinienne [115-117], du diamètre des vaisseaux rétinien [118] ainsi que de la PO_2 tissulaire [119, 120].

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 est momentanément augmentée d'environ 40-70% après chaque passage [116, 117]. De plus, la consommation d' O_2 dans la rétine est plus élevée lors de l'adaptation à l'obscurité que lors de l'adaptation à la lumière [120].

L'évaluation par vélocimétrie à laser-Doppler en infrarouge proche 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 [115, 121].

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 [118].

Stimulation par flicker. La stimulation par flicker induit une augmentation : du captage de glucose au niveau de la couche des cellules ganglionnaires, du diamètre des vaisseaux rétinien [122-125] (**Fig. 12**), ainsi que du flux sanguin rétinien, aboutissant à une hyperhémie fonctionnelle [126-128].

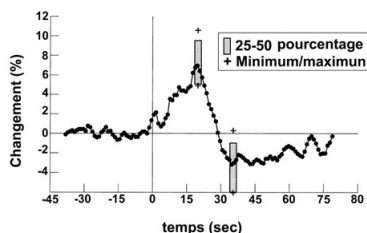


Figure 12 : Moyenne du changement du diamètre des artères en pourcentage (%) durant 20 secondes de stimulation par flicker mesurée par le « Retinal Vessel Analyser » chez 5 sujets. Le stimulus a démarré au temps 0. D'après Nagel et Vilser, *Br J Ophthalmol*, 2004, avec l'autorisation de l'Editeur.

Les augmentations au niveau de la pression sanguine artérielle (PSA), l'hyperglycémie, l'hypertension artérielle non traitée et le diabète sont tous des facteurs réduisant cette réponse.[107, 129].

Concernant la fonction de cette hyperémie, les hypothèses suivantes sont émises :

(a) augmentation du métabolisme du glucose dans le tissu rétinien [114]

(b) augmentation de l'apport en glucose requis par les astrocytes et jouant un rôle crucial dans le recyclage des neurotransmetteurs [130],

(c) augmentation de l'apport en oxygène requis par l'activité accrue au sein des neurones et des axones [131],

(d) production de NO due à la cascade de signalisation alimentée par le NADH libre du cytosol[106]. Selon certaines études, le potassium [132] et le NO [133-135] agiraient comme médiateurs potentiels d'hyperémie et celles-ci démontreraient également que la dopamine [136], l'adénosine [137], le lactate [107], ainsi que les métabolites de l'acide arachidonique [28], relâchés par les cellules gliales, pourraient moduler cette réponse.

Modulation du tonus artériel par l'endothélium ou par l'activité neurogliale

Rôle de l'endothélium

L'endothélium, localisé entre les composants du sang circulant et la musculature lisse des artérioles ou les péricytes des capillaires, est un facteur de régulation de la perméabilité des vaisseaux, de la

coagulation, des fonctions des plaquettes, et de la fibrinolyse ; il exerce également 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 [25, 27].

Le 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 [138], un grand nombre d'expérimentations ont démontré que l'endothélium produit une substance vasodilatatrice, initialement définie comme le « facteur relaxant dérivé de l'endothélium ». Quelques années plus tard, le NO, ou des substances similaires au NO, ont été identifiés comme étant des facteurs de relaxation relâchés par l'endothélium [138-142].

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 [139, 143-145].

Au niveau des cellules musculaires vasculaires, le NO active une guanylate cyclase soluble (GCS), laquelle entraîne l'augmentation de la 3050-GMPc, et partant, induit une relaxation (Fig. 13).

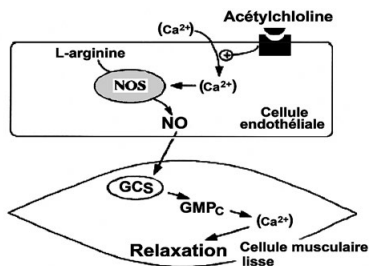


Figure 13 : Représentation schématique de la voie de la synthèse de l'oxyde nitrique /guanylate cyclase au sein de la paroi d'un vaisseau sanguin. Au niveau des cellules musculaires lisses vasculaires, le NO active une guanylate cyclase soluble (GCS), laquelle entraîne l'augmentation de la 30, 50- la guanosine monophosphate cyclique (GMPc), conduisant à une relaxation.

Le relâchement du NO est régulé par trois isoformes de la NOS. L'isoforme neuronale, ou NOS-1, et l'isoforme endothéliale, ou NOS-3, sont libérées via une activité dépendante du Ca^{2+} , alors que l'isoforme NOS-2 est libérée par une activité indépendante du Ca^{2+} en réponse à une stimulation d'origine immunologique ou inflammatoire.

L'isoforme NOS-1 a été observée dans les neurones des systèmes nerveux central [146] et périphérique [147]. Elle est exprimée par la rétine humaine [148] et par celle des mammifères [145] et, en particulier, par les cellules ganglionnaires, horizontales, amacrines [147, 149], gliales de Müller [150] et par les photorécepteurs [142, 145, 149, 151]. Elle contribue aux propriétés biologiques de l'activité neuronale rétinienne [142].

L'isoforme NOS-3, est principalement exprimée par les cellules endothéliales vasculaires [152], incluant les cellules endothéliales de tous les réseaux vasculaires de l'œil et les péricytes des capillaires rétiens.

L'existence d'un gradient de NO pré-rétinien, depuis la surface vitréenne de la rétine vers le vitré, indique qu'il existe une libération continue de NO par le tissu rétinien, et confirme que d'autres cellules de la rétine, en plus des cellules endothéliales, relâchent du NO (Fig. 14) [134].

Le NO en diffusion dans le sang puis relâché par l'hémoglobine pourrait directement affecter 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' O_2 [153, 154].

Le NO induit également la relaxation du tonus de contraction des péricytes rétiens bovins par un mécanisme dépendant de la $GMPC$ [25].

L'inhibition du relâchement de NO par l'injection intraveineuse de N monométhyl-L-arginine (L-NMMA) induit une diminution de 40% du débit au niveau de la choroidé, sans qu'il n'existe de diminution significative du débit au niveau de la circulation rétinienne [155].

Une stimulation diffuse par flicker induit une augmentation des flux sanguins de la rétine et de la tête du nerf optique [133]. Cette augmentation est corrélée de façon étroite à une augmentation du NO

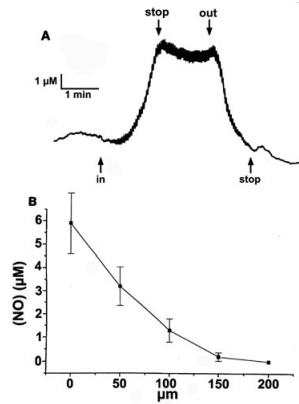


Figure 14 : Gradients pré-rétiniens de NO dans les régions intravasculaires. **A**: Enregistrement continu au moyen d'une microélectrode sensible au NO. Lors de la progression de la microélectrode vers l'interface vitréo-rétinienne, une augmentation du courant est enregistrée (phase ascendante). Le contraire 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 vitréo-rétinienne (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 vitréo-rétinienne (0 à 200 μm à l'intérieur de la cavité vitréenne). Les valeurs représentent des moyennes de neuf enregistrements. D'après Donati et al., *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1995, avec l'autorisation de l'Editeur.

[133, 135]. De plus, cette réponse des débits rétinien et de la TNO au flicker est largement affaiblie par l'inhibition de la NOS.

Rôle des prostaglandines

Plusieurs sous-classes de prostaglandines (PGs) (PGE_2 , PGI_2 , TxA_2) sont synthétisées à partir de leur précurseur, l'acide arachidonique, via l'activation de l'enzyme cyclo-oxygénase (COX), dans des vaisseaux cérébraux isolés [156], des péricytes isolés de capillaires rétiens [157], et des rétines incubées de lapin [158].

La PGI_2 , inhibiteur potentiel de l'agrégation des plaquettes [159], entraîne une *vasodilatation* [159, 160]. Son effet est facilité par l'activation de l'adénylate cyclase et par l'augmentation de la produc-

tion intracellulaire de l'adénosine cyclique 30',50'-monophosphate (AMPe) [26].

La voie de la cyclo-oxygénase endothéliale produit également quelques facteurs de *contraction*, tels que la thromboxane A₂, la prostaglandine H₂ ou les anions superoxyde, essentiellement libérés dans la circulation cérébrale sous certaines conditions physiologiques [160-163].

Les effets des différentes sous-classes de PGs ont été largement étudiés dans des conditions physiologiques et pathologiques [164-166].

Il est démontré que la PGI₂ a un effet vasodilatateur sur des artérioles rétinienne isolées de bovin [167] et qu'elle agit comme vasodilatateur dans des yeux de lapin [168].

La PGE₂ et la PGF₂, sont les prostaglandines les plus abondamment produites par les circulations rétinienne et choroïdienne. Potentiellement, elles joueraient un rôle au cours des processus d'adaptation physiologique, tels une réponse à une hypercapnie ou dans les mécanismes d'autorégulation [88, 169].

Les micro-injections pré-rétiniennes de la PGE₂ entraînent une dilatation localisée des artérioles de la rétine chez le mini-porc, (Fig. 15) [76].

L'effet vasodilatateur des PGI₂ et PGE₂ au niveau des circulations rétinienne via les récepteurs aux prostanoïdes EP₂ et EP₄, joue un rôle important dans la régulation de l'hémodynamique oculaire [170, 171].

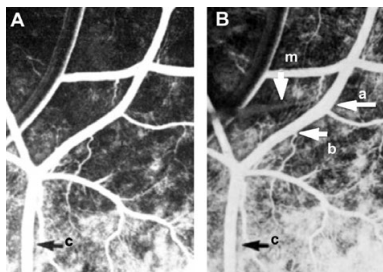


Figure 15 A : Angiographie fluorescéinique de contrôle. **B :** micro-injections de PGE₂ induisant une dilatation segmentaire des artérioles rétinienne (entre les flèches a et b). La flèche c indique un segment de l'artériole qui n'est pas affecté, puisqu'il se trouve à distance de la micro-injection. m: microélectrode. D'après Pourmaras et al., *Exp Eye Res*, 1978, avec l'autorisation de l'Editeur.

Une perfusion de l'œil à partir de l'artère sublinguale ou des micro-injections d'inhibiteurs de synthèse des PGs à proximité des artérioles rétinienne induisent une vasoconstriction transitoire et réversible des artérioles rétinienne dans des conditions de normoxie et de normocapnie (Fig. 16) [84].

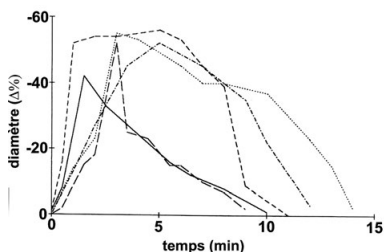


Figure 16 : Modifications en pourcentage du diamètre artériolaire pendant la perfusion de l'œil avec une solution d'indométhacine (7×10^{-4} mol/l). Suite à une vasoconstriction initiale, le rétablissement du diamètre vasculaire est complet après 9-14 minutes. Chaque ligne représente la réponse d'un animal différent. D'après Brazitikos et al., *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1993, avec l'autorisation de l'Editeur.

La vasoconstriction artériolaire transitoire indique que l'effet vasodilatateur des PGs étant inhibé, des substances vasodilatatrices, non inhibées par des inhibiteurs de synthèse des PGs, 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) induisant une dilatation et l'acide 20-hydroxy-eicosatétraénoïque (20-HETE) induisant une constriction [28].

Ces observations tendent à prouver que des mécanismes d'autorégulation de la circulation rétinienne permettent le maintien d'un débit stable au niveau oculaire, malgré l'inhibition des voies des PGs. Par conséquent, et comme cela se passe au niveau du cerveau [172], le relâchement de PGs vasodilatatrices représente l'un des mécanismes de médiation permettant le maintien du tonus artériel de base dans des conditions de normoxie et de normocapnie.

Rôle des Endothélines

Les Endothélines (ETs) sont une famille de 3 pep-

tides de 21 acides aminés, sécrétés par différentes cellules au niveau de l'œil [173, 174].

A ce jour, trois membres de la famille des endothélines ont été identifiés: ET-1, ET-2, et ET-3 [175].

Deux sous-types de récepteurs, ET_A et ET_B, ayant une affinité variable pour les trois isoformes ont été identifiés. Les récepteurs ET_A et ET_B sont également présents dans les neurones et les astrocytes rétiens, dans le nerf optique de l'homme, dans celui du porc [101], ainsi que dans le cerveau du rat [176].

L'ET-1 est la substance vasoconstrictrice la plus puissante connue. Elle a démontré son effet après injection intravitréenne au niveau des artérioles rétiennes [177-179].

L'ET-1 agit sur les cellules musculaires lisses et sur les péricytes des capillaires [8, 37]; elle contribue à la vasoconstriction des artérioles rétiennes chez l'homme dans des conditions de normoxie et d'hypoxie [75, 180].

Le récepteur ET_A, présent sur les cellules musculaires lisses vasculaires et les péricytes [181], se caractérise 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 [180].

Deux types de récepteurs ET_B sont actuellement connus. Le récepteur ET_{B1}, est exprimé au niveau des cellules endothéliales, 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 [182] ou hypoxiques [183]. L'activation des récepteurs ET_{B1} facilite également le relâchement de NO chez le rat [184] et dans le rein du lapin [185].

Les récepteurs ET_{B1} ont été mis en évidence au niveau des péricytes [181] et des cellules endothéliales rétiennes en culture [186], ce qui est en faveur d'un effet vasodilatateur similaire facilité par le relâchement de NO au niveau de la rétine.

Le récepteur ET_{B2} possède une affinité très haute pour l'ET-3 et favorise une vasoconstriction rétinienne par effet direct [187].

Contrôle neuronal, endocrinien et paracrine

Divers facteurs endocriniens et paracrines sont impliqués dans la régulation du DR choroïdien. Chez un certain nombre d'espèces, une stimulation

sympathique diminue le DR choroïdien, alors que dans d'autres, il est évident qu'une stimulation parasymphatique (nerf facial) augmente le DR choroïdien.

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 [188], 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 [189].

Substances en circulation

Rôle de la voie d'administration : L'effet des substances vasoactives, exogènes ou endogènes, va principalement dépendre de la voie d'administration utilisée et du tissu concerné.

Les injections intravitréennes, effectuées à proximité des artères, pourraient apporter de fortes concentrations locales ayant un léger impact sur la circulation systémique, et ainsi sur la PSA.

L'identification de l'enzyme de conversion de l'angiotensine [190] et de récepteurs pour l'angiotensine II [191] au niveau des vaisseaux rétiens et choroïdiens, laissent supposer que l'angiotensine II pourrait jouer un rôle majeur sur la régulation du débit au niveau de la circulation oculaire. Cependant, l'influence sur la circulation rétinienne des molécules en circulation dans le sang et des hormones n'est pas clairement établie. Les études ne mettent pas en évidence d'effet de l'angiotensine II sur la contraction des artérioles rétiennes [192]. Des résultats similaires ont également été rapportés après l'administration de substances adrénérgiques. Aucune diminution, augmentation, ou quelque autre effet n'ont pu être décrits [193].

En ce qui concerne la rétine, la barrière hémato-rétinienne va principalement empêcher à la majorité des médicaments administrés par voie systémique d'atteindre les muscles lisses. Les substances liposolubles, telles la papavérine, pourront traverser cette barrière [193].

L'administration d'inhibiteurs de l'anhydrase carbonique par voie systémique, tels l'acétazolamide, entraîne des effets conséquents sur le débit cérébral [194], vraisemblablement secondaires à la tension

locale, déjà augmentée en dioxyde de carbone. Un effet similaire peut être observé dans les yeux de porc chez lesquels l'administration systématique d'acétazolamide ou de dorzolamide augmente la tension en oxygène à proximité de la papille [94].

Il est également possible de contourner la barrière hémato-rétinienne en injectant le médicament directement dans le corps vitré ; de plus, il a été démontré que certains agonistes adrénergiques, tels l'épinephrine, la norépinephrine et la phénylépinephrine, contractent les vaisseaux rétiens in vitro [195, 196].

Administrés rapidement suite à l'ischémie focale, les *donneurs de NO* augmentent le débit rétinien et diminuent l'endommagement cérébral. De plus, l'administration de nitroprusside de sodium (NPS) pourrait localement améliorer le débit rétinien [197]. Dans ce sens-là, il serait nécessaire d'analyser l'effet du NPS sur le tonus artériolaire, au niveau de rétines présentant une microangiopathie ischémique chronique, afin de définir l'administration de NPS optimale pouvant inverser la vasoconstriction présente dans l'ischémie chronique post BRVO.

Par ailleurs, suite à une microinjection juxta-artériolaire de BQ-123 dans la rétine de mini-porcs sains ou présentant une OBVR aiguë, une augmentation significative du diamètre artériolaire rétinien a été démontrée.

Ces résultats montrent que l'*endothéline-1* pourrait certainement jouer un rôle dans le maintien du tonus basal des artérioles de la rétine. L'amélioration du DR par microinjection juxta-artériolaire de BQ-123 pourrait avoir un effet sur la vasoconstriction liée à une BRVO. [198]

Conclusion

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, la physiologie vasculaire de la rétine demeure complexe et de nombreuses questions importantes attendent une réponse.

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 rétiens 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 artérioles et des capillaires de la rétine.

La réactivité vasomodulatrice des vaisseaux rétiens 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.

REFERENCES

1. Takata K, Hirano H, Kasahara M. Transport of glucose across the blood-tissue barriers. *Int Rev Cytol* 1997;172:1-53.
2. Kumagai AK. Glucose transport in brain and retina: implications in the management and complications of diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 1999;26:1-73.
3. Nilius B, Droogmans G. Ion channels and their functional role in vascular endothelium. *Physiol Rev* 2001;81:1415-59.
4. Cogan DG, Kuwabara T. Comparison of retinal and cerebral vasculature in trypsin digest preparations. *Br J Ophthalmol* 1984;68:10-2.
5. Frank RN, Turczyn TJ, Das A. Pericyte coverage of retinal and cerebral capillaries. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1990;31:999-1007.
6. Bandopadhyay R, Orte C, Lawrenson JG, Reid AR, De Silva S, Ait G. Contractile proteins in pericytes at the blood-brain and blood-retinal barriers. *J Neurocytol* 2001;30:35-44.
7. Tomasek JJ, Haakma CJ, Schwartz RJ, Vuong DT, Zhang SX, Ash JD et al. Deletion of smooth muscle alpha-actin alters blood-retina barrier permeability and retinal function. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47:2693-700.

8. Chakravarthy U, Gardiner TA, Anderson P, Archer DB, Trimble ER. The effect of endothelin 1 on the retinal microvascular structure. *Microvasc Res* 1992;43:241-54.

9. Schonfelder U, Hofer A, Paul M, Funk RH. In situ observation of living pericytes in rat retinal capillaries. *Microvasc Res* 1989;56:22-9.

10. Rungger-Brandle EM, J. M. Niemeyer, G. Eppenberger, H. M. Confocal microscopy and computer-assisted image reconstruction of astrocytes in the mammalian retina. *Eur J Neurosci* 1993;5:1093-106.

11. Igarashi Y, Chiba H, Utsumi H, Miyajima H, Ishizaki T, Gotoh T et al. Expression of receptors for glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF) and neurturin in the inner blood-retinal barrier of rats. *Cell Struct Funct* 2000;25:237-41.

12. Behzadian MA, Wang XL, Windsor LJ, Ghaly N, Caldwell RB. TGF-beta increases retinal endothelial cell permeability by increasing MMP-9: possible role of glial cells in endothelial barrier function. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001;42:853-9.

13. Drescher KM, Whittum-Hudson JA. Herpes simplex virus type 1 alters transcript levels of tumor necrosis factor-alpha and interleukin-6 in retinal glial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1996;37:2302-12.

14. Ghassemifar R, Lai CM, Rakoczy PE. 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* 2006;323:117-25.

15. Cunha-Vaz JG. The blood-retinal barriers system. Basic concepts and clinical evaluation. *Exp Eye Res* 2004;78:715-21.

16. Hee MR, Izatt JA, Swanson EA, Huang D, Schuman JS, Lin CP et al. Optical coherence tomography of the human retina. *Arch Ophthalmol* 1995;113:325-32.

17. Puliafito CA, Hee MR, Lin CP, Reichel E, Schuman JS, Duker JS et al. Imaging of macular diseases with optical coherence tomography. *Ophthalmology* 1995;102:217-29.

18. Jackson TL, Antcliff RJ, Hillenkamp J, Marshall J. Human retinal molecular weight exclusion limit and estimate of species variation. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44:2141-6.

19. Murray CD. The physiological principle of minimum work. I. The vascular system and the cost of blood volume. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* 1926;12:207-14.

20. Labarbera M. In : Flow-dependent Regulation of Vascular Function. The design of fluid transport systems: A comparative perspective. New York: Oxford University Press; 1995.

21. Glucksberg MR, Dunn R. Direct measurement of retinal microvascular pressures in the live, anesthetized cat. *Microvascular research* 1993;45:158-65.

22. Stoltz JF, Donner M. New trends in clinical hemorheology: An introduction to the concept of the hemorheological profile. *Schweiz Med Wochenschr* 1991;Suppl :43:41-49.

23. Knabben H WS, Remky A, Schulte K, Arend O, Reim M. Retinal hemodynamics in patients with hyper-viscosity syndrome *Klin Monatsbl Augenheilkd* 1995;206:152-56.

24. Henkind P, De Oliveira LF. Retinal arteriolar annuli. *Invest Ophthalmol* 1968;7:584-91.

25. Haefliger IO, Meyer P, Flammer J, Luscher TF. The vascular endothelium as a regulator of the ocular circulation: a new concept in ophthalmology? *Surv Ophthalmol* 1994;39:123-32.

26. Haefliger IO, Beny JL, Luscher TF. Endothelium-dependent vasoactive modulation in the ophthalmic circulation. *Prog Retin Eye Res* 2001;20:209-25.

27. Brown SM, Jampol LM. New concepts of regulation of retinal vessel tone. *Arch Ophthalmol* 1996;114:199-204.

28. Metea MR, Newman EA. Glial cells dilate and constrict blood vessels: a mechanism of neurovascular coupling. *J Neurosci* 2006;26:2862-70.

29. Pournaras CJ: **Autoregulation of Ocular Blood Flow**. In: *Ocular Blood Flow New insights into the Pathogenesis of Ocular Diseases*. Edited by Kaiser HJF, J. Hendrickson, Ph. Basel: Karger; 1996: 40-50.

30. Pournaras CJ, Rungger-Brandle E, Riva CE, Hardarson SH, Stefansson E. Regulation of retinal blood flow in health and disease. *Prog Retin Eye Res* 2008;27:284-330.

31. Alm A: **Ocular circulation**. In: *Adler's physiology of the eye*. Edited by Hart W. St Louis: Mosby-Year book; 1992: 198-227.

32. Cioffi GA, Alm A. Measurement of ocular blood flow. *J Glaucoma* 2001;10:S62-4.

33. Alm A, Bill A. 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* 1973;15:15-29.

34. Alm A, Tornquist P, Stjernschantz J. Radioactively labelled microspheres in regional ocular blood flow determinations. *Bibl Anat* 1977:24-9.

35. Wang Y, Lu A, Gil-Flamer J, Tan O, Izatt JA, Huang D. Measurement of total blood flow in the normal human retina using Doppler Fourier-domain optical coherence tomography. *Br J Ophthalmol* 2009;93:634-7.

36. Riva CE, Grunwald JE, Sinclair SH, Petrig BL. Blood velocity and volumetric flow rate in human retinal vessels. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1985;26:1124-32.

37. Haefliger IO, Zschauer A, Anderson DR. Relaxation of retinal pericyte contractile tone through the nitric oxide-cyclic guanosine monophosphate pathway. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1994;35:991-7.

38. Guyton AC, Jones CE, Coleman TG. Circulatory Physiology: Cardiac Output and its Regulation 2nd edn. Philadelphia W.B. Saunders Company 1973.
39. Latties AM. Central retinal artery innervation. Absence of adrenergic innervation to the intraocular branches. *Arch Ophthalmol* 1967;77:405-9.
40. Delacy C, Van De Voorde J. Regulatory mechanisms in the retinal and choroidal circulation. *Ophthalmic Res* 2000;32:249-56.
41. Riva CE, Grunwald JE, Petrig BL. Autoregulation of human retinal blood flow. An investigation with laser Doppler velocimetry. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1986;27:1706-12.
42. Grunwald JE, Sinclair SH, Riva CE. Autoregulation of the retinal circulation in response to decrease of intraocular pressure below normal. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1982;23:124-7.
43. Yancey CM, Linsenmeier RA. Oxygen distribution and consumption in the cat retina at increased intraocular pressure. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1989;30:600-11.
44. Alm A, Bill A. The oxygen supply to the retina. I. Effects of changes in intraocular and arterial blood pressures, and in arterial P O₂ and P CO₂ on the oxygen tension in the vitreous body of the cat. *Acta Physiol Scand* 1972;84:261-74.
45. Jeppesen P, Aalkjaer C, Bek T. Myogenic response in isolated porcine retinal arterioles. *Curr Eye Res* 2003;27:217-22.
46. Delacy C, Van de Voorde J. Pressure-induced myogenic responses in isolated bovine retinal arteries. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000;41:1871-5.
47. Harder DR. Pressure-dependent membrane depolarization in cat middle cerebral artery. *Circ Res* 1984;55:197-202.
48. Harder DR. Pressure-induced myogenic activation of cat cerebral arteries is dependent on intact endothelium. *Circ Res* 1987;60:102-7.
49. Harder DR, Sanchez - Ferrer C, Kausser K, Stekiel WJ, Rubanyi GM. Pressure releases a transferable endothelial contractile factor in cat cerebral arteries. *Circ Res* 1989;65:193-8.
50. Lansman JB, Hallam TJ, Rink TJ. Single stretch-activated ion channels in vascular endothelial cells as mechanotransducers? *Nature* 1987;325:811-3.
51. Riva CE, Loeb M. Autoregulation of blood flow in the capillaries of the human macula. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1977;16(6):568-71.
52. Nagel E, Vilser W. Autoregulative behavior of retinal arteries and veins during changes of perfusion pressure: a clinical study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2004;42:13-7.
53. Lind AR, Taylor SH, Humphreys PW, Kennelly BM, Donald KW. The circulatory effects of sustained voluntary muscle contraction. *Clin Sci* 1964;27:229-44.
54. Robinson F, Riva CE, Grunwald JE, Petrig BL, Sinclair SH. Retinal blood flow autoregulation in response to an acute increase in blood pressure. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1986;27:722-6.
55. Movaffaghy A, Chamot SR, Petrig BL, Riva CE. Blood flow in the human optic nerve head during isometric exercise. *Exp Eye Res* 1998;67:561-8.
56. Kiss B, Dallinger S, Polak K, Findl O, Eichler HG, Schmetterer L. Ocular hemodynamics during isometric exercise. *Microvasc Res* 2001;61:1-13.
57. Blum M, Bachmann K, Wintzer D, Riemer T, Vilser W, Strobel J. Noninvasive measurement of the Bayliss effect in retinal autoregulation. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1999;237:296-300.
58. Marcus DF, Edelhauser HF, Maksud MG, Wiley RL. Effects of a sustained muscular contraction on human intraocular pressure. *Clin Sci Mol Med* 1974;47:249-57.
59. McArdle WD, Katch FL, Katch VL: **The cardiovascular system.** In: *Exercise Physiology Energy, Nutrition, and Human performance.* vol. 4th; Williams & Wilkins; 1996: 267-83.
60. Harris A, Arend O, Bohnke K, Kroepfl E, Danis R, Martin B. Retinal blood flow during dynamic exercise. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1996;234:440-4.
61. Forcier P, Kergoat H, Lovasik JV. Macular hemodynamic responses to short-term acute exercise in young healthy adults. *Vision Res* 1998;38 181-86.
62. James CB, Smith SE. The effect of posture on the intraocular pressure and pulsatile ocular blood flow in patients with non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy. *Eye* 1991;5:309-14.
63. Sayegh FN, Weigelin E. Functional Ophthalmodynamometry. Comparison between brachial and ophthalmic blood pressure in sitting and supine position. *Angiology* 1983;34:176-82.
64. Kothe AC. The effect of posture on intraocular pressure and pulsatile ocular blood flow in normal and glaucomatous eyes. *Surv Ophthalmol* 1994;38:S191-S97.
65. Lovasik JV, Kergoat H. Gravity-induced homeostatic reactions in the macular and choroidal vasculature of the human eye. *Aviation Space and Environmental Medicine* 1994;1010-14.
66. Fekete GT, Pasquale LR. Retinal blood flow response to posture change in glaucoma patients compared with healthy subjects. *Ophthalmology* 2008;115:246-52.
67. Nagaoka T, Mori F, Yoshida A. Retinal artery response to acute systemic blood pressure increase during cold pressor test in humans. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002;43 1941-45.
68. Hickam JB, Frayser R. Studies of the retinal circulation in man: Observation on vessel diameter, arteriovenous oxygen difference and mean circulation time. *Circulation* 1966;33:302-16.

69. Riva CE, Grunwald JE, Sinclair SH. Laser Doppler Velocimetry study of the effect of pure oxygen breathing on retinal blood flow. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1983;24:47-51.
70. Jean-Louis S, Lovasik JV, Kergoat H. Systemic hyperoxia and retinal vasomotor responses. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46:1714-20.
71. Riva CE, Pournaras CJ, Tsacopoulos M. Regulation of local oxygen tension and blood flow in the inner retina during hyperoxia. *J Appl Physiol* 1986;61:592-8.
72. Eperon G, Johnson M, David NJ. The effect of arterial PO₂ on relative retinal blood flow in monkeys. *Invest Ophthalmol* 1975;14:342-52.
73. Stefansson E, Wagner HG, Seida M. Retinal blood flow and its autoregulation measured by intraocular hydrogen clearance. *Exp Eye Res* 1988;47:669-78.
74. Pournaras CJ, Riva CE, Tsacopoulos M, Strommer K. Diffusion of O₂ in the retina of anesthetized miniature pigs in normoxia and hyperoxia. *Exp Eye Res* 1989;49:347-60.
75. Dallinger S, Dörner GT, Wenzel R, Graselli U, Findl O, Eichler HG et al. Endothelin-1 contributes to hyperoxia-induced vasoconstriction in the human retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000;41:864-9.
76. Pournaras C, Tsacopoulos M, Chapuis P. Studies on the role of prostaglandins in the regulation of retinal blood flow. *Exp Eye Res* 1978;26:687-97.
77. Linsenmeier RA, Braun RD. Oxygen distribution and consumption in the cat retina during normoxia and hypoxemia. *J Gen Physiol* 1992;99:177-97.
78. Pournaras CJ. Retinal oxygen distribution. Its role in the physiopathology of vasoproliferative microangiopathies. *Retina* 1995;15:332-47.
79. Moret P, Pournaras CJ, Munoz JL, Brazitikos P, Tsacopoulos M. [Profile of pO₂. I. Profile of transretinal pO₂ in hypoxia]. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 1992;200:498-9.
80. Winkler BS. A quantitative assessment of glucose metabolism in the isolated rat retina. In: *Les Séminaires ophtalmologiques d'IPSEN, Vision et adaptation*. Edited by Christen Y, Doly M, Droy-Lefaux M, al. e, vol. 6. Paris: Elsevier; 1995: 78-96.
81. Tsacopoulos M, David NJ. The effect of arterial PCO₂ on relative retinal blood flow in monkeys. *Invest Ophthalmol* 1973;12:335-47.
82. Dörner GT, Garhofer G, Zawinka C, Kiss B, Schmetterer L. Response of retinal blood flow to CO₂-breathing in humans. *Eur J Ophthalmol* 2002;12:459-66.
83. Tsacopoulos M, Levy S. Intraretinal acid-base studies using pH glass microelectrodes: effect of respiratory and metabolic acidosis and alkalosis on inner-retinal pH. *Exp Eye Res* 1976;23:495-504.
84. Brazitikos PD, Pournaras CJ, Munoz J-L, Tsacopoulos M. Microinjection of L-lactate in the pre-retinal vitreous induces segmental vasodilation in the inner retina of miniature pigs. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1993;34:1744-52.
85. Tsacopoulos M. Role of metabolic factors in the regulation of retinal blood minute volume. *Adv Ophthalmol* 1979;39:233-73.
86. Sato E, Sakamoto T, Nagaoka T, Mori F, Takakusaki K, Yoshida A. Role of nitric oxide in regulation of retinal blood flow during hypercapnia in cats. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44:4947-53.
87. Petropoulos IK, Pournaras JA, Munoz JL, Pournaras CJ. Effect of acetazolamide on the optic disc oxygenation in miniature pigs. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 2004;221:367-70.
88. Stiris T, Sugihara C, Hehre D, Goldberg RN, Flynn J, Bancalari E. Effect of cyclooxygenase inhibition on retinal and choroidal blood flow during hypercapnia in newborn piglets. *Pediatric research* 1992;31:127-30.
89. Checchin D, Hou X, Hardy P, Abran D, Najarian T, Beauchamp MH et al. PGE₂-mediated eNOS induction in prolonged hypercapnia. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002;43:1558-66.
90. Taki K, Kato H, Endo S, Inada K, Totsuka K. Cascade of acetazolamide-induced vasodilatation. *Res Commun Mol Pathol Pharmacol* 1999;103:240-8.
91. Pournaras JA, Petropoulos IK, Munoz JL, Pournaras CJ. Experimental retinal vein occlusion: effect of acetazolamide and carbogen (95% O₂/5% CO₂) on pre-retinal PO₂. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004;45:3669-77.
92. Pedersen DB, Koch Jensen P, la Cour M, Kiilgaard JF, Eysteinnsson T, Bang K et al. Carbonic anhydrase inhibition increases retinal oxygen tension and dilates retinal vessels. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2005;243:163-8.
93. Petropoulos IK, Pournaras JA, Munoz J-L, Pournaras CJ. Effect of carbogen breathing and acetazolamide on optic disc PO₂. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46:4139-46.
94. Stefansson E, Jensen PK, Eysteinnsson T, Bang K, Kiilgaard JF, Døllerup J et al. Optic nerve oxygen tension in pigs and the effect of carbonic anhydrase inhibitors. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999;40:2756-61.
95. Harlan. Diuretics agents. In *Basic and Clinical Pharmacology*, Bertram G Katzung editors, 7ème ed 1998;chapter 15:pp 246-49.
96. Chakravarthy U, Gardiner TA. Endothelium-derived agents in pericyte function/dysfunction. *Prog Retin Eye Res* 1999;18:511-27.
97. Yamanishi S, Katsumura K, Kobayashi T, Puro DG. Extracellular lactate as a dynamic vasoactive signal in the rat retinal microvasculature. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2006;290:H925-34.

98. Delacy C, Van de Voorde J. Retinal arterial tone is controlled by a retinal-derived relaxing factor. *Circ Res* 1998;83:714-20.
99. Lipowsky HH, Bevan JA, Kaley G, Rubanyi GM: Shear stress in the circulation. In: *Flow-dependent Regulation of Vascular Function*. New York: Oxford University Press; 1995: 28-45.
100. Maenhaut N, Boussey K, Delacy C, Van de Voorde J. Control of retinal arterial tone by a paracrine retinal relaxing factor. *Microcirculation* 2007;14:39-48.
101. Ripodas A, de Juan JA, Roldan-Pallares M, Bernal R, Moya J, Chao M et al. 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* 2001;912:137-43.
102. Winkler BS. Glycolytic and oxidative metabolism in relation to retinal function. *J Gen Physiol* 1981;77:667-92.
103. Winkler BS, Starnes CA, Sauer MW, Firouzganz Z, Chen SC. Cultured retinal neuronal cells and Muller cells both show net production of lactate. *Neurochem Int* 2004;45:311-20.
104. Poitry-Yamate CL, Poitry S, Tsacopoulos M. Lactate released by Muller glial cells is metabolized by photoreceptors from mammalian retina. *J Neurosci* 1995;15:5179-91.
105. Garhofer G, Zawinka C, Resch H, Menke M, Schmetterer L, Dornier GT. Effect of intravenous administration of sodium-lactate on retinal blood flow in healthy subjects. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44:3972-6.
106. Ido Y, Chang K, Williamson JR. NADH augments blood flow in physiologically activated retina and visual cortex. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004;101:653-8.
107. Garhofer G, Zawinka C, Huemer KH, Schmetterer L, Dornier GT. Flicker light-induced vasodilatation in the human retina: effect of lactate and changes in mean arterial pressure. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44:5309-14.
108. Poole RC, Halestrap AP. Transport of lactate and other monocarboxylates across mammalian plasma membranes. *Am J Physiol* 1993;264:C761-82.
109. Oldendorf WH. Carrier-mediated blood-brain barrier transport of short-chain monocarboxylic organic acids. *Am J Physiol* 1973;224:1450-3.
110. Gerhart DZ, Leino RL, Drewes LR. Distribution of monocarboxylate transporters MCT1 and MCT2 in rat retina. *Neuroscience* 1999;92:367-75.
111. Pierre K, Pellerin L. Monocarboxylate transporters in the central nervous system: distribution, regulation and function. *J Neurochem* 2005;94:1-14.
112. Hein TW, Xu W, Kuo L. Dilatation of retinal arterioles in response to lactate: role of nitric oxide, guanylyl cyclase, and ATP-sensitive potassium channels. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47:693-9.
113. Mendrinós E, Petropoulos IK, Mangioris G, Papadopoulou DN, Stangos AN, Pournaras CJ. Lactate-induced retinal arteriolar vasodilation implicates neuronal nitric oxide synthesis in minipigs. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008;49:5060-6.
114. Bill A, Sperber GO. Aspects of oxygen and glucose consumption in the retina: Effects of high intraocular pressure and light. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1990;228:124-27.
115. Riva CE, Petrig BL, Grunwald JE. Near infrared retinal laser Doppler velocimetry. *Lasers in Ophthalmology* 1987;1:211-15.
116. Fekke GT, Zuckerman R, Green GJ, Weiter JJ. Response of human retinal blood flow to light and dark. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1983;24:136-41.
117. Riva CE, Grunwald JE, Petrig BL. Reactivity of the human retinal circulation to darkness: a laser Doppler velocimetry study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1983;24:737-40.
118. Barcsay G, Seres A, Nemeth J. The diameters of the human retinal branch vessels do not change in darkness. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44:3115-8.
119. Linsenmeier RA. Effects of light and darkness on oxygen distribution and consumption in the cat retina. *J Gen Physiol* 1986;88:521-42.
120. Stefansson E, Wolbarsht ML, Landers MB, 3rd. In vivo O₂ consumption in rhesus monkeys in light and dark. *Exp Eye Res* 1983;37:251-6.
121. Riva CE, Logean E, Petrig BL, Falsini B. Effect of dark adaptation on retinal blood flow. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 2000;216:309-10.
122. Formaz F, Riva CE, Geiser MH. Diffuse luminance flicker increases retinal vessel diameter in humans. *Current Eye Research* 1997;16:1252-57.
123. Polak K, Schmetterer L, Riva CE. Influence of flicker frequency on flicker-induced changes of retinal vessel diameter. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002;43:2721-6.
124. Nagel E, Vilser W. Flicker observation light induces diameter response in retinal arterioles: a clinical methodological study. *Br J Ophthalmol* 2004;88 54-56.
125. Kotliar KE, Vilser W, Nagel E, Lanzl IM. Retinal vessel reaction in response to chromatic flickering light. *Graefes Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology* 2004;242:377-92.
126. Michelson G, Patzelt A, Harazny J. Flickering light increases retinal blood flow. *Retina* 2002;22:336-43.

127. Scheiner AJ, Riva CE, Kazahaya K, Petrig BL. Effect of flicker on macular blood flow assessed by the blue field simulation technique. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1994;35:3436-41.
128. Riva CE, Petrig BL. 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 seminaires ophtalmologiques d'IPSEN Vision et adaptation*. vol. 6. Paris: Elsevier, 1995: 61-71.
129. Dornier GT, Garhofer G, Huemer KH, Riva CE, Wolz M, Schmetterer L. Hyperglycemia affects flicker-induced vasodilation in the retina of healthy subjects. *Vision Res* 2003;43:1495-500.
130. Heeger DJ, Ress D. What does fMRI tell us about neuronal activity? *NatRevNeurosci* 2002;3:142-51.
131. Attwell D, Laughlin SB. An energy budget for signaling in the grey matter of the brain. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism* 2001;21:1133-45.
132. Buerk DG, Riva CE, Cranstoun SD. Frequency and luminance-dependent blood flow and K⁺ ion changes during flicker stimuli in cat optic nerve head. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1995;36:2216-27.
133. Buerk DG, Riva CE, Cranstoun SD. Nitric oxide has a vasodilatory role in cat optic nerve head during flicker stimuli. *Microvasc Res* 1996;52:13-26.
134. Donati G, Pournaras CJ, Munoz JL, Poitry S, Poitry-Yamate CL, Tsacopoulos M. Nitric oxide controls arteriolar tone in the retina of the miniature pig. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1995;36:2228-37.
135. Kondo M, Wang L, Bill A. The role of nitric oxide in hyperaemic response to flicker in the retina and optic nerve in cats. *Acta Ophthalmol Scand* 1997;75:232-5.
136. Huemer KH, Garhofer G, Zawinka C, Golestani E, Litschauer B, Schmetterer L et al. Effects of dopamine on human retinal vessel diameter and its modulation during flicker stimulation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2003;284:H358-H63.
137. Buerk DG, Riva CE. Adenosine enhances functional activation of blood flow in cat optic nerve head during photic stimulation independently from nitric oxide. *Microvascular research* 2002;24:254-64.
138. Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 1980;288:373-6.
139. Palmer RM, Ferrige AG, Moncada S. Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. *Nature* 1987;327:524-6.
140. Ignarro LJB, G. M. Wood, K. S. Byrns, R. E. Chaudhuri, G. Endothelium-derived relaxing factor produced and released from artery and vein is nitric oxide. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1987;84:9265-9.
141. Feelisch MTP, M. Zamora, R. Deussen, A. Moncada, S. Understanding the controversy over the identity of EDRF. *Nature* 1994;368:62-5.
142. Koch KWL, H. G. Haberecht, M. Redburn, D. Schmidt, H. H. Functional coupling of a Ca²⁺/calmodulin-dependent nitric oxide synthase and a soluble guanylyl cyclase in vertebrate photoreceptor cells. *Embo J* 1994;13:3312-20.
143. Ignarro LJ. Biosynthesis and metabolism of endothelium-derived nitric oxide. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1990;30:535-60.
144. Moncada S, Palmer RM, Higgs EA. Nitric oxide: physiology, pathophysiology, and pharmacology. *Pharmacol Rev* 1991;43:109-42.
145. Venturini CM, Knowles RG, Palmer RM, Moncada S. Synthesis of nitric oxide in the bovine retina. *Biochem Biophys Res Commun* 1991;180:920-5.
146. Dawson TM, Dawson VL, Snyder SH. A novel neuronal messenger molecule in brain: the free radical, nitric oxide. *Ann Neurol* 1992;32:297-311.
147. Yamamoto RB, D. S. Snyder, S. H. Stone, R. A. The localization of nitric oxide synthase in the rat eye and related cranial ganglia. *Neuroscience* 1993;54:189-200.
148. Park CS, Pardhasaradhi K, Gianotti C, Villegas E, Krishna G. Human retina expresses both constitutive and inducible isoforms of nitric oxide synthase mRNA. *Biochem Biophys Res Commun* 1994;205:85-91.
149. Osborne NN, Barnett NL, Herrera AJ. NADPH diaphorase localization and nitric oxide synthetase activity in the retina and anterior uvea of the rabbit eye. *Brain Res* 1993;610:194-8.
150. Goureau O, Hicks D, Courtois Y, De Kozak Y. Induction and regulation of nitric oxide synthase in retinal Muller glial cells. *J Neurochem* 1994;63:310-7.
151. Meyer P, Champion C, Schlotzer-Schrehardt U, Flammer J, Haefliger IO. Localization of nitric oxide synthase isoforms in porcine ocular tissues. *Curr Eye Res* 1999;18:375-80.
152. Palmer RM, Moncada S. A novel citrulline-forming enzyme implicated in the formation of nitric oxide by vascular endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1989;158:348-52.
153. Stamler JS JL, Eu JP, McMahon TJ, Demchenko IT, Bonaventura J, Gerner K, Piantadosi CA. Blood flow regulation by S-Nitrosohemoglobin in the Physiological Oxygen Gradient. *Science* 1997;276:2034-37.
154. Singel DJ, Stamler JS. Chemical physiology of blood flow regulation by red blood cells: the role of nitric oxide and S-nitrosohemoglobin. *Annu Rev Physiol* 2005;67:99-145.

155. Deussen A, Sonntag M, Vogel R. L-arginine-derived nitric oxide: a major determinant of uveal blood flow. *Exp Eye Res* 1993;57:129-34.
156. Hagen AA, White RP, Robertson JT. Synthesis of prostaglandins and thromboxane B2 by cerebral arteries. *Stroke* 1979;10:306-9.
157. Hudes GR, Li WY, Rockey JH, White P. Prostaglandin is the major prostaglandin synthesized by bovine retinal capillary pericytes in culture. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1988;29:1511-6.
158. Preud'homme Y, Demolle D, Boeynaems JM. Metabolism of arachidonic acid in rabbit iris and retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1985;26:1336-42.
159. Moncada S, Gryglewski RJ, Bunting S, Vane JR. An enzyme isolated from arteries transforms prostaglandin endoperoxides to an unstable substance that inhibits platelets aggregation. *Nature* 1976;263:663-65.
160. Luescher TF, Vanhoutte PM. The endothelium: modulator of cardiovascular function. *CRC Press, Boca Raton, FL* 1990;pp 1-228.
161. De Mey JG, Vanhoutte PM. Anoxia and endothelium-dependent reactivity in canine femoral artery. *J Physiol* 1985;355:65-74.
162. Kim P, Sundt TM, Vanhoutte PM. Alterations in endothelium-dependent responsiveness of the canine basilar artery. *J Neurosurg* 1988;69:239-46.
163. Vanhoutte PM, Rubanyi GM, Miller VM, Houston DS. Modulation of vascular smooth muscle contraction by the endothelium. *Ann Rev Physiol* 1986;48:307±20.
164. Pickard JD, MacDonell LA, MacKenzie ET, Harper AM. Response of the cerebral circulation in baboons to changing perfusion pressure after indomethacin. *Circ Res* 1977;40:198-203.
165. Ellis EF, Wei EP, Kontos HA. Vasodilation of cat cerebral arterioles by prostaglandins D2, E2, G2, and I2. *Am J Physiol* 1979;237:H381-5.
166. Kontos HAW, E. P. Ellis, E. F. Dietrich, W. D. Povlishock, J. T. Prostaglandins in physiological and in certain pathological responses of the cerebral circulation. *Fed Proc* 1981;40:2326-30.
167. Nielsen PJ, Nyborg NC. Contractile and relaxing effects of arachidonic acid derivatives on isolated bovine retinal resistance arteries. *Exp Eye Res* 1990;50:305-11.
168. Starr MS. Effects of prostaglandin on blood flow in the rabbit eye. *Exp Eye Res* 1971;11:161-9.
169. Chemtob S, Beharry K, Rex J, Chatterjee T, Varma DR, Aranda JV. Ibuprofen enhances retinal and choroidal blood flow autoregulation in newborn piglets. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1991;32:1799-807.
170. Mori A, Saito M, Sakamoto K, Narita M, Nakahara T, Ishii K. Stimulation of prostanoid IP and EP(2) receptors dilates retinal arterioles and increases retinal and choroidal blood flow in rats. *Eur J Pharmacol* 2007;570:135-41.
171. Mori A, Saito M, Sakamoto K, Nakahara T, Ishii K. Intravenously Administered Vasodilatory Prostaglandins Increase Retinal and Choroidal Blood Flow in Rats. *J Pharmacol Sci* 2007;103:103 - 12.
172. Hsu P, Albuquerque ML, Leffler CW. Mechanisms of hypercapnia-stimulated PG production in piglet cerebral microvascular endothelial cells. *Am J Physiol* 1995;268:H591-603.
173. Chakravarthy U, Archer DB. Endothelin: a new vasoactive ocular peptide. *Br J Ophthalmol* 1992;76:107-8.
174. Levin ER. Endothelins. *N Engl J Med* 1995;333:356-63.
175. Inoue AY, M. Kimura, S. Kasuya, Y. Miyauchi, T. Goto, K. Masaki, T. The human endothelin family: three structurally and pharmacologically distinct isopeptides predicted by three separate genes. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1989;86:2863-7.
176. Hosli E, Hosli L. Autoradiographic evidence for endothelin receptors on astrocytes in cultures of rat cerebellum, brainstem and spinal cord. *Neurosci Lett* 1991;129:55-8.
177. Takei KS, T. Nonoyama, T. Miyauchi, T. Goto, K. Hommura, S. 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* 1993;231:476-81.
178. Bursell SE, Clermont AC, Oren B, King GL. The in vivo effect of endothelins on retinal circulation in non-diabetic and diabetic rats. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1995;36:596-607.
179. Granstam E, Wang L, Bill A. Ocular effects of endothelin-1 in the cat. *Curr Eye Res* 1992;11:325-32.
180. Polak K, Luksch A, Frank B, Jandrasits K, Polska E, Schmetterer L. Regulation of human retinal blood flow by endothelin-1. *Exp Eye Res* 2003;76:633-40.
181. McDonald DMB, J. R. Archer, D. B. Chakravarthy, U. Characterization of endothelin A (ETA) and endothelin B (ETB) receptors in cultured bovine retinal pericytes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1995;36:1088-94.
182. Wong J, Vanderford PA, Fineman JR, Chang R, Soifer SJ. Endothelin-1 produces pulmonary vasodilation in the intact newborn lamb. *Am J Physiol* 1993;265:H1318-25.

183. Carville C, Raffestin B, Eddahibi S, Blouquit Y, Adnot S. 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* 1993;22:889-96.
184. Filep JG, Földes-Filep E, Rousseau A, Sirois P, Fournier A. Vascular responses to endothelin-1 following inhibition of nitric oxide synthesis in the conscious rat. *Br J Pharmacol* 1993;110:1213-21.
185. D'Orleans-Juste P, Claing A, Telemaque S, Maurice MC, Yano M, Gratton JP. 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* 1994;113:1257-62.
186. Hirata Y, Emori T, Eguchi S, Kanno K, Imai T, Ohta K et al. Endothelin receptor subtype B mediates synthesis of nitric oxide by cultured bovine endothelial cells. *J Clin Invest* 1993;91:1367-73.
187. Sokolovsky M, Ambar I, Galron R. A novel subtype of endothelin receptors. *J Biol Chem* 1992;267:20551-4.
188. Gidday JM, Park TS. Microcirculatory responses to adenosine in the newborn pig retina. *Pediatric research* 1993;33 620-27.
189. Gidday JM, Park TS. Adenosine-mediated autoregulation of retinal arteriolar tone in the piglet. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1993;34:2713-19.
190. Ferrari-Dileo G, Ryan JW, Rockwood EJ, Davis EB, DR A. Angiotensin-converting enzyme in bovine, feline, and human ocular tissues. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1988;29:876-81.
191. Ferrari-Dileo GD, E. B. Anderson, D. R. Angiotensin binding sites in bovine and human retinal blood vessels. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1987;28:1747-51.
192. Nyborg NC, Nielsen PJ, Prieto D, Benedito S. Angiotensin II does not contract bovine retinal resistance arteries in vitro. *Exp Eye Res* 1990;50:469-74.
193. Alm A. Effects of norepinephrine, angiotensin, dihydroergotamine, papaverine, isoproterenol, histamine, nicotinic acid, and xanthinol nicotinate on retinal oxygen tension in cats. *Acta Ophthalmol* 1972;50:707-19.
194. Vorstrup S. Tomographic cerebral blood flow measurements in patients with ischemic cerebrovascular disease and evaluation of the vasodilatory capacity by the acetazolamide test. *Acta Neurol Scand Suppl* 1988;114:1-48.
195. Hoste AM, Boels PJ, Brutsaert DL, De Laey JJ. Effect of alpha-1 and beta agonists on contraction of bovine retinal resistance arteries in vitro. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1989;30:44-50.
196. Nielsen PJ, Nyborg NC. Adrenergic responses in isolated bovine retinal resistance arteries. *Int Ophthalmol* 1989;13:103-7.
197. Donati G, Pournaras CJ, Tsacopoulos M. Effect of nitroprusside on arteriolar constriction after retinal branch vein occlusion. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1998;39:1910-7.
198. Stangos AN, Petropoulos IK, Pournaras JA, Mendrinou E, Pournaras CJ. The vasodilatory effect of juxta-arteriolar microinjection of endothelinA receptor inhibitor in healthy and acute branch retinal vein occlusion minipig retinas. *Invest Ophthalmol Vis Sci*;51: 2185-90.

MODELES EXPERIMENTAUX, ET DONNEES HISTOPATHOLOGIQUES

Constantin J. POURNARAS

Les lésions consécutives à une occlusion veineuse rétinienne (OVR) expriment, dans les différents modèles animaux, une variabilité 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.

1-4-1. ANATOMIE DU RESEAU VEINEUX

Une bonne compréhension des conséquences des OVR expérimentales repose sur la connaissance de l'anatomie microcirculatoire rétinienne, qui comporte trois réseaux superposés et interconnectés (voir chapitre I-1). 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. A ce niveau, les capillaires se regroupent progressivement en veinules post-capillaires. Ces veinules forment une angulation à angle droit, cette fois-ci vers la surface de la rétine, et s'abouchent directement sous les veines principales [1]. 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.

1-4-2. TECHNIQUES ET MODELES D'OVR

Le rat, le porc et le singe sont les principales espèces chez lesquelles les occlusions d'une branche veineuse rétinienne (OBV) 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 l'animal, l'observation du fond d'œil après une OVR permet de retrouver, à des degrés variables selon les espèces, la plupart des lésions rencontrées chez l'homme : dilatation vei-

neuse, hémorragies, rupture de la barrière hémato-rétinienne interne, non-perfusion, formation de vaisseaux collatéraux.

1-4-3. PHASE AIGÛE DE L'OCCLUSION VEINEUSE

Au niveau de l'arbre vasculaire des territoires concernés dans le cadre d'une OBV aiguë, les modifications hémodynamiques se manifestent par **une réduction du débit sanguin artériolaire, 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 3 semaines qui suivent une OBV expérimentale chez le mini-porc (Fig. 1) [2]. La persistance de la constriction artériolaire, rencontrée dans les phases précoces de l'OBV, survient *malgré l'hypoxie tissulaire*, considérée comme un facteur vasodilatateur.

Une réduction du flux sanguin [2, 3] ou un flux sanguin rétrograde au niveau des artérioles [4] et une inversion du flux sanguin au niveau des capillaires dans le territoire veineux oblitéré [5] ont été observés dans des modèles d'OBV expérimentales menées chez le singe, le porc et le chat. Un flux veineux pulsatile et une inversion du flux au niveau des artérioles pendant la diastole ont été observés par vidéo-angiographie [6]. Une réduction du flux sanguin dans le réseau capillaire du territoire veineux affecté a été mise en évidence par fluxmétrie à laser Doppler chez l'homme [7].

Rôle de l'oxyde nitrique (NO) dans les modifications précoces du débit sanguin rétinien.

Dans l'OBV expérimentale, une diminution d'approximativement 25% du taux de NO pré-rétinien a été observée deux heures après l'occlusion [2], avec une diminution du diamètre des artérioles dans le territoire affecté. Cette constriction artériolaire peut être inversée par l'injection intravitréenne de donneurs de NO [8], d'arginine[9] et de l'inhibiteur

d'endothéline BQ₁₂₃ [10], ce qui montrerait que l'OBV altère la voie métabolique de production de NO rétinien, responsable du maintien du tonus vasculaire des artérioles rétinienne [11].

Vasoconstriction myogénique de conduction endothéliale.

L'augmentation de la pression dans le réseau veineux occlus [12], entraînant une augmentation des pressions trans-pariétales dans les artérioles qui irriguent les zones rétinienne affectées par l'OBV, 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 [13, 14]. Chez le mini-porc, la dilatation des artérioles dans le territoire affecté par une OBV expérimentale, suite à une injection intravitréenne de BQ₁₂₃ (inhibiteur de l'endothéline A), permet de soutenir l'hypothèse précédente [10].

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 de confirmer 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 (BHR), se traduisant par une fuite de fluorescéine à travers les capillaires et les veinules affectés (Fig. 2) [15-17]. Dans les 4 à 6 heures qui suivent l'occlusion, l'apparition progressive d'hémorragies pré-rétiniennes et intrarétiniennes, ainsi que d'un œdème rétinien intra et extracellulaire est observée [18].

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. 3).

Chez le mini-porc, le réseau capillaire est dilaté et de nombreux vaisseaux collatéraux peuvent être

observés en direction des territoires adjacents normalement drainés. De nombreuses régions de non-perfusion capillaire apparaissent, souvent associées à un décollement postérieur du corps vitré, généralement localisé dans le territoire affecté (Fig. 4) [17]. Le décollement postérieur du corps vitré indique une exsudation importante provenant des couches superficielles capillaire et veineuse plutôt que des couches profondes, comme observé chez le rat.

Chez le singe, l'atteinte du réseau péricapillaire aboutit à la formation d'un véritable œdème maculaire cystoïde [19]. Au contraire, chez la souris, les lésions dans la rétine interne apparaissent minimes. Ces modifications sont identiques à celles observées chez le porc domestique [20, 21] le singe [22] ainsi que chez l'homme, dans des stades évolutifs similaires d'OBV [23].

1-4-4. MODIFICATIONS TARDIVES ET MICROANGIOPATHIE VASOPROLIFERATIVE

Formation des vaisseaux collatéraux

Chez le rat, une circulation collatérale va se développer à partir des capillaires du réseau profond. 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 surface 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 [24]. Cette persistance témoigne de la précocité de la mise en route d'un processus actif de remodelage de la paroi veineuse.

Chez le mini-porc, les signes initiaux de rétinopathie ischémique régressent progressivement au cours des 10 à 15 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 lorsque des vaisseaux collatéraux drainant le territoire de la veine occluse sont présents (Fig. 5A) [17, 25], soulignant ainsi le rôle important de la circulation collatérale, qui diminue la résistance du

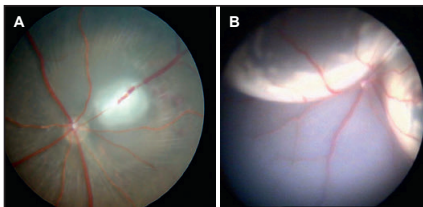
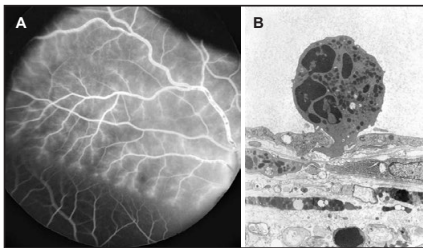
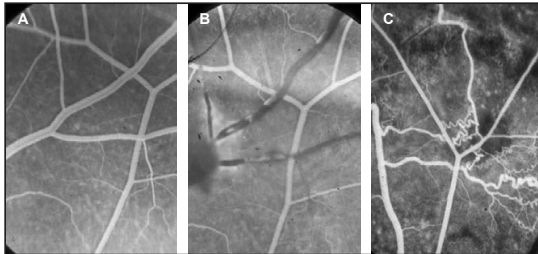


Figure 1 : OBV expérimentale chez le mini-porc (A). Vasoconstriction précoce d'artériole (2 heures, B) aggravée 3 semaines plus tard (C).

Figure 2 : A : Occlusion veineuse expérimentale. Angiographie à la fluorescéine effectuée immédiatement après l'OBV. Diffusion du colorant à travers la BHR altérée sur tout le réseau veineux affecté.

B : Image en microscopie électronique, cellule polymorphonucléaire en voie d'extravasation entre deux cellules endothéliales.

Figure 3 : OVR chez le rat.

A. Aspect immédiatement après l'occlusion.

B. Aspect à 24 heures montrant le décollement séreux rétinien.

Figure 4. Angiographie à la fluorescéine effectuée 48 heures après une OBV chez le miniporc. 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 des flèches montrent le bord d'une région avec exsudat pré-rétinien, entraînant un décollement postérieur du vitré. Apparition de régions focalisées d'ischémie, flèches noires.

1	
2	4
3	

flux dans la veine, et permet, probablement, un gradient de pression suffisant pour une perfusion capillaire.

Cependant, la ré-canalisation de la veine occluse n'est pas toujours suffisante pour rétablir une perfusion capillaire. Dans ces cas, des régions de non-perfusion capillaire ont pu être détectées (**Fig. 5B**) [17].

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 souvent suivie d'une néovascularisation [16, 17, 25, 26].

Le développement d'un nombre suffisant de capillaires collatéraux, drainant de manière efficace le territoire de la veine occluse, pourrait être un facteur inhibant la formation de régions ischémiques étendues [27] (**Fig. 6B**).

Les capillaires observés sur les rétines à plat traitées par digestion enzymatique ont une apparence normale, alors qu'ils apparaissent non-perfusés à l'angiographie à la fluorescéine. Ceci pourrait signifier un manque de perfusion, plutôt dû à la forte résistance au flux au niveau de ce lit vasculaire affecté par l'OBV qu'à la désintégration anatomique des capillaires. *Cette observation pourrait également indiquer une récupération potentielle du lit capillaire et de conditions hémodynamiques normales aux stades précoces d'une OBV (dans les 15 jours)*, dans le cas de récupération d'une pression de perfusion normale, i.e. reperfusion de l'occlusion veineuse.

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. 7**) soit à l'intérieur d'un tissu fibreux, développé sur l'interface du vitré postérieur [17], ou encore à partir de la papille [26].

Des degrés variables de néovascularisation rétinienne, papillaire et irienne, se développent dans les

divers modèles [17, 26, 28-30]. Dans un modèle d'OBV *chez le singe*, au moyen de laser de couleur jaune, une néovascularisation irienne a été obtenue dans 70 à 95% des yeux, rendant ce modèle utile pour l'évaluation d'inhibiteurs de l'angiogenèse [28, 31, 32]. Dans un modèle d'OBV *chez le rat*, 70% des yeux ont développé une néovascularisation rétinienne et un décollement de rétine tractionnel [30].

1-4-5. HISTOPATHOLOGIE DE LA RETINE ISCHEMIQUE

Modifications rétinienne au cours des premières 48 heures

Dans les régions rétinienne affectées, un œdème localisé au niveau des axones dans la couche plexiforme interne ainsi qu'une rupture des membranes plasmiques sont observés *une heure après l'occlusion*.

Après deux heures, aux lésions précédentes s'ajoutent un œdème extracellulaire dans la couche plexiforme interne, un œdème intracellulaire dans la couche nucléaire interne et une vacuolisation des cellules gliales.

Les lésions s'étendent, *4 à 6 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 survient environ *8 heures après* (**Fig. 8A et B**) [18].

Après 48 heures, l'œdème extracellulaire devient plus marqué. Certains neurones expriment encore des caractéristiques de mort cellulaire. Cependant, l'expression des altérations cellulaires liées à l'apoptose est massivement observée [33].

L'œdème extracellulaire, associé à des hémorragies, est plus marqué dans les couches nucléaire interne et plexiforme externe, entraînant une désorganisation de la structure des couches rétinienne internes. *Les photorécepteurs demeurent indemnes* (**Fig. 9**) [17]. Ces observations sont comparables à celles qui ont été effectuées chez l'homme présentant une OVR [34].

Modifications rétinienne après 3 semaines

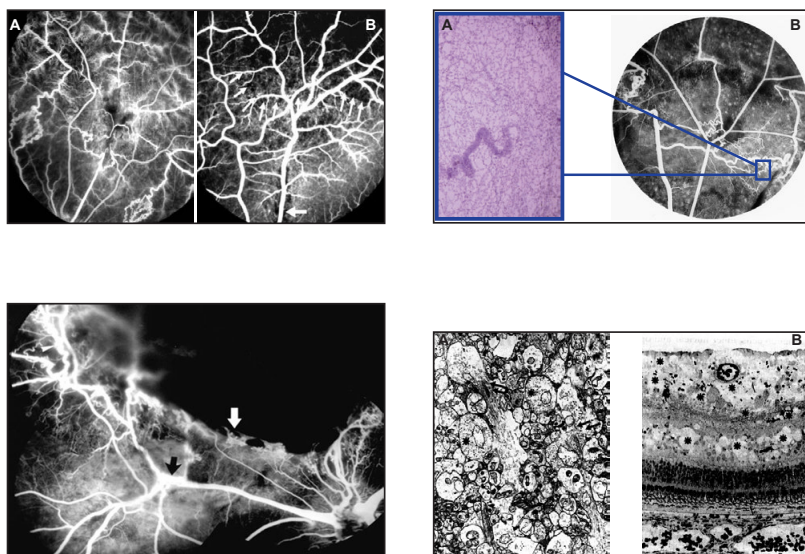


Figure 5 : A. Développement d'une circulation collatérale après OVR chez le mini-porc, associée à la prévention d'apparition de zones ischémiques.

B. Région ischémique rétinienne (tête des flèches) malgré la ré-canalisation de la veine (flèche).

Figure 6 : A. Digestion enzymatique à la chymotrypsine du lit vasculaire affecté, 3 semaines après OBV expérimentale. De nombreux vaisseaux collatéraux peuvent être observés au niveau des régions rétinienne ischémiques, définies comme étant des régions de non-perfusion capillaire à l'angiographie à la fluorescéine. Les collatérales apparaissent tortueuses, avec une paroi hypercellulaire. A noter l'apparence normale de tous les capillaires, bien qu'à l'angiographie à la fluorescéine ces mêmes vaisseaux ne soient pas perfusés.

B. Angiographie à la fluorescéine, 3 semaines après OBV expérimentale, montrant des régions de non-perfusion capillaire.

Figure 7 : Microangiopathie ischémique vasoproliférative expérimentale, observée 3 semaines après une occlusion veineuse. Diamètre veineux irrégulier, avec augmentation de la tortuosité vasculaire (pointe des flèches). Vastes territoires ischémiques observés à l'intérieur de la région. A 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.

Figure 8 : A: Micrographie électronique des couches internes de la rétine suite à une OBV 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.

5	6
7	8

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. 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, suggérant une dégénérescence des afférents des photorécepteurs chez le mini-porc [17], le singe [19] et le porc domestique [26].

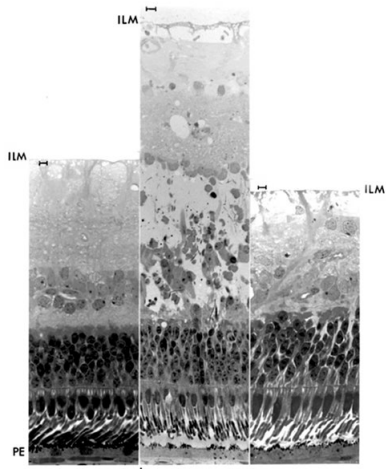


Figure 9 : Coupe semi-fine d'un territoire rétinien normal (a), d'un territoire affecté 48 après une OBV (b), et trois semaines plus tard (c). Au niveau des toutes les couches de la rétine interne, l'œdème extracellulaire est très prononcé 48 heures après l'occlusion. Une diminution significative du nombre de cellules neuronales a été observée à l'intérieur de la couche nucléaire interne et de la couche des cellules ganglionnaires. Un amincissement marqué de la couche plexiforme externe a également été remarqué. La barre représente 10 µm.

Les néovaisseaux qui se développent au niveau de l'interface vitréo-rétinienne altérée sont constitués de cellules endothéliales de type continu, entourées par une lame basale et par des péricytes (**Fig. 10A**). Au niveau des jonctions intercellulaires des cellules

endothéliales, des plaques de fusion étaient occasionnellement observées au niveau des cellules endothéliales (**Fig. 10B**) et des fenestrations n'apparaissaient qu'exceptionnellement (**Fig. 10C**), d'aspect clinique et de structure similaires à une microangiopathie vasoproliférative chez l'homme [35, 36].

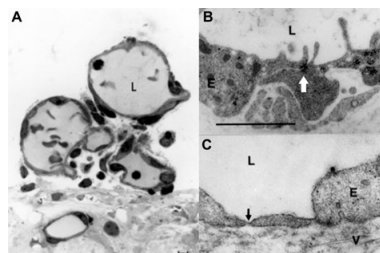


Figure 10 : A : L'interface vitréo-rétinienne située au-dessus d'un territoire ischémique rétinien avec néovascularisation. Néovaisseaux situés dans l'interface vitréo-rétinienne altérée. B : On observe des plaques de fusion occasionnelles le long des jonctions inter-endothéliales. C : Cellules endothéliales fenestrées, observées dans un néovaisseau situé dans le vitré. L : vitré. L : lumière du vaisseau. E : cellule endothéliale. La barre représente 1 µm.

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.

1-4-6. HYPOXIE ET NEOVASCULARISATION

Dans le réseau vasculaire rétinien affecté par une OBV, les modifications hémodynamiques entraînent une diminution du flux sanguin et une *hypoxie tissulaire de la rétine interne* [15, 17, 37, 38] associées à une néovascularisation rétinienne et irienne [17, 28].

Des observations effectuées chez le mini-porc, où la néovascularisation survient dans des zones rétinienne ischémiques/hypoxiques, vont 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

rétiniens qu'au niveau des péricytes [39], 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 mm Hg [40]. On peut considérer que des pressions partielles inférieures à 25 mm Hg enregistrées au niveau pré-rétinien et supérieures à 10 mm Hg sont des pressions partielles de l' O_2 qui correspondent à une hypoxie tissulaire. Des valeurs de la PO_2 inférieures à 25 mm Hg et supérieures à 10 mm Hg ont été mesurées au niveau pré-rétinien [17, 41] et dans les couches internes de la rétine du mini-porc (0% à 50% de profondeur) [15] chez lequel une microangiopathie ischémique a été provoquée expérimentalement. Ils 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 [42].

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.

L'élevation du VEGF, suite à l'OVR induite par laser chez le singe [28], et l'injection directe de VEGF dans les yeux de singe [43, 44] 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 [45], il existe une preuve irréfutable montrant que, au cours de la néovascularisation rétinienne et choroïdienne et lors de la formation de l'œdème maculaire diabétique, l'hypoxie entraîne de façon marquée l'expression du VEGF en stabilisant le facteur de transcription HIF-1 (facteur 1 inducible par hypoxie) [46, 47]. Par ailleurs, dans la rétine ischémique, une augmentation des niveaux du HIF-1 est en corrélation,

de manière temporelle et spatiale, avec la surexpression du VEGF [48].

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 [17, 28, 37].

1-4-7. DYSFONCTIONNEMENT DE LA BARRIERE HEMATO-RETINIENNE

De manière générale, un œdème maculaire peut être dû à une accumulation de liquide, extracellulaire ou intracellulaire.

L'œdème extracellulaire pourrait être principalement associé à une fuite de protéines. En cas de rupture de la BHR, les protéines, comme l'albumine, diffusent dans l'espace extracellulaire grâce à la pression sanguine et aux divers gradients de diffusion. Les protéines restant à l'intérieur du tissu rétinien, la pression oncotique augmente et l'eau s'accumule au sein de l'espace extracellulaire, ce qui entraîne la formation d'un œdème extracellulaire.

Au niveau de la paroi vasculaire, l'inflammation joue un rôle clé dans le développement de l'œdème maculaire. Un grand nombre de médiateurs de l'inflammation (tels angiotensine II, VEGF, prostaglandines, cytokines, chemokines, MMPs, interleukines, sélectines P et E, VCAM-1 et ICAM-1) et diverses cellules inflammatoires (comme les neutrophiles ou les macrophages) sont localement présents, interagissant ainsi dans une chaîne complexe de réactions qui, à ce jour, ne sont toujours pas totalement élucidées [49].

La contribution de l'angiotensine II au processus inflammatoire qui se déroule dans les vaisseaux ne laisse plus de doute [50].

Les 3 conséquences majeures de l'action de l'angiotensine II, médiateur clé de l'inflammation, peuvent être classées comme suit :

- *Infiltration Leucocytaire.*

Le recrutement des leucocytes, provenant de la circulation sanguine, dans l'espace périvasculaire, est initié par une sur-régulation de molécules d'adhésion (sélectines, immunoglobulines, intégrines).

- *Augmentation de la Perméabilité Vasculaire.*

L'agression mécanique de l'endothélium, dépendante de la pression, la libération d'icosanoïdes (leucotriènes, prostaglandines) et la sur-régulation du VEGF entraînent une augmentation de la perméabilité vasculaire.

- *Réarrangement de la Matrice Extracellulaire.*

Prolifération cellulaire, hypertrophie et fibrose sont des processus régulés par des facteurs de croissance autocrines et paracrines (VEGF, PDGF, TNF- β). Suite à une OBV chez le singe, une corrélation entre hypoxie tissulaire et expression élevée du VEGF a été démontrée dans les rétines ischémiques [28]. Dans le même modèle animal, l'hyperoxie réduisait l'expression rétinienne du VEGF [37].

La *photocoagulation des territoires ischémiques* rétinien restore la PO₂ pré-rétinienne aux valeurs normales, aussi bien au niveau de régions rétinien physiologiques [51-54] que dans les régions ischémiques post-OBV [55]. Cette augmentation est due à une *quantité accrue d'O₂* diffusant à partir de la choroïde [56]. 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 [57].

Dans le développement d'un œdème maculaire, l'ischémie et l'hypoxie sont deux conditions cruciales. Le taux de synthèse d'ATP est beaucoup plus élevé dans les neurones que dans d'autres types cellulaires. Ce phénomène entraîne une production excessive d'eau. La consommation de substrats métaboliques, tel le glucose, est liée à un influx d'eau dans les cellules. Dans des conditions physiologiques, l'eau quitte les neurones, via les cellules gliales qui la récupèrent, puis est ensuite relâchée dans le sang ou dans le liquide cébrospinal (cerveau) ou dans le corps vitré (rétine).

Les cellules gliales relâchent l'eau dans la rétine à travers leurs prolongements faisant face au corps vitré. Le rôle du canal hydrique membranaire aquaporine 4 (Aqp4) joue un rôle primordial en facilitant ces mouvements d'eau.

Dans les cas d'œdème cérébral post ischémique, le

gonflement des prolongements des cellules gliales autour des vaisseaux sanguins pourrait être déclenché par l'altération de l'expression de l'Aqp4 au niveau des membranes cellulaires [58].

Conséquences électrophysiologiques d'une OBV expérimentale

Un certain nombre de modèles animaux d'OVR, évalués par « full-field ERG », ont été développés chez le rat [59, 60] et chez le lapin [61] ; de même, l'électrorétinogramme multifocal (mf-ERG) a été appliqué à des yeux de porc présentant une OBV [62].

Chez le mini-porc, une OBV expérimentale entraîne une forte diminution de la tension en oxygène rétinienne [15, 17].

La fonction électrophysiologique localisée de la rétine de porc peut être évaluée par mf-ERG [63].

Au niveau des yeux présentant une OBV expérimentale, les valeurs d'amplitude et de temps implicite des mf-ERGs sont affectées de manière significative [64].

En conclusion, les modèles animaux d'OBV ont été utiles pour étudier les divers mécanismes des phénomènes hémodynamiques, les conséquences physiopathogéniques de l'angiogenèse, et, 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 rétinien post-OVR et les déterminants de variabilité inter-espèces.

Par conséquent, l'occlusion veineuse expérimentale représente un domaine dans lequel beaucoup de travaux restent encore à faire, aussi bien pour l'obtention d'un modèle cliniquement significatif que pour l'analyse des lésions. Ce domaine de recherche est d'autant plus intéressant que les modèles d'OVR peuvent permettre de mieux comprendre le *développement de la circulation collatérale* (impliquée dans la revascularisation myocardique par exemple) et *d'ischémie neuronale chronique*. Les occlusions veineuses expérimentales permettent, par la simple observation du fond d'œil, de retrouver la plupart des lésions rencontrées chez l'homme.

Suite à une occlusion veineuse aiguë, les lésions rétinien sont liées à des modifications hémodynamiques comprenant une réduction du débit sanguin artériolaire ainsi qu'une vasodilatation et une

rupture de la BHR.

Les lésions liées à un œdème extracellulaire s'étendent dans toutes les couches de la rétine interne, alors 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 BHR, l'ischémie et la néovascularisation rétinienne et la formation de vaisseaux collatéraux, à des degrés variables selon les espèces.

Au moyen de modèles d'OVR expérimentales, divers mécanismes physiopathogéniques de la microangiopathie ischémique rétinienne et les applications thérapeutiques des divers traitements ont été étudiés.

RÉFÉRENCES

1. Paques M, Tadayoni R, Sercombe R, Laurent P, Genevois O, Gaudric A et al. Structural and hemodynamic analysis of the mouse retinal microcirculation. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44:4960-7.
2. Donati G, Pournaras CJ, Pizzolato GP, Tsacopoulos M. Decreased nitric oxide production accounts for secondary arteriolar constriction after retinal branch vein occlusion. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1997;38:1450-7.
3. Rosen DA, Marshall J, Kohner EM, Hamilton AM, Dollery CT. Experimental retinal branch vein occlusion in rhesus monkeys. II. Retinal blood flow studies. *Br J Ophthalmol* 1979;63:388-92.
4. Peyman GA, Khoobehi B, Moshfeghi A, Moshfeghi D. Reversal of blood flow in experimental branch retinal vein occlusion. *Ophthalmic Surg Lasers* 1998;29:595-7.
5. Ben-Nun J. Capillary blood flow in acute branch retinal vein occlusion. *Retina* 2001;21:509-12.
6. Paques M, Naouk K, Garmyn V, Laurent P, Gaudric A. [Circulatory consequences of retinal vein occlusions. Advantages of dynamic angiography]. *J Fr Ophthalmol* 2002;25:898-902.
7. Avila CP, Jr., Bartsch DU, Bitner DG, Cheng L, Mueller AJ, Karavellas MP et al. Retinal blood flow measurements in branch retinal vein occlusion using scanning laser Doppler flowmetry. *Am J Ophthalmol* 1998;126:683-90.
8. Donati G, Pournaras CJ, Tsacopoulos M. Effect of nitroprusside on arteriolar constriction after retinal branch vein occlusion. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1998;39:1910-7.

9. Mendrinou E, Petropoulos IK, Mangioris G, Papadopoulou DN, Pournaras CJ. Intravitreal L-Arginine injection reverses the retinal arteriolar vasoconstriction that occurs after experimental acute branch retinal vein occlusion. *Exp Eye Res*;91:205-10.
10. Stangos AN, Petropoulos IK, Pournaras JA, Mendrinou E, Pournaras CJ. The vasodilatory effect of juxta-arteriolar microinjection of endothelinA receptor inhibitor in healthy and acute branch retinal vein occlusion minipig retinas. *Invest Ophthalmol Vis Sci*;51:2185-90.
11. Pournaras J-AC, Nguyen C, Vaudaux J, Konstantinidis L, Ambresin A, Wolfensberger TJ. Treatment of central retinal vein occlusion-related macular edema with intravitreal bevacizumab (Avastin®): preliminary results. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 2008;in press.
12. Attariwala R, Jensen PS, Glucksberg MR. The effect of acute experimental retinal vein occlusion on cat retinal vein pressures. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1997;38:2742-9.
13. Hauschild T, Weber P, Nuttli I, Hecker B, Flammer J, Kaiser HJ. Idiopathic isolated abscess in an extraocular muscle in a child. *Arch Ophthalmol* 2004;122:1233-4.
14. Iannaccone A, Letizia C, Pazzaglia S, Vingolo EM, Clemente G, Pannarale MR. Plasma endothelin-1 concentrations in patients with retinal vein occlusions. *Br J Ophthalmol* 1998;82:498-503.
15. Pournaras CJ, Tsacopoulos M, Riva CE, Roth A. Diffusion of O₂ in normal and ischemic retinas of anesthetized miniature pigs in normoxia and hyperoxia. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1990;28:138-42.
16. Pournaras CJ, Ilic J, Gilodi N. [The physiopathology of retinal circulation: consequences of acute retinal vascular occlusion]. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 1985;186:471-6.
17. Pournaras CJ, Tsacopoulos M, Strommer K, Gilodi N, Leuenberger PM. Experimental retinal branch vein occlusion in miniature pigs induces local tissue hypoxia and vasoproliferative microangiopathy. *Ophthalmology* 1990;97:1321-8.
18. Kalogeropoulos C, Donati G, Pizzolato GP, Pournaras CJ. [Morphology of early retinal lesions after experimental venous occlusion]. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 1996;208:375-6.
19. Wallow IH, Danis RP, Bindley C, Neider M. Cystoid macular degeneration in experimental branch retinal vein occlusion. *Ophthalmology* 1988;95:1371-9.
20. van Heuven WA, Hayreh MS, Hayreh SS. Experimental central retinal vascular occlusion. Blood-retinal barrier alterations and retinal lesions. *Trans Ophthalmol Soc U K* 1977;97:588-618.

21. Kohner EM, Dollery CT, Shakib M, Henkind P, Paterson JW, De Oliveira LN et al. Experimental retinal branch vein occlusion. *Am J Ophthalmol* 1970;69:778-825.
22. Danis RP, Wallow IH. Microvascular changes in experimental branch retinal vein occlusion. *Ophthalmology* 1987;94:1213-21.
23. Coscas G, Dhermy P: **Aspects angiographiques**. In: *Occlusions veineuses rétinienne Rapport de la Société française d'ophtalmologie* Edited by Masson. Paris, ; 1978: 173-207.
24. Genevois O, Paques M, Simonutti M, Sercombe R, Seylaz J, Gaudric A et al. Microvascular remodeling after occlusion-recanalization of a branch retinal vein in rats. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004;45:594-600.
25. Pournaras CJ. Retinal oxygen distribution. Its role in the physiopathology of vasoproliferative microangiopathies. *Retina* 1995;15:332-47.
26. Danis RP, Yang Y, Massicotte SJ, Boldt HC. Pre-retinal and optic nerve head neovascularization induced by photodynamic venous thrombosis in domestic pigs. *Arch Ophthalmol* 1993;111:539-43.
27. Pournaras CJ, Strommer KN, Tsacopoulos M, Giloni N. Experimental branch vein occlusion in miniature pigs: effects de metformine on the evolution of the ischemic microangiopathy. *Diabete et metabolisme* 1988;14:580-86.
28. Miller JW, Adamis AP, Shima DT, D'Amore PA, Moulton RS, O'Reilly MS et al. Vascular endothelial growth factor/vascular permeability factor is temporally and spatially correlated with ocular angiogenesis in a primate model. *Am J Pathol* 1994;145:574-84.
29. Tamura M. Neovascularization in experimental retinal venous obstruction in rabbits. *Jpn J Ophthalmol* 2001;45:144-50.
30. Saito Y, Park L, Skolik SA, Alfaro DV, Chaudhry NA, Barnstable CJ et al. Experimental preretinal neovascularization by laser-induced venous thrombosis in rats. *Curr Eye Res* 1997;16:26-33.
31. Miller JW, Stinson WG, Folkman J. Regression of experimental iris neovascularization with systemic alpha-interferon. *Ophthalmology* 1993;100:9-14.
32. Adamis AP, Shima DT, Tolentino MJ, Gragoudas ES, Ferrara N, Folkman J et al. Inhibition of vascular endothelial growth factor prevents retinal ischemia-associated iris neovascularization in a nonhuman primate. *Arch Ophthalmol* 1996;114:66-71.
33. Donati G, Kapetanios AD, Dubois-Dauphin* M, Pournaras CJ. Caspase Related Apoptosis in Chronic Ischemic Microangiopathy following Experimental vein occlusion in mini-pigs. *Acta Ophthalmol Scandinavica* 2007; in press.
34. Green WR, Chan CC, Hutchins GM, Terry JM. Central retinal vein occlusion: a prospective histopathologic study of 29 eyes in 28 cases. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1981;79:371-422.
35. Miller H, Miller B, Zonis S, Nir I. Diabetic neovascularization: permeability and ultrastructure. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1984;25:1338-42.
36. Wallow IH, Geldner PS. Endothelial fenestrae in proliferative diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1980;19:1176-83.
37. Pournaras CJ, Miller JW, Gragoudas ES, Husain D, Munoz JL, Tolentino MJ et al. Systemic hyperoxia decreases vascular endothelial growth factor gene expression in ischemic primate retina. *Arch Ophthalmol* 1997;115:1553-8.
38. Stefansson E, Novack RL, Hatchell DL. Vitrectomy prevents retinal hypoxia in branch retinal vein occlusion. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1990;31:284-9.
39. Stefansson E, Wilson CA, Schoen T, Kuwabara T. Experimental ischemia induces cell mitosis in the adult rat retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1988;29:1050-5.
40. Tsacopoulos M, Poitry S, Borsellino A. Diffusion and consumption of oxygen in the superfused retina of the drone (*Apis mellifera*) in darkness. *J Gen Physiol* 1981;77:601-28.
41. Pournaras JA, Petropoulos IK, Munoz JL, Pournaras CJ. Experimental retinal vein occlusion: effect of acetazolamide and carbogen (95% O2/5% CO2) on preretinal PO2. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004;45:3669-77.
42. Michaelson IC. 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* 1948;68:137-80.
43. Tolentino MJ, McLeod DS, Taomoto M, Otsuji T, Adamis AP, Luttj GA. Pathologic features of vascular endothelial growth factor-induced retinopathy in the nonhuman primate. *Am J Ophthalmol* 2002;133:373-85.
44. Tolentino MJ, Miller JW, Gragoudas ES, Chatzistefanou K, Ferrara N, Adamis AP. Vascular endothelial growth factor is sufficient to produce iris neovascularization and neovascular glaucoma in a nonhuman primate. *Arch Ophthalmol* 1996;114:964-70.
45. Vineros SA, Xiao WH, Aslam S, Shen J, Oshima Y, Nambu H et al. 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* 2006;206:749-58.
46. Pages G, Pouyssegur J. Transcriptional regulation of the Vascular Endothelial Growth Factor gene—a concert of activating factors. *Cardiovasc Res* 2005;65:564-73.
47. Arjamaa O, Nikinmaa M. Oxygen-dependent diseases in the retina: role of hypoxia-inducible factors. *Exp Eye Res* 2006;83:473-83.
48. Ozaki H, Yu AY, Della N, Ozaki K, Luna JD, Yamada H et al. Hypoxia inducible factor-1alpha is increased in ischemic retina: temporal and spatial correlation with VEGF expression. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999;40:182-89.

49. Jousseaume AM, Walter P, Jonescu-Cuypers CP, Koizumi K, Poulaki V, Bartz-Schmidt KU et al. Retinectomy for treatment of intractable glaucoma: long term results. *Br J Ophthalmol* 2003;87:1094-102.
50. Cheng ZJ, Vapaatalo H, Mervaala E. Angiotensin II and vascular inflammation. *Med Sci Monit* 2005;11:RA194-205.
51. Molnar I, Poitry S, Tsacopoulos M, Gilodi N, Leuenberger PM. Effect of laser photocoagulation on oxygenation of the retina in miniature pigs. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1985;26:1410-4.
52. Alder VA, Cringle SJ, Brown M. The effect of regional retinal photocoagulation on vitreal oxygen tension. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1987;28:1078-85.
53. Stefansson E, Hatchell DL, Fisher BL, Sutherland FS, Machemer R. Panretinal photocoagulation and retinal oxygenation in normal and diabetic cats. *Am J Ophthalmol* 1986;101:657-64.
54. Stefansson E, Landers MB, 3rd, Wolbarsht ML. Increased retinal oxygen supply following pan-retinal photocoagulation and vitrectomy and lensectomy. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1981;79:307-34.
55. Pournaras CJ, Tsacopoulos M, Strommer K, Gilodi N, Leuenberger PM. Scatter photocoagulation restores tissue hypoxia in experimental vasoproliferative microangiopathy in miniature pigs. *Ophthalmology* 1990;97:1329-33.
56. Yu DY, Cringle SJ, Su E, Yu PK, Humayun MS, Dorin G. Laser-induced changes in intraretinal oxygen distribution in pigmented rabbits. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46:988-99.
57. Suzuma I, Hata Y, Clermont A, Pokras F, Rook SL, Suzuma K et al. 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* 2001;50:444-54.
58. Pannicke T, Iandiev I, Uckermann O, Biedermann B, Kutzer F, Wiedemann P et al. A potassium channel-linked mechanism of glial cell swelling in the postschemic retina. *Mol Cell Neurosci* 2004;26:493-502.
59. Lai CC, Wu WC, Chen SL, Sun MH, Xiao X, Ma L et al. Recombinant adeno-associated virus vector expressing angiostatin inhibits preretinal neovascularization in adult rats. *Ophthalmic Res* 2005;37:50-6.
60. Zhang Y, Fortune B, Atchaneeyasakul LO, McFarland T, Mose K, Wallace P et al. Natural history and histology in a rat model of laser-induced phot thrombotic retinal vein occlusion. *Curr Eye Res* 2008;33:365-76.
61. Takei KS, T. Nonoyama, T. Miyauchi, T. Goto, K. Hommura, S. 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* 1993;31:476-81.
62. Wildberger H, Junghardt A. Local visual field defects correlate with the multifocal electroretinogram (mfERG) in retinal vascular branch occlusion. *Klin Monbl Augenheilkd* 2002;219:254-8.
63. Voss Kyhn M, Kiilgaard JF, Lopez AG, Scherfig E, Prause JU, la Cour M. The multifocal electroretinogram (mfERG) in the pig. *Acta Ophthalmol Scand* 2007;85:438-44.
64. Ejstrup R, Scherfig E, la Cour M. Electrophysiological consequences of experimental branch retinal vein occlusion in pigs and the effect of dorzolamide. *Invest Ophthalmol Vis Sci*;52:952-8.

HEMORHEOLOGIE et VISCOSITE SANGUINE

Jacques DUFAUX

L'hémorhéologie, c'est la science qui entend appliquer au sang les lois de la mécanique des fluides, c'est-à-dire étudier l'écoulement (rhéo-) du sang (hémo-) en relation avec la pression, le débit, l'hématocrite dans les vaisseaux de dimensions macroscopiques (aorte, veine cave...) et microscopiques (artérioles, veinules, capillaires), la viscosité du sang étant très différente dans ces deux régions.

L'hémorhéologie s'est développée sur la conviction que les propriétés rhéologiques du sang pouvaient permettre d'interpréter nombre de pathologies. Néanmoins, une grande prudence subsiste – il suffit de parcourir les sites électroniques consacrés à ce sujet-, en particulier concernant la détermination *in vitro* de ces désordres. Par exemple la mesure *in vitro* de la viscosité du sang peut n'apporter que peu d'informations sur l'état réel du comportement rhéologique du sang dans le réseau circulatoire, tout particulièrement dans le *réseau microcirculatoire*, et renseigner sur son état de perfusion.

Dans cet article, en nous limitant aux anomalies de la viscosité sanguine dues à l'augmentation de l'agrégation érythrocytaire, nous tenterons de mettre en évidence quelques-unes des causes de ces difficultés d'interprétation des mesures rhéologiques. Tout en gardant à l'esprit que ces désordres peuvent être aussi liés à d'autres causes également de nature rhéologique : déformabilité des globules rouges, composition en macromolécules du plasma, concentration en globules blancs...

En matière d'occlusion veineuse rétinienne (OVR), de nombreuses équipes ont, depuis les années 1970, mis en évidence une élévation de la viscosité sanguine et de l'agrégation érythrocytaire [1-9]. Ces travaux, extrêmement sérieux, n'ont pourtant pas convaincu l'ensemble du monde médical, les résultats ayant été fortement controversés par des études discordantes [10].

Nous avons plusieurs réponses aux critiques formulées et pour cela il nous semble important de préciser tout d'abord les grandes étapes de l'hémorhéologie au cours desquelles ont été construits son vocabulaire, les grandeurs caractéristiques essentielles et les appareils qui lui sont associés.

1-5-1. QUELQUES DEFINITIONS UTILES DE L'HEMORHEOLOGIE.

La relation de base est simple, c'est la *loi de Poiseuille* [11]. Cette loi régit l'écoulement d'un fluide simple comme l'eau dans un cylindre rigide de longueur l et de rayon R

$$Q = (\pi R^4 / 8\eta l) \Delta P$$

où Q est le débit dans le cylindre, ΔP la différence de pression entre l'entrée et la sortie du cylindre, η la viscosité du fluide qui dépend de la nature du fluide, R le rayon du vaisseau et l sa longueur. Le débit est donc proportionnel à la 4^{ème} puissance du rayon du cylindre, et inversement proportionnel à sa longueur et à la viscosité du fluide. L'unité couramment utilisée en hémorhéologie est la centipoise, cP (en CGS) ou le millipascal seconde, mPas (en SI); la viscosité de l'eau à 24°C est de 1 cP.

Cette relation s'applique bien aux fluides simples comme l'eau, le glycérol, l'alcool... Ces fluides sont dits newtoniens, leur viscosité est indépendante des conditions d'écoulement à condition que l'écoulement reste laminaire, c'est-à-dire en l'absence de turbulence. Le profil radial de vitesse est parabolique : la vitesse est maximale au centre du tube, nulle à la paroi. On définira le gradient de vitesse ou cisaillement par la relation :

$\gamma = -\Delta v / \Delta r$ qui s'exprime en s^{-1} (seconde⁻¹). Pour l'écoulement parabolique, le cisaillement varie linéairement avec le rayon $\gamma(0) = \gamma(2R) = \text{maximal}$ à la paroi, et $\gamma(R) = 0$ au centre.

Une force par unité de surface, la contrainte de cisaillement, est associée à cette grandeur,

$\tau = \eta \gamma$. Elle s'exprime en dynes/cm² ou en newton/m².

Remarque 1 : Ces relations ne peuvent s'appliquer au sang qu'avec beaucoup de précaution car *le sang n'est pas un fluide newtonien*, sa viscosité dépend des conditions d'écoulement, donc du cisaillement auquel sont soumis les globules rouges. Il a été vérifié que le profil de vitesse radiale dans un tube est très aplati dans la région centrale du tube (ou du microvaisseau), ce qui conduit à l'existence de cisaillements dont la valeur est bien inférieure à celles obtenues avec un écoulement au profil parabolique. Ceci est encore plus vrai quand on se trouve dans les régions de basse vitesse d'écoulement comme le réseau veinaire.

1-5-2. L'ÉCOULEMENT DU SANG DANS UN TUBE DE PETIT DIAMÈTRE. TRAVAUX DE FÄRHAUUS.

Ces travaux, remarquables, furent menés par Färhaeus au cours des années 1920-1930 [12]. Utilisant le sang prélevé sur des femmes enceintes à différents stades de leur grossesse, il a tout d'abord montré, en s'aidant d'observations microscopiques, que la vitesse de sédimentation de l'échantillon étudié était étroitement liée à l'état d'agrégation des globules rouges, et que cet état dépendait de la concentration en fibrinogène, molécule qu'il distingua de la fibrine- (Fig. 1). Il insista sur le caractère réversible du phénomène, contrairement à l'agrégation plaquettaire : une agitation de la préparation disperse les agrégats en une multitude de globules rouges indépendants.

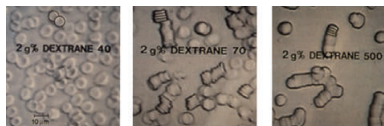


Figure 1 : Différents états d'agrégation des globules rouges obtenus en augmentant la concentration en dextrane (substitut du fibrinogène) de la préparation (photos LBHP).

Puis, il s'intéressa à l'écoulement de ces suspensions dans des tubes de petits diamètres (diamètre $D < 250 \mu\text{m}$). Il obtint les résultats suivants:

- l'écoulement dans le tube est diphasique; une couche de plasma, la couche plasmatique, apparaît à la périphérie du tube, son importance croît avec le taux d'agrégation ce qui entraîne que
- la viscosité de la suspension diminue avec le rayon du tube (Fig. 2).

- l'hématocrite est plus petit dans le tube que dans le réservoir d'alimentation

Si l'agrégation est trop importante, la couche disparaît et il est nécessaire d'appliquer une différence de pression plus importante pour obtenir le même débit, à hématocrite identique. L'écoulement peut même se bloquer, la taille de l'agrégat pouvant être supérieure au diamètre du capillaire.

Plus récemment, Charensonney a obtenu des résultats très similaires en utilisant un cœur de lapin perfusé par des suspensions de globules rouges plus ou moins agrégés [14].

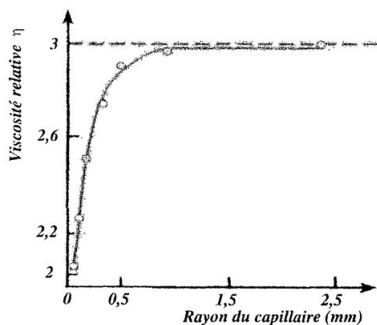


Figure 2 d'après [13] : Diminution de la viscosité apparente d'une suspension de globules rouges quand le rayon du vaisseau diminue.

La technique de visualisation utilisée par Färhaeus est très utile pour étudier le comportement des écoulements de suspensions (entre autres celle que constitue le sang) mais elle ne permet pas une mesure précise de la viscosité de fluides non newtoniens, le cisaillement n'étant pas constant à l'intérieur du tube.

1-5-3. LA VISCOSIMETRIE COUETTE

Il y a plus de quarante ans, la mesure de la viscosité du sang à cisaillement imposé a pu être enfin effectuée avec un viscosimètre de type Couette adapté (Fig. 3). Cet appareil est composé de 2 cylindres coaxiaux, séparés par un petit entrefer dans lequel est placé l'échantillon sanguin à étudier (un volume de 1cm^3 est en général suffisant). Le cylindre extérieur tourne autour de son axe à des vitesses variables mais contrôlées, ce qui permet d'appliquer à l'échantillon des cisaillements bien définis, constants dans l'entrefer.

Chien a ainsi pu montrer, en opérant sur trois types de suspensions de globules rouges humains suspendus dans des milieux différents, les rôles respectifs de l'agrégation et de la déformabilité :

- les globules rouges sont suspendus dans leur plasma, donc en présence de fibrinogène
- les globules rouges sont lavés puis suspendus dans une solution saline (liquide de Ranger) additionnée d'albumine

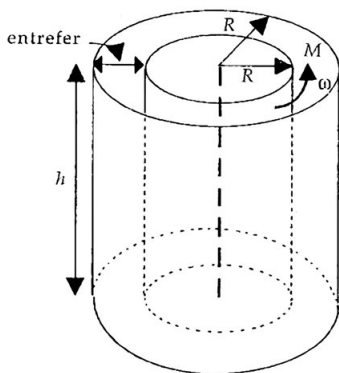


Figure 3 : Schéma d'un viscosimètre à cylindres coaxiaux.

- les globules rouges sont lavés et resuspendus dans la même solution Ringer-albumine mais ont été durcis par addition de glutaraldéhyde, laquelle rigidifie leur membrane [15].

Les trois suspensions ont le même hémocrite $H=45\%$ et les fluides suspendants ont la même viscosité $\eta = 1,2$ cP. La comparaison des variations de viscosité avec le cisaillement met en évidence :
 - d'une part, les effets de la déformation des globules rouges et de l'orientation qui en résulte, manifestes pour les deux premières suspensions à fort cisaillement mais évidemment pas par la troisième

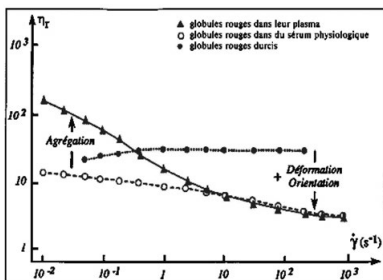


Figure 4 d'après [15] : Variation de la viscosité avec le cisaillement de différents types de suspensions de globules rouges (▲ globules agrégés, □ globules non agrégés, ● globules durcis).

- d'autre part, les effets de l'aggrégation des gr se traduisent par une forte augmentation de la viscosité à faible cisaillement que seule présente la première suspension (Fig. 4).

La viscosimétrie Couette a ainsi permis d'analyser plus finement les différents facteurs contrôlant les propriétés rhéologiques du sang, hémocrite, pH du plasma, caractéristiques physicochimiques du plasma (Fig. 5-7) [16, 17].

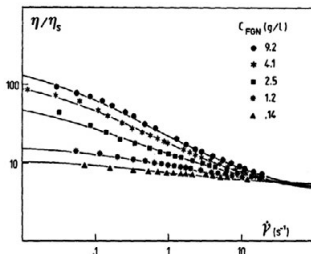


Figure 5 d'après [17] : Variation de la viscosité de suspensions de globules rouges avec le cisaillement pour différentes concentrations en fibrinogène.

Les résultats de la figure 6 peuvent être présentés sous une autre forme (Fig. 7).

Ces courbes appellent deux commentaires :

A faible taux d'hémocrite, les valeurs de la viscosité ne sont que dans un rapport 3 à 4 entre le très faible cisaillement $0,05$ s^{-1} et le fort cisaillement $50s^{-1}$. Mais au fur et à mesure que l'hémocrite H

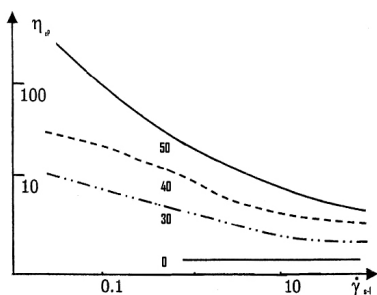


Figure 6 d'après [18] : Variation de la viscosité d'une suspension de globules rouges pour différents hémocrites.

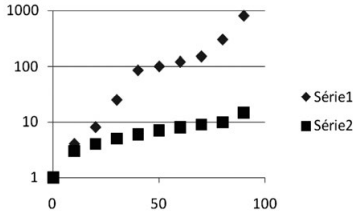


Figure 7 d'après [15] : Variations de la viscosité d'une suspension de globules rouges avec l'hématocrite pour 2 cisaillements ; série 1 : $\dot{\gamma} = 0,05 \text{ s}^{-1}$; série 2 : $\dot{\gamma} = 50 \text{ s}^{-1}$

augmente, ce rapport croît très rapidement, de façon quasi exponentielle : à $H=40\%$, il passe à 11-12 à $H=60\%$, à 12-13 à $H=80\%$, à 30-35.

Les rapports des débits, à pression imposée, seront dans un rapport inverse si on s'en tient à la relation de Poiseuille. Ce qui conduira à une baisse de la perfusion des tissus concernés de l'arbre microcirculatoire.

Les rhéologues définissent un paramètre qui caractérise cette propriété des suspensions de tendre vers une viscosité infinie : le coefficient d'empilement maximum (c'est dans un volume donné, la fraction occupée par les éléments solides ou encore la concentration pour la quelle l'écoulement devient impossible car la viscosité devient infinie). Ce coefficient est de 0,64 pour des billes dures de même rayon distribués aléatoirement, de 0,74 pour les mêmes billes mais formant une structure cubique à faces centrées. Pour les suspensions sanguines, il faut des hématocrites dépassant 90%, pour parvenir

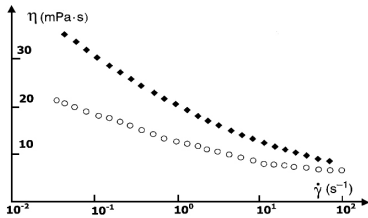


Figure 8 : Effet de l'hémodilution sur la viscosité d'une suspension de globules rouges ; ♦ Hématocrite de 45% - ○ Hématocrite de 30%

à des valeurs de viscosité voisines de l'infini. Il faut donc souligner ici le rôle de la déformabilité des globules rouges.

La viscosimétrie a aussi permis de vérifier l'action de correcteurs hémorhéologiques sur la viscosité (**Fig. 8**) : diminution de l'hématocrite par hémolite, diminution de la concentration de macromolécules plasmatiques par rhéophérèse ou action d'une molécule [19, 20].

La viscosimétrie Couette semblait fournir une méthode fiable de mesure de la viscosité du sang dans différentes conditions d'écoulement. Malheureusement cette affirmation, valable pour les sangs témoins agrégeant "normalement" ou des sangs présentant une faible augmentation de l'aggrégation, a été mise en défaut pour les sangs agrégeant très fortement, une importante baisse de la viscosité étant souvent observée au très faible cisaillement (**Fig. 9**).

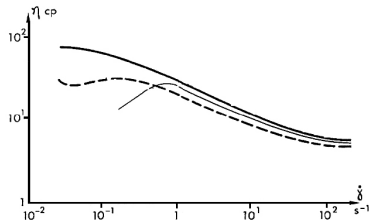


Figure 9 d'après [18] : Artefacts observés à bas cisaillement quand l'aggrégation des globules rouges devient trop importante.

Ces anomalies sont facilement explicables; la présence de la couche plasmatique et celle de la sédimentation (il faut 15 minutes pour obtenir une courbe de viscosité), particulièrement importantes pour les préparations de globules rouges agrégeant fortement, sont à l'origine de cette baisse de la viscosité aux faibles cisaillements : l'échantillon étudié devenant rapidement inhomogène dans l'entrefer du viscosimètre.

Pour contourner ces artefacts, diverses techniques ont été proposées. Les plus fiables reposent sur l'analyse de l'intensité diffusée ou rétrodiffusée d'un faisceau lumineux ou ultrasonore par l'échantillon sanguin étudié. Nous allons décrire la technique et l'appareil mis au point au laboratoire [21, 22].

1-5-4. APPRECIATION DE L'ETAT D'AGREGATION DES GLOBULES ROUGES PAR LA RETRODIFFUSION D'UN FAISCEAU LASER

Les principaux éléments de l'appareil sont indiqués sur la **figure 10**

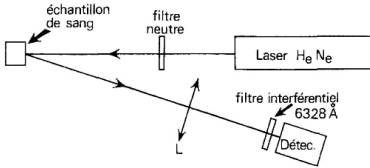


Figure 10 d'après [21] : Schéma de principe de l'agrégmètre Régulex

Un faisceau laser éclaire l'échantillon sanguin contenu dans l'entrefer d'un viscosimètre Couette dont le cylindre extérieur est transparent. Une lentille focalise le flux lumineux rétrodiffusé sur un détecteur photoélectrique. Le signal enregistré est analysé sur ordinateur. L'intensité de ce signal diminue avec la taille des agrégats de globules rouges. Ce montage permet de déterminer le temps d'agrégation des globules rouges de l'échantillon étudié en partant d'une situation où les globules ont été complètement dispersés par rotation du viscosimètre. On déclenche l'enregistrement dès l'arrêt du viscosimètre. La courbe obtenue (**Fig.11**) donne, après traitement, la valeur du temps de réagrégation des globules rouges. La durée de la mesure ne dépasse pas deux minutes ; les mesures sont très reproductibles et les différences entre sang de témoin sain et sang pathologique sont très significatives [21, 22].

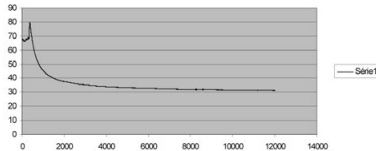


Figure 11 d'après [21] : Evolution avec le temps de l'intensité de la lumière rétrodiffusée par une suspension de globules rouges quand le cisaillement auquel elle est soumise est stoppé.

Une utilisation plus sophistiquée de l'appareil permet également de déterminer la contrainte nécessaire à disperser un agrégat.

Malheureusement la durée de la mesure -10 minutes- ne permet pas d'utiliser cette mesure en routine et de plus elle nécessite la mesure de la viscosité de la suspension étudiée [23].

Remarque 2 Le respect des impératifs d'hygiène et de sécurité imposés lors de l'utilisation d'échantillon de sang (après l'affaire du sang contaminé) a fortement réduit les activités des laboratoires, ceux-ci n'étant généralement pas équipés de salle conforme aux normes d'hygiène en vigueur.

De plus, les mesures en routine de la viscosité sanguine ne sont pas remboursées par la Sécurité Sociale.

1-5-5. LA SITUATION ACTUELLE

L'intérêt de l'étude des propriétés d'agrégation des globules rouges humains est maintenant accepté par l'ensemble des microrhéologues [24]. Il est acquis qu'une élévation trop importante de l'agrégation des globules rouges -facteur régulateur de la microcirculation- peut conduire à des désordres circulatoires majeurs. Ce ne fut pas toujours le cas. Consensus qui est résumé dans le schéma représentant le double cercle vicieux (**Fig. 12**) proposé par JF Stoltz [3]. Les diminutions du débit sanguin pouvant conduire à la stase peuvent être liées à des causes d'origine *hydrodynamiques* : rétrécissement du diamètre du vaisseau, compression veineuse, passage à travers la lame criblée, hypertonie oculaire ou hypotension artérielle orthostatique ou posturale mais aussi *rhéologiques* en particulier à cause

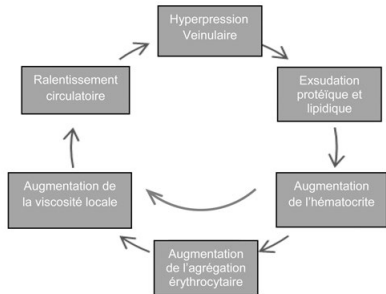


Figure 12 : Le double cercle vicieux de JF Stoltz, d'après [3]

de l'augmentation de la viscosité sanguine locale par augmentation de l'agrégation érythrocytaire.

Si des mécanismes de régularisation n'interviennent pas (augmentation du débit cardiaque, médicaments, hémodilution...), on peut se retrouver dans une situation où ces deux causes vont s'empiler, ce qui peut conduire à une situation locale irréversible, d'autant plus grave que le tissu irrigué est précieux.

Ce schéma semble bien correspondre au mode d'installation et à l'évolution des occlusions veineuses rétinienne qui comportent un caractère réversible au départ avec possibilité de récupération complète.

A l'opposé le cercle vicieux de la stase poussé à l'extrême va donner une véritable oblitération de la lumière vasculaire par de gros agrégats, commençant dans le lit capillaire (bien visible dans la région maculaire et la périphérie de la rétine) puis s'étendant petit à petit aux vaisseaux de plus gros calibre.

Malheureusement, comme nous l'avons souligné, toutes les techniques de mesures des anomalies de viscosité, même si l'on y ajoute les techniques basées sur l'utilisation des ultra sons [25], présentent des défauts qui ont retardé le développement de l'hémorhéologie : présence d'artefacts dans les mesures, durée importante de la mesure donc coût important, conditions d'hygiène et sécurité à respecter, prix des appareils relativement élevé... Ces difficultés ne sont pas réservées à l'hémorhéologie, on les retrouve dans toutes les études de viscosité des fluides non newtoniens [26].

Malgré tout, une communauté réduite de fondamentalistes et de cliniciens continue à travailler sur le sujet et à publier. Elle a dégagé deux axes de recherche principaux et standardisés les mesures [27, 28] :

- étude de l'hyperagrégation liée à des facteurs plasmatiques (concentrations en fibrinogène, en gammaglobulines ...)

- étude de l'hyperagrégation liée à des anomalies de la membrane du globule rouge (en utilisant des préparations plasmatiques standardisées).

Pour dynamiser ces recherches, les obstacles que nous avons soulignés devront être levés afin que les mesures puissent s'effectuer en routine. Plusieurs techniques sont actuellement en cours d'études. L'utilisation de micro-chip permet d'alléger la lourdeur de la mesure mais sans en supprimer tous les inconvénients, en particulier le temps de prépara-

tion des échantillons et la nécessité d'un matériel adapté [29].

Dans notre laboratoire, nous mettons au point un agrégamètre pouvant être utilisé au lit du patient ou placé dans une ligne de mesures sans avoir à ouvrir le tube de sang prélevé et permettant d'obtenir une évaluation de l'état d'agrégation des globules rouges en moins de 2 minutes. Cet appareil est en cours de validation.

Une autre voie s'est ouverte il y a quelques années déjà, qui propose d'utiliser la richesse des informations contenues dans les mesures vélocimétriques à effet Doppler qui sont réalisées en routine hospitalière. La morphologie des profils de vitesse est en effet fortement dépendante de la viscosité du fluide, en particulier dans la circulation artérielle où l'écoulement est pulsatile. Des méthodes inverses ont été proposées et validées sur banc hydrodynamique ; elles ouvrent des perspectives intéressantes. Cependant la pertinence de la méthode est fortement dépendante de la qualité des profils de vitesse qui ont été mesurés. On a pu ainsi montrer qu'avec des profils de vitesse mesurés avec un niveau de bruit donné, l'erreur commise sur l'estimation de la viscosité est du même ordre de grandeur. Ces résultats sont rassemblés dans la thèse de I. Rogova [30].

Et pourquoi ne pas revenir à l'œil puisque Fårhaeus [12], puis Behrman [31] ont considéré l'œil comme un viscosimètre potentiel. Les techniques d'imagerie actuelles devraient permettre de suivre au cours du temps les perturbations de la microcirculation rétinienne et d'en dégager des grandeurs significatives liées à "l'hyperviscosité".

REFERENCES

1. Ring CP, Pearson TC, Sanders MD, Wetherley-Mein G. Viscosity and retinal vein thrombosis. *Br J Ophthalmol* 1976;60:397-410.
2. Trope GE, Lowe GD, McArdle BM, Douglas JT, Forbes CD, Prentice CM et al. Abnormal blood viscosity and haemostasis in long-standing retinal vein occlusion. *Br J Ophthalmol* 1983;67:137-42.
3. Stoltz J. Les grands déterminants de la viscosité sanguine : étiologie des syndromes d'hyperviscosité. *Comv Méd* 1982;1:225-31.
4. Chabanel A, Slama G, Samama M. Agrégation érythrocytaire en pathologie vasculaire : influence de l'hypertension. *J Mal Vasc* 1991;16:271-4.
5. Hamard P, Hamard H, Dufaux J. Hémorhéologie dans la neuropathie glaucomateuse. *Bull Soc Belge Ophthalmol* 1992;244:17-25.

6. Monsuez JJ, Dufaux J, Vittecoq D, Flaud P, Vicaut E. Hemorheology in asymptomatic HIV-infected patients. *Clin Hemorheol Microcirc* 2000;23:59-66.
7. Kim A, Dadgostar H, Holland GN, Wenby R, Yu F, Terry BG et al. Hemorheologic abnormalities associated with HIV infection: altered erythrocyte aggregation and deformability. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47:3927-32.
8. Chabanel A, Glacet-Bernard A, Lelong F, Taccoen A, Coscas G, Samama MM. Increased red blood cell aggregation in retinal vein occlusion. *Br J Haematol* 1990;75:127-31.
9. Glacet-Bernard A, Chabanel A, Lelong F, Samama MM, Coscas G. Elevated erythrocyte aggregation in patients with central retinal vein occlusion and without conventional risk factors. *Ophthalmology* 1994;101:1483-7.
10. Wiek J, Schade M, Wiederholt M, Arntz HR, Hansen LL. Haemorheological changes in patients with retinal vein occlusion after isovolaemic haemodilution. *Br J Ophthalmol* 1990;74:665-9.
11. Poiseuille JM. Recherches expérimentales sur le mouvement des liquides dans les tubes de petits diamètres. *CR Acad Sci Paris* 1840;11:961.
12. Fähraeus R. The suspensions stability of the blood. *Physiological Reviews* 1929;vol IX, n°2.
13. Haynes RH, Burton AC. Role of the non-Newtonian behavior of blood in hemodynamics. *Am J Physiol* 1959;197:943-50.
14. Charansonney O, Mouren S, Dufaux J, Duvelloy M, Vicaut E. Red blood cell aggregation and blood viscosity in an isolated heart preparation. *Biorheology* 1993;30:75-84.
15. Chien S. Present state of blood rheology. In hemodilution. Theoretical basis and clinical application. *Int Symp Rottach-Egern, Karger, Basel* 1972:1-45.
16. Quemada D. Hémorhéologie : principes et applications. *J Fr Bioph Méd Nucl* 1976;4:195-211.
17. Lacombe C, Lilièvre JL. Interprétation des rhéogrammes : relations avec l'agrégation et la déformabilité érythrocytaire. *Hémorhéologie et agrégation érythrocytaire* Genève Stolz éd 1986.
18. Dufaux J, Flaud J, Quemada D. Du plasma aux globules sanguins. dans «Comprendre la rhéologie De la circulation du sang à la prise du béton» Coussot P Grossiord JL éd, EDP Sciences, 2001, 87-113 2001.
19. Glacet-Bernard A, Coscas G, Chabanel A, Zourdani A, Lelong F, Samama MM. A randomized, double-masked study on the treatment of retinal vein occlusion with troxerutin. *Am J Ophthalmol* 1994;118:421-9.
20. Glacet-Bernard A, Zourdani A, Milhoub M, Maraqua N, Coscas G, Soubrane G. Effect of isovolemic hemodilution in central retinal vein occlusion. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2001;239:909-14.
21. Mills P, Snabre P. Agrégamétrie optique de la suspension sanguine. Techniques avancées en rhéologie. *DPIG-INPL, Nancy* 1983:580-98.
22. Siadat M, Mills P, Stoltz J. Rhéoaégrégamètre érythrocytaire. dans «Techniques en biorhéologie» dir Stolz JF éd INSERM 1986;143:239-43.
23. Snabre P, Bitbol M, Mills P. Cell disaggregation behavior in shear flow. *Biophys J* 1987;51:795-807.
24. Lipowsky HH. Microvascular rheology and hemodynamics. *Microcirculation* 2005;12:5-15.
25. Boynard M, Haider L, Lardoux H, Snabre P. Rheological and flow properties of blood investigated by ultrasound. *Indian J Exp Biol* 2007;45:18-24.
26. Coussot P, Grossiord JL. Comprendre la rhéologie. *éds EDP Sciences* 2001.
27. Baskurt OK, Boynard M, Cokolet GC, Connes P, Cooke BM, Forconi S et al. New guidelines for hemorheological laboratory techniques. *Clin Hemorheol Microcirc* 2009;42:75-97.
28. Baskurt OK, Meiselman HJ. Red blood cell «aggregability». *Clin Hemorheol Microcirc* 2009;43:353-4.
29. Shin S, Yang Y, Suh J. Microchip-based cell aggregometer using sterring-desaggregating mechanism. *Korean-Australian Rheology Journal* 2007;19:109-15.
30. Rogova I. Propagation d'ondes en hémodynamique artérielle : application à l'évaluation indirecte de paramètres physiologiques. *Université Paris 7 Denis Diderot (thèse)* 1998.
31. Behrman S. Ophthalmoscope as viscosimeter. *Br Med J* 1971;2:399.

VEGF ET AUTRES FACTEURS ANGIOGÉNIQUES ET INFLAMMATOIRES DANS LES OVR

Ramin TADAYONI

La pathogénie des occlusions des veines rétiniennes (OVR) reste encore en grande partie non élucidée. Il semble que l'apparition d'une OVR soit initialement liée à une modification localisée de la paroi de la veine aboutissant à une diminution du calibre à son niveau et à des modifications rhéologiques en amont.

Cliniquement, deux types de conséquences peuvent alors être responsables d'une baisse d'acuité visuelle : l'occlusion des capillaires, pouvant aboutir à une néovascularisation ; et l'œdème maculaire, principale cause de baisse d'acuité visuelle dans les occlusions de veineuses rétiniennes aujourd'hui.

La pathogénie de ces événements n'est probablement pas si distincte de ce que laisse suggérer cette classification clinique, mais elle reste encore relativement peu connue. Par contre, cliniquement, on sait déjà que les traitements anti-VEGF et les stéroïdes peuvent agir sur les occlusions de veines et surtout leurs complications. Cela valide les données existantes sur l'implication des cytokines dans la pathogénie des complications des OVR.

1-6-1. ALTERATIONS CAPILLAIRES

Dans une occlusion de veine rétinienne, le secteur microvasculaire concerné présente des modifications rhéologiques : vraisemblablement baisse des flux et augmentation de la pression intraluminaire. Toutefois, les mécanismes aboutissant à des occlusions définitives des capillaires ne sont pas clairs, et il serait simpliste d'imaginer que l'œdème constaté au niveau de la macula est directement lié à une augmentation de la pression veineuse (loi de Starling) tel un œdème de membre inférieur en cas de phlébite.

En effet, les échanges entre le sang et la rétine sont régulés par la *barrière hémato-rétinienne*. Cette barrière est pour l'essentiel située au niveau des cellules endothéliales des capillaires rétiens qui forment une barrière assez étanche grâce à leurs jonctions serrées et régulent les échanges qui se font à travers ces jonctions mais aussi à travers leur cytoplasme [1]. Les cellules endothéliales sont sensibles à de multiples stimuli, provenant notamment du sang ou des cellules rétiniennes environnantes et,

en fonction de ces stimuli, modifient la barrière hémato-rétinienne. Ainsi, après une occlusion de veine et avant que cette loi de Starling puisse agir, il faut que la barrière hématorétinienne soit ouverte ou forcée.

On ne sait pas encore comment l'occlusion veineuse aboutit au niveau des capillaires à une altération de la barrière hématorétinienne. Les *modifications rhéologiques* peuvent être directement détectées par les cellules endothéliales qui peuvent alors déclencher des cascades biologiques aboutissant à une rupture de la barrière hématorétinienne. La réduction des flux capillaires peut aussi induire une ischémie relative de la rétine, détectée par exemple par les cellules gliales, et déclencher des cascades pouvant aggraver la rupture de la barrière hématorétinienne [2]. L'ambition théorique des hémomodulations est aussi d'agir à ce niveau rhéologique en réduisant paradoxalement l'ischémie au niveau capillaire [3, 4].

Les cascades biologiques connues aboutissant à la rupture de la barrière ne sont pas, pour la plupart, spécifiques des occlusions de veines mais communes aux œdèmes maculaires de différentes origines. Ainsi, la participation de *nombreux facteurs de croissance* tels que le VEGF ou des cytokines dites inflammatoires (IL-6, IL-8, MCP-1...) a été mise en évidence dans la physiopathologie des ruptures de la barrière hématorétinienne de différentes étiologies vasculaires rétiniennes [5, 6]. C'est ainsi que des traitements, tels que les stéroïdes ou les anti-VEGFs, peuvent être efficaces en contrôlant ces réactions, ou même en agissant directement sur le cycle des protéines des jonctions serrées [7, 8]. Ces traitements renforcent la barrière hématorétinienne, empêchent ainsi l'exsudation et traitent donc l'œdème maculaire. Par ailleurs, ils ont aussi un effet sur la circulation sanguine dans la rétine mais ce n'est probablement pas leur mécanisme d'action dominant pour la guérison de l'œdème, même dans les occlusions de veine [9].

Le rôle des facteurs de croissance vasculaire, des cytokines et des réactions attribuées à l'*inflammation* dans l'occlusion capillaire semble aussi important [10, 11]. Cliniquement une récupération de

capillaires non-perfusés, mais pas encore définitivement occlus, a aussi été rapportée après injection d'anti-VEGF [12]. Mais c'est plus en aval, dans l'apparition de la néovascularisation secondaire aux occlusions capillaires, que leur rôle a été le plus clairement démontré, aussi bien en biologie qu'en clinique : *les anti-VEGFs sont très efficaces pour le contrôle des néovaisseaux rétiens ou iriens* [13, 14].

1-6-2. BAISSÉ DE L'ACUITÉ VISUELLE

La baisse d'acuité visuelle après une occlusion de veine peut être secondaire à des lésions ischémiques. En effet, les occlusions capillaires secondaires aux occlusions de veine aboutissent à l'**ischémie** de la rétine interne.

Si l'ischémie est sévère, elle aboutit, par une cascade de réactions biologiques, à l'apoptose cellulaire et l'atrophie tissulaire [15]. Si cela touche directement la région maculaire (ischémie maculaire), cette dernière altère définitivement la vision.

L'ischémie relative aboutit aussi à une cascade de réactions impliquant entre autres, des radicaux libres tels que le NO, mais aussi des cytokines qui peuvent avoir un effet bénéfique ou néfaste sur la circulation capillaire ou la survie cellulaire [16]. Une ischémie étendue aboutit par ailleurs, à une néovascularisation (rétinienne ou irienne) qui peut, par des complications bien connues (surtout le glaucome néovasculaire), aboutir à une dégradation sévère de la vision. Le rôle des cytokines, en particulier du VEGF dans la néovascularisation, a été bien mise en évidence biologiquement et exploitée cliniquement [13, 17-19].

La rupture de la barrière hématorétinienne est responsable d'autres circonstances de baisse d'acuité visuelle dans les occlusions veineuses. Ces baisses d'acuité visuelle peuvent être provisoires, comme dans le cas d'un œdème maculaire peu sévère, ou définitives comme l'accumulation d'exsudats au centre de la fovéa, l'atrophie maculaire, les altérations de l'épithélium pigmentaire (associées à celle des photorécepteurs), ou probablement les membranes épimaculaires.

Plus en détail, la rupture de la barrière hématorétinienne peut aboutir à une baisse d'acuité visuelle par plusieurs mécanismes. La rupture de la barrière hématorétinienne peut être responsable d'une **exsudation massive** de protéines et de lipides plasmatiques qui sont retenus durant leur passage dans la

rétine et qui, par leur pouvoir oncotique, retiennent à leur tour du liquide principalement dans l'espace intercellulaire [20]. Cette accumulation résulte en un épaississement de la rétine appelé œdème, parfois même en une distension au sein de la rétine, appelé œdème cystoïde ou en une accumulation sous la rétine, appelée décollement séreux.

Cet effet d'**accumulation de liquide** ne peut expliquer qu'en partie la baisse d'acuité visuelle. Dans d'autres pathologies telles que les fovéoschisis du myope fort, des épaississements majeurs n'empêchent pas le maintien d'une bonne acuité et parfois, dans les œdèmes maculaires, le rétablissement thérapeutique d'une épaisseur normale n'aboutit à une augmentation de l'acuité que de manière retardée et partielle [21-24].

Une partie de la baisse d'acuité est donc expliquée par d'autres phénomènes tels que **l'altération de l'homéostasie et la détoxification rétinienne** [25]. Ces altérations aboutissent à un dysfonctionnement de la rétine et donc à une baisse d'acuité visuelle à court terme mais aussi à long terme, avec mort cellulaire. La mort cellulaire aboutit à une atrophie mais cette dernière est souvent masquée par l'épaississement lié à l'œdème et ne devient visible qu'après disparition spontanée ou thérapeutique de l'œdème.

Sur la voie complexe reliant l'occlusion veineuse à la baisse d'acuité visuelle, aucun traitement actuel ne vise cette phase d'altération de la rétine, après rupture de la barrière hémato-rétinienne. Les traitements actuels agissent directement sur la barrière hémato-rétinienne elle-même, mais certains d'entre eux et, peut-être, d'autres traitements dans le futur, pourront agir sur le maintien par exemple de l'homéostasie rétinienne pour améliorer la fonction mais aussi la survie rétinienne en cas d'œdème.

Enfin, deux autres mécanismes aboutissent à une baisse d'acuité, souvent définitive, en cas d'occlusion de veine compliquée d'œdème maculaire. L'œdème maculaire secondaire aux occlusions veineuses peut aboutir en quelques mois à des **altérations visibles au niveau de l'épithélium pigmentaire** (et donc des photorécepteurs) qui empêchent toute ou partie de la récupération visuelle, même en cas de résolution de l'œdème. Les occlusions veineuses aboutissent aussi parfois à l'apparition de **membranes épimaculaires** dont le lien avec l'œdème n'est pas clair.

1-6-3. VEGF ET AUTRES FACTEURS ANGIOGÉNIQUES

Le VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor-A) est un facteur de croissance (désigné aussi couramment comme **cytokine**) qui contribue à la vasculogénèse ainsi qu'à l'angiogénèse pour le maintien de l'oxygénation et de l'approvisionnement des tissus. Il a aussi un puissant rôle sur la perméabilité vasculaire qui a justifié sa dénomination initiale de VPF (Vascular Permeability Factor) lors de sa découverte à la fin des années 70 [26].

En réalité, le VEGF est une sous-famille de facteurs de croissance dont le membre le plus important est le VEGF-A qui, avant la découverte des autres membres, avait été appelé juste « VEGF ». Les autres membres de la sous-famille sont le Placental Growth Factor (PlGF), le VEGF-B, le VEGF-C et le VEGF-D. D'autres protéines apparentées au VEGF ont également été découvertes, codées par des virus (VEGF-E) ou présentes dans le venin de certains serpents (VEGF-F).

Chez l'homme, le VEGF est présent sous différentes isoformes : VEGF₁₂₁, VEGF_{121b}, VEGF₁₄₅, VEGF₁₆₅, VEGF_{165b}, VEGF₁₈₉, VEGF₂₀₆. Les isoformes ont chacune des spécificités : par exemple, le VEGF₁₆₅ est l'isoforme la plus impliquée dans la néovascularisation rétinienne [18, 27]. Les récepteurs du VEGF (VEGFR) sont des récepteurs de type Tyrosine-kinase qui sont de plusieurs types et dont le plus étudié est le VEGFR2 (ou KDR). Plusieurs thérapeutiques anti-VEGF sont disponibles pour le traitement de plusieurs pathologies humaines, dont les pathologies rétinienne.

Le **mécanisme** conduisant à l'occlusion, généralement irréversible, des capillaires rétinien (ischémie rétinienne) dans les occlusions veineuses rétinienne n'est pas encore clairement élucidé. Par contre, le lien entre l'augmentation induite par l'ischémie rétinienne des facteurs de croissance pro-angiogéniques, en particulier le VEGF, et la néovascularisation rétinienne ou irienne est clairement établi sur le plan biologique et clinique [13, 17]. Les occlusions de veines centrales peuvent induire d'ailleurs des augmentations de VEGF à des taux particulièrement importants, expliquant la fréquence des rubéoses et glaucomes néovasculaires dans cette pathologie [10]. Les traitements anti-VEGF ont ainsi une *action claire sur l'inhibition de la néovascularisation* [13].

Par contre, l'effet du VEGF et des anti-VEGFs sur l'évolution des occlusions capillaires elles-mêmes est objet à controverses. Des données biologiques semblent montrer que l'augmentation du VEGF pourrait contribuer à son tour à l'hypertrophie des cellules endothéliales, qui pourrait être une cause d'aggravation de la non-perfusion capillaire [28]. Une étude clinique a d'ailleurs retrouvé une diminution de la surface non-perfusion après injection d'anti-VEGF [12]. A l'inverse, d'autres études ont retrouvé, après injection d'anti-VEGF, une diminution de calibre des vaisseaux avec une surface d'ischémie, stable voire augmentée, dans des modèles animaux et chez les patients [29-32].

Si le VEGF est, de loin, le facteur angiogénique le plus étudié et objet d'interventions thérapeutiques, de *nombreux autres facteurs* semblent aussi être impliqués dans la genèse des complications de l'ischémie rétinienne. On peut citer par exemple : Platelet Derived Growth Factor (PDGF), Fibroblast Growth Factor (FGF), Hepatocyte Growth Factor (HGF), Transforming Growth Factor (TGF), Placental Endothelial Cell Growth Factor (PlGF), Connective Tissue Growth Factor (CTGF) [33].

Dans les modèles animaux, le VEGF peut induire une rupture de la barrière hémato-rétinienne et l'injection d'un de ses inhibiteurs peut prévenir cette rupture ou la rétablir [18]. De manière générale *l'effet du VEGF sur la barrière* au niveau des cellules endothéliales est multiple (indirect et direct) allant de l'augmentation de la production du NO à la phosphorylation accrue de certaines protéines de régulation des jonctions serrées comme Zona occludens-1 (ZO-1) [34]. Ces diverses actions aboutissent à un effet rapide mais aussi au long cours sur la barrière hématorétinienne.

De *nombreux autres facteurs*, comme l'Insulin-like Growth Factor-I (IGF-1) ou des cytokines de l'inflammation évoquées plus loin, interviennent dans la régulation de la barrière hématorétinienne [35]. Même si le rôle du VEGF, comparé à d'autres facteurs, est peut-être magnifié par le fait qu'il est historiquement l'objet de très nombreuses publications fondamentales et cliniques, l'importance de son rôle dans la régulation de la barrière hématorétinienne n'est ni biologiquement et ni cliniquement discutable. Cliniquement, l'effet des anti-VEGFs sur l'œdème maculaire, en particulier secondaire à une occlusion veineuse, a déjà été démontré [22, 23]. L'action de nombreux facteurs de croissance,

cytokines et médiateurs, comme l'Epidermal Growth Factor, TGF- α , FGF-2, TGF- β , Keratinocyte Growth Factor, Tumor Necrosis Factor, Interleukin-1 et Interleukin-6, Insulin-like Growth Factor 1, Hepatocyte Growth Factor et les Prostaglandines E1 et E2, passe au moins en partie par leur effet sur l'expression du VEGF [19]. Il en est de même pour de nombreuses drogues, comme les corticoïdes qui, en plus de leurs effets spécifiques, ont aussi un effet via la voie du VEGF [33].

1-6-4. LES VOIES BIOLOGIQUES ATTRIBUEES A L'INFLAMMATION

La définition originelle de l'inflammation est purement clinique : Celsius (30 av. J.-C. - 38 ap. J.-C.) l'a décrite comme l'association de *rubor* (rougeur), *calor* (chaleur), *tumor* (gonflement) et *dolor* (douleur). Plus tard, un cinquième élément a été rajouté à cette définition : la *functio laesa* (impotence fonctionnelle). La paternité de ce rajout est d'ailleurs discutée selon les sources (Galien, Sydenham ou Virchow).

Plus récemment, l'étude des réactions biologiques de ce tableau clinique a progressivement fait évoluer la définition vers une **définition biologique** : réaction stéréotypée de défense du corps à une agression et qui inclut habituellement une réaction vasculaire, une réaction « humorale » (médiateurs, cascades biologiques) et une réaction cellulaire. Ainsi de nombreuses réactions biologiques, qui peuvent par ailleurs avoir de nombreux autres rôles, quand elles ont été découvertes au cours de recherches sur l'inflammation, sont appelées des voies, cytokines ou facteurs « de l'inflammation ». Il est bien connu qu'une *inflammation intraoculaire peut aboutir à une rupture de la barrière hématorétinienne* et même, dans d'exceptionnels cas, directement (sans ischémie significative) à une néovascularisation [36, 37]. L'inflammation des vaisseaux, comme dans les périphlébites, peut aussi aboutir à des occlusions vasculaires et parfois à une néovascularisation secondaire. Mais certains travaux suggèrent, en plus, une activation des réactions dites inflammatoires dans les occlusions veineuses ainsi que la participation de ces réactions à la genèse des complications de ces occlusions.

Concernant les occlusions capillaires qui peuvent se voir dans les occlusions de veines, comme dans d'autres pathologies vasculaires rétinienne, il a été suggéré que **les globules blancs** puissent avoir un

rôle dans leur physiopathologie. Comme dans les réactions inflammatoires, il existerait, dans ces pathologies, une *augmentation de l'adhésion des globules blancs* à la paroi vasculaire, en particulier par l'augmentation des récepteurs ICAM-1. Les globules blancs adhérents et roulants pourraient induire des occlusions provisoires des capillaires mais aussi des occlusions définitives en sécrétant des médiateurs inflammatoires, avant ou après leur transmigration à travers la paroi vasculaire.

Ces médiateurs amplifieraient la réaction cellulaire et participeraient à l'involution capillaire [38, 39]. Des molécules, plus ou moins attribuées aux voies de l'inflammation, comme les interleukines, Monocyte Chemotactic Protein (MCP), Vascular Cell Adhesion Molecule (VCAM), intégrines, les angio-poïétines, la protéine kinase C (PKC), leptine, angiotensine, Tissue Plasminogen Activator (TPA), et Extracellular Matrix Metalloproteinases (ECM-MMPs), seraient aussi impliquées dans l'angiogénèse oculaire qui peut aboutir à l'apparition de néovaisseaux en cas d'ischémie étendue de la rétine [33].

De nombreuses molécules des voies biologiques attribuées à l'inflammation agissent aussi sur la barrière hématorétinienne : c'est le cas de certaines prostaglandines (PGE1, PGE2 et PGF2 α), leucotriènes (LTB4, LTC4, LTD4), cytokines (IL-1b, IGF-1, IL-6, SDF-1, TNF- α) [14, 40-44]. Certains de ces facteurs ont été retrouvés à un taux augmenté dans les pathologies vasculaires de la rétine comme les occlusions veineuses. Les *interleukines* IL-1 β , IL-8, ainsi que le TNF- α et la C-Reactive Protein (CRP) sont augmentés en cas d'occlusion veineuse rétinienne [44-49]. Autres exemples, les taux d'IL-6, IL-8, et de MCP-1 mesurés dans le vitré de patients ayant un œdème maculaire de différentes étiologies vasculaires rétinienne, étaient augmentés par rapport aux yeux témoins. Leur augmentation corrélée évoquait une activation complète de certaines voies inflammatoires [10]. Ainsi, les stéroïdes, qui agissent directement au niveau des cellules endothéliales sur la barrière hématorétinienne, indirectement sur ces réactions inflammatoires, mais aussi sur le VEGF et les cellules rétinienne (en particulier les cellules gliales), ont montré leur efficacité clinique pour le rétablissement de la barrière hématorétinienne et le traitement des œdèmes maculaires secondaires aux occlusions veineuses [7, 24].

Conclusion

Au total, l'origine précise des occlusions veineuses rétiniennes et la physiopathologie spécifique de leurs complications secondaires restent peu connues. Cependant, le traitement et le suivi de ces complications (occlusion capillaire, néovascularisation ou œdème maculaire) sont finalement très proches des complications similaires d'autres origines.

RÉFÉRENCES

1. Runkle EA, Antonetti DA. The blood-retinal barrier: structure and functional significance. *Methods Mol Biol* 2011;686:133-48.

2. Pournaras CJ, Rungger-Brandle E, Riva CE, Hardarson SH, Stefansson E. Regulation of retinal blood flow in health and disease. *Prog Retin Eye Res* 2008;27:284-330.

3. Vicaut E, Stucker O, Teisseire B, Duvelloyer M. Effects of changes in systemic hematocrit on the microcirculation in rat cremaster muscle. *Int J Microcirc Clin Exp* 1987;6:225-35.

4. Glacet-Bernard A, Atassi M, Fardeau C, Romanet JP, Tonini M, Conrath J et al. Hemodilution therapy using automated erythrocytapheresis in central retinal vein occlusion: results of a multicenter randomized controlled study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2011;249:505-12.

5. Hardarson SH, Stefansson E. Oxygen saturation in central retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol* 2010;150:871-5.

6. Noma H, Funatsu H, Mimura T, Shimada K. Increase of aqueous inflammatory factors in macular edema with branch retinal vein occlusion: a case control study. *J Inflamm (Lond)* 2010;7:44.

7. Felinski EA, Antonetti DA. Glucocorticoid regulation of endothelial cell tight junction gene expression: novel treatments for diabetic retinopathy. *Curr Eye Res* 2005;30:949-57.

8. Harhaj NS, Felinski EA, Wolpert EB, Sundstrom JM, Gardner TW, Antonetti DA. VEGF activation of protein kinase C stimulates occludin phosphorylation and contributes to endothelial permeability. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47:5106-15.

9. Sacu S, Pemp B, Weigert G, Matt G, Garhofer G, Prunte C et al. Response of Retinal Vessels and Retrobulbar Hemodynamics to Intravitreal Anti-VEGF Treatment in Eyes with Branch Retinal Vein Occlusion. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52:3046-50.

10. Yoshimura T, Sonoda KH, Sugahara M, Mochizuki Y, Enaida H, Oshima Y et al. Comprehensive analysis of inflammatory immune mediators in vitreoretinal diseases. *PLoS one* 2009;4:e8158.

11. Wautier MP, Heron E, Picot J, Colin Y, Hermine O, Wautier JL. Red blood cell phosphatidylyserine exposure is responsible for increased erythrocyte adhesion to endothelium in central retinal vein occlusion. *J Thromb Haemost* 2011;9:1049-55.

12. Neubauer AS, Kook D, Haritoglou C, Priglinger SG, Kampik A, Ulbig MW et al. Bevacizumab and retinal ischemia. *Ophthalmology* 2007;114:2096.

13. Adamis AP, Shima DT, Tolentino MJ, Gragoudas ES, Ferrara N, Folkman J et al. Inhibition of vascular endothelial growth factor prevents retinal ischemia-associated iris neovascularization in a nonhuman primate. *Arch Ophthalmol* 1996;114:66-71.

14. Dvorak HF, Brown LF, Detmar M, Dvorak AM. Vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor, microvascular hyperpermeability, and angiogenesis. *Am J Pathol* 1995;146:1029-39.

15. Mehta SL, Manhas N, Raghurib R. Molecular targets in cerebral ischemia for developing novel therapeutics. *Brain Res Rev* 2007;54:34-66.

16. Vorwerk CK, Hyman BT, Miller JW, Husain D, Zurakowski D, Huang PL et al. The role of neuronal and endothelial nitric oxide synthase in retinal excitotoxicity. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1997;38:2038-44.

17. Miller JW, Adamis AP, Shima DT, D'Amore PA, Moulton RS, O'Reilly MS et al. Vascular endothelial growth factor/vascular permeability factor is temporally and spatially correlated with ocular angiogenesis in a primate model. *Am J Pathol* 1994;145:574-84.

18. Adamis AP, Shima DT. The role of vascular endothelial growth factor in ocular health and disease. *Retina* 2005;25:111-8.

19. Dvorak HF. Vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor: a critical cytokine in tumor angiogenesis and a potential target for diagnosis and therapy. *J Clin Oncol* 2002;20:4368-80.

20. Marmor MF. Mechanisms of fluid accumulation in retinal edema. *Doc Ophthalmol* 1999;97:239-49.

21. Gaucher D, Haouchine B, Tadayoni R, Massin P, Erginay A, Benhamou N et al. Long-term follow-up of high myopic foveoschisis: natural course and surgical outcome. *Am J Ophthalmol* 2007;143:455-62.

22. Campochiaro PA, Heier JS, Feiner L, Gray S, Saroj N, Rundle AC et al. Ranibizumab for macular edema following branch retinal vein occlusion: six-month primary end point results of a phase III study. *Ophthalmology* 2010;117:1102-12 e1.

23. Brown DM, Campochiaro PA, Singh RP, Li Z, Gray S, Saroj N et al. Ranibizumab for macular edema following central retinal vein occlusion: six-month primary end point results of a phase III study. *Ophthalmology* 2010;117:1124-33 e1.

24. Haller JA, Bandello F, Belfort R, Jr., Blumenkranz MS, Gillies M, Heier J et al. Randomized, sham-controlled trial of dexamethasone intravitreal implant in patients with macular edema due to retinal vein occlusion. *Ophthalmology* 2010;117:1134-46 e3.

25. Reichenbach A, Wurm A, Pannicke T, Iandiev I, Wiedemann P, Bringmann A. Muller cells as players in retinal degeneration and edema. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2007;245:627-36.
26. Dvorak HF, Orenstein NS, Carvalho AC, Churchill WH, Dvorak AM, Galli SJ et al. Induction of a fibrin-gel investment: an early event in line 10 hepatocarcinoma growth mediated by tumor-secreted products. *J Immunol* 1979;122:166-74.
27. Ishida S, Usui T, Yamashiro K, Kaji Y, Amano S, Ogura Y et al. VEGF164-mediated inflammation is required for pathological, but not physiological, ischemia-induced retinal neovascularization. *J Exp Med* 2003;198:483-9.
28. Hofman P, van Blijswijk BC, Gaillard PJ, Vrensen GF, Schlingemann RO. Endothelial cell hypertrophy induced by vascular endothelial growth factor in the retina: new insights into the pathogenesis of capillary nonperfusion. *Arch Ophthalmol* 2001;119:861-6.
29. Terui T, Kondo M, Sugita T, Ito Y, Kondo N, Ota I et al. Changes in Area of Capillary Nonperfusion after Intravitreal Injection of Bevacizumab in Eyes with Branch Retinal Vein Occlusion. *Retina* 2011.
30. Kook D, Wolf A, Kreutzer T, Neubauer A, Strauss R, Ulbig M et al. Long-term effect of intravitreal bevacizumab (avastin) in patients with chronic diffuse diabetic macular edema. *Retina* 2008;28:1053-60.
31. Prager F, Michels S, Kriechbaum K, Georgopoulos M, Funk M, Geitzenauer W et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) for macular edema secondary to retinal vein occlusion: 12-month results of a prospective clinical trial. *Br J Ophthalmol* 2009;93:452-6.
32. Ameri H, Chader GJ, Kim JG, Sada SR, Rao NA, Humayun MS. The effects of intravitreal bevacizumab on retinal neovascular membrane and normal capillaries in rabbits. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007;48:5708-15.
33. Praidou A, Androudi S, Brazitikos P, Karakiulakis G, Papakonstantinou E, Dimitrakos S. Angiogenic growth factors and their inhibitors in diabetic retinopathy. *Curr Diabetes Rev* 2010;6:304-12.
34. Antonetti DA, Barber AJ, Hollinger LA, Wolpert EB, Gardner TW. Vascular endothelial growth factor induces rapid phosphorylation of tight junction proteins occludin and zonula occluden 1. A potential mechanism for vascular permeability in diabetic retinopathy and tumors. *J Biol Chem* 1999;274:23463-7.
35. Haurigot V, Villacampa P, Ribera A, Lombart C, Bosch A, Nacher V et al. Increased intraocular insulin-like growth factor-I triggers blood-retinal barrier breakdown. *J Biol Chem* 2009;284:22961-9.
36. Sampangi R, Venkatesh P, Mandal S, Garg SP. Recurrent neovascularization of the disc in sympathetic ophthalmia. *Indian J Ophthalmol* 2008;56:237-9.
37. Karagiannis DA, Ladas ID. An unusual optic disc neovascularization in a case of intermediate uveitis associated with multiple sclerosis. *Eur J Ophthalmol* 2008;18:1020-2.
38. Schroder S, Palinski W, Schmid-Schonbein GW. Activated monocytes and granulocytes, capillary nonperfusion, and neovascularization in diabetic retinopathy. *Am J Pathol* 1991;139:81-100.
39. Paques M, Boval B, Richard S, Tadayoni R, Massin P, Mundler O et al. Evaluation of fluorescein-labeled autologous leukocytes for examination of retinal circulation in humans. *Curr Eye Res* 2000;21:560-5.
40. Vinoses SA, Derevanik NL, Ozaki H, Okamoto N, Campochiaro PA. Cellular mechanisms of blood-retinal barrier dysfunction in macular edema. *Doc Ophthalmol* 1999;97:217-28.
41. Gardner TW, Antonetti DA, Barber AJ, Lieth E, Tarbell JA. The molecular structure and function of the inner blood-retinal barrier. Penn State Retina Research Group. *Doc Ophthalmol* 1999;97:229-37.
42. Aiello LP, Northrup JM, Keyt BA, Takagi H, Iwamoto MA. Hypoxic regulation of vascular endothelial growth factor in retinal cells. *Arch Ophthalmol* 1995;113:1538-44.
43. Cohen T, Nahari D, Cerem LW, Neufeld G, Levi BZ. Interleukin 6 induces the expression of vascular endothelial growth factor. *J Biol Chem* 1996;271:736-41.
44. Noma H, Funatsu H, Mimura T, Harino S, Hori S. Vitreous levels of interleukin-6 and vascular endothelial growth factor in macular edema with central retinal vein occlusion. *Ophthalmology* 2009;116:87-93.
45. Ross R. Atherosclerosis—an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999;340:115-26.
46. Frostegard J, Ulfgren AK, Nyberg P, Hedin U, Swedenborg J, Andersson U et al. Cytokine expression in advanced human atherosclerotic plaques: dominance of pro-inflammatory (Th1) and macrophage-stimulating cytokines. *Atherosclerosis* 1999;145:33-43.
47. Lee R, Hutnik CM. Projected cost comparison of selective laser trabeculoplasty versus glaucoma medication in the Ontario Health Insurance Plan. *Can J Ophthalmol* 2006;41:449-56.
48. Steinbrugger I, Haas A, Maier R, Renner W, Mayer M, Werner C et al. Analysis of inflammation- and atherosclerosis-related gene polymorphisms in branch retinal vein occlusion. *Mol Vis* 2009;15:609-18.
49. Funk M, Kriechbaum K, Prager F, Benesch T, Georgopoulos M, Zlabinger GJ et al. Intraocular concentrations of growth factors and cytokines in retinal vein occlusion and the effect of therapy with bevacizumab. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009;50:1025-32.

CHAPITRE II

**EPIDÉMIOLOGIE
ET
FACTEURS DE RISQUE**

INTRODUCTION

Agnès GLACET-BERNARD

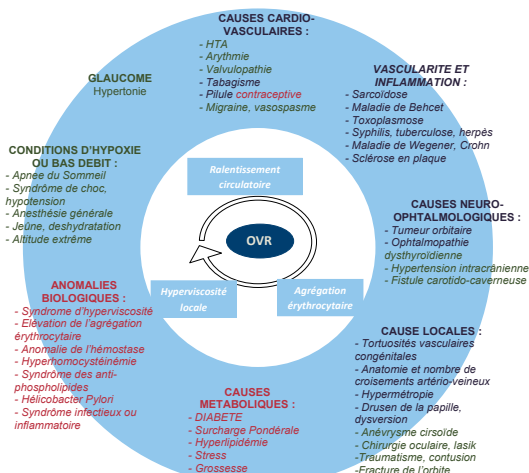
Tous les auteurs s'accordent sur le fait que les occlusions veineuses rétinienne ont une *origine multifactorielle*. La liste des pathologies considérées comme facteur de risque potentiel est longue et ressemble à un catalogue de pathologies très diverses.

Pour tenter de les présenter dans un ordre logique, la classification selon la **triade de Virchow** est souvent utilisée. Ce pathologiste allemand du XIX^{ème} siècle proposait d'étudier les causes des thromboses veineuses selon trois catégories :

1. les *anomalies du contenant*, ici les modifications ou les déformations de la paroi veineuse,
2. les *anomalies du contenu* (la composition du sang comprenant les anomalies de la coagulation, l'hyperviscosité, etc.)
3. et la *composante hémodynamique*.

Des études plus récentes ont montré qu'il existe des *interactions permanentes* entre ces 3 catégories étiologiques, ce qui rend plus complexe la compréhension de cette classification (voir **Chapitre I-3**). Par exemple, des médiateurs, comme l'endothéline ou le NO, sont sécrétés par la cellule endothéliale (contenant) en fonction de la composition du sang (contenu) ou des paramètres hémodynamiques. La **Figure 1** tente de regrouper dans un même tableau, dans un but didactique, les différents facteurs étiologiques incriminés dans la constitution des OVR, regroupés selon la classification de Virchow, et s'articulant autour du cercle vicieux de la stase dans lequel chacun d'entre eux peut constituer une voie d'entrée ou un facteur facilitant.

Figure 1 : Facteurs de risques et Conditions associées aux Occlusions Veineuses Rétiniennes



Un mécanisme commun enclenché ou favorisé par des étiologies multiples, classées très schématiquement selon la triade de Virchow, en bleu : altération de la paroi veineuse, en rouge : altération du contenu, en vert : perturbation hémodynamique.

Si cette triade permet un classement exhaustif, elle n'apporte pas vraiment de compréhension au mécanisme des occlusions veineuses, et surtout, elle omet un facteur de risque ophtalmologique majeur : l'hypertonie oculaire et le glaucome. Nous proposons dans ce chapitre un classement plus simple qui souligne les **trois volets importants dans la pathogénie** des occlusions veineuses rétiniennees en séparant :

1) le glaucome, dont la recherche est l'un des objectifs principaux de l'ophtalmologiste

2) les facteurs de risque artériel classiques (hypertension artérielle, diabète, obésité, tabagisme, hyperlipidémie, apnée du sommeil). Dans la recherche d'une étiologie, il faut bien préciser au médecin correspondant qu'il s'agit de rechercher les classiques facteurs de risque *artériels*, car très souvent, le médecin généraliste ou le cardiologue se cantonne à la recherche de facteurs de risque veineux devant une « occlusion veineuse rétinienne ». Cette situation paradoxale tient au fait que les veines rétiniennees sont, à de nombreux endroits, en contact étroit avec l'artère correspondante, et que les modifications pariétales des artérioles rétiniennees, liées à l'artériosclérose, retentissent directement sur le calibre veineux.

3) et les facteurs de risque veineux comme les états d'hyperviscosité, les anomalies de l'hémostase témoignant d'une thrombophilie, et la prise d'une contraception œstro-progestative, etc. : La distinction entre facteurs de risque artériel et veineux est parfois arbitraire, car les conséquences vasculaires d'un état pathologique peuvent concerner parfois aussi bien les artères que les veines.

La recherche d'un glaucome, d'un facteur de risque artériel ou veineux, permet de retrouver une « cause » dans la grande majorité des occlusions veineuses.

A côté de ces facteurs favorisants bien mis en évidence par les études épidémiologiques, l'interrogatoire peut attirer l'attention vers **d'autres pathologies associées** comme la migraine, dont on connaît mal les liens avec les OVR, ou par une **situation particulière** qui pourrait avoir favorisé l'accident occlusif, comme par exemple une anesthésie générale. S'il est impossible de trouver un lien statistique entre une situation singulière et la survenue l'OVR par le biais des études épidémiologiques, cela ne récus pas pour autant la possibilité d'un

lien par l'intermédiaire d'une situation de bas débit dans cet exemple ; la recherche de situation favorisante ou déclenchante a un intérêt peut-être limité sur le plan épidémiologique, mais elle peut être utile à l'échelle individuelle pour le patient [1]. Néanmoins, il faut garder à l'esprit, devant toute association pathologique, que la démonstration d'un lien causal n'est pas établie : la première proposition pouvant être la cause de la deuxième, ou sa conséquence, ou l'association n'étant qu'une coïncidence.

Dans de cas rares, l'occlusion veineuse est satellite d'une **vascularite** ou d'une affection **neuro-ophtalmologique**, ce qui sort du cadre habituel des occlusions veineuses rétiniennees primitives. Il arrive aussi que la recherche de facteurs de risque reste négative, ce qui survient dans 17% des cas environ. Dans ces cas, selon Walters et Spalton, il est possible d'incriminer la présence de tautoisités vasculaires congénitales, ce qui restent un diagnostic d'élimination [2].

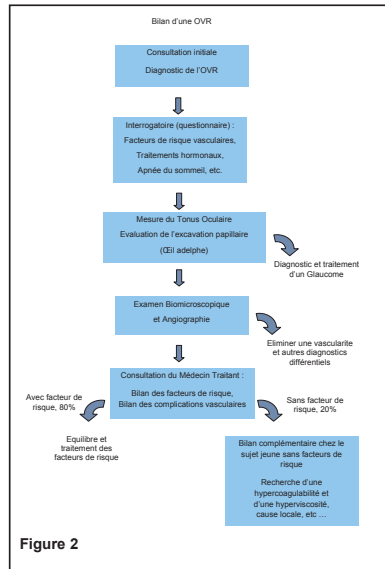


Figure 2

La recherche d'une étiologie ou de facteurs favorisants est chronophage lors de la première consultation du patient (voir le schéma du bilan étiologique en **Figure 2**). La plupart des données sont simplement issues de l'interrogatoire soigneur du patient (voir le **Formulaire type** proposé). La collaboration est indispensable avec le médecin traitant ou, selon le cas, le cardiologue, l'hématologue, l'interniste, le pneumologue, etc.

Les classiques facteurs de risque vasculaires sont retrouvés dans environ 75% des patients présentant une occlusion veineuse rétinienne [3]. Même si ces facteurs de risque sont déjà connus du patient, la survenue d'une occlusion veineuse doit être l'occasion de refaire le point auprès du médecin traitant ou du cardiologue : pour en évaluer le retentissement et pour vérifier que leur traitement est optimal. Par exemple, le traitement d'une hypertension artérielle très déséquilibrée peut avoir un rôle bénéfique dans l'évolution de l'occlusion veineuse.

La recherche plus poussée d'anomalies de la coagulation est réservée aux sujets qui ne présentent pas les facteurs de risque classique, en particulier les sujets jeunes, les patients avec une OVR bilatérale ou présentant des antécédents personnels ou familiaux de thrombose [4, 5]. Les **Tableaux 1 et 2** proposent très schématiquement le bilan à demander en fonction du contexte clinique.

RÉFÉRENCES

1. Tilleul J, Glacet-Bernard A, Coscas G, Soubrane G, Souied E. Circonstances de survenue des occlusions veineuses rétinienne. *J Fr Ophthalmol* 2011;34:318-24.
2. Walters RF, Spalton DJ. Central retinal vein occlusion in people aged 40 years or less: a review of 17 patients. *Br J Ophthalmol* 1990;74:30-5.
3. Williamson TH. Central retinal vein occlusion: what's the story? *Br J Ophthalmol* 1997;81:698-704.
4. Yau JW, Lee P, Wong TY, Best J, Jenkins A. Retinal vein occlusion: an approach to diagnosis, systemic risk factors and management. *Intern Med J* 2008;38:904-10.
5. Kuhli-Hattenbach C, Scharrer I, Luchtenberg M, Hattenbach LO. Selective thrombophilia screening of young patients with retinal vein occlusion. *Klin Monbl Augenheilkd* 2009;226:768-73.

Tableau 1. Bilan biologique standard d'une occlusion veineuse rétinienne

Bilan biologique standard d'une occlusion veineuse rétinienne
<ul style="list-style-type: none"> - Numération Formule Sanguine, plaquettes - Vitesse de sédimentation - Fibrinogène - Ionogramme sanguin, créatinine - Glycémie à jeun - Cholestérol total, LDL, HDL - Triglycérides - Electrophorèse des protéines - C-réactive protéine - Uricémie <p>⇒ Consultation du médecin traitant qui jugera de l'intérêt d'un écho-Doppler des vaisseaux du cou, d'une radio pulmonaire, d'un électrocardiogramme, etc...</p>

Tableau 2. Bilan plus poussé en l'absence de facteur de risque connu, (liste proposée indicative et non exhaustive à modifier selon le contexte clinique)

Bilan biologique complémentaire, pour le sujet jeune sans facteur de risque, ou dans les formes bilatérales ou familiales
<ul style="list-style-type: none"> - Taux de Prothrombine, Temps de Céphaline Activée - Anticorps anti-phospholipides : anticoagulant circulant [#] et anticardiolipine - Facteur VIII[#] (anormal si > 150%) - Facteur de Willebrand** (anormal si > 150%) - Résistance à la protéine C activée, ou : - Recherche de mutation sur le gène du Facteur V (facteur de Leiden)* - Recherche de mutation sur le gène du Facteur II* - Lipoprotéine (a) - Immunoélectrophorèse des protéines (si anomalie de l'électrophorèse) - Homocystéinémie (hors nomenclature, non remboursé) en cas d'élévation : Recherche de mutation du gène de la MTHFR* <p><i>Cas particuliers :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Protéine C, Protéine S**, Antithrombine III^{###} (^{###} pour les Protéines C et S) (seulement si contexte personnel ou familial de thrombose) - Plasminogène et exploration plus poussée de la fibrinolyse (PAI, TAFI) (seulement si contexte personnel ou familial de thrombose et bilan négatif par ailleurs) - Facteurs IX^{###}, XI (anormaux si > 150%) et XII (déficit), (rares, * pour tous) <p>⇒ Consultation cardiologique et éventuelle écho-cardiographie ⇒ Avis hématologique en cas d'anomalie du bilan d'hémostase</p>

[#] Examen difficilement interprétable sous héparine non fractionnée

^{###} Examen difficilement interprétable sous héparine (fractionnée ou non)

^{###} Examen ininterprétable sous traitement antivitamine K

* Examen des caractéristiques génétiques d'une personne nécessitant son consentement signé

** Difficile à interpréter pendant la grossesse ou sous contraception oestro-progestative



Service Universitaire d'Ophthalmologie, Faculté de Médecine (Paris XI)
 Consultation du Dr A. Giacet-Bernard

QUESTIONNAIRE SUR LA SURVENUE DE L'OCCLUSION VEINEUSE RETINIENNE

Merci de bien vouloir indiquer ci-dessous les informations sur les circonstances de survenue de l'occlusion veineuse rétinienne (OVR).

Circonstances générales

Age : Taille : Poids : kg Indice de masse corporelle (P/T²) :
 Date de survenue de la baisse de vision : Ne sais pas
 Moment de la journée : le matin au réveil autre :

Etes-vous actuellement traité ou suivi pour les affections suivantes : (SI OUI, merci de préciser la date de début, l'équilibre sous traitement...)

Glaucome chronique ou Hypertension oculaire : Oui Non Ne sais pas
 Hypertension Artérielle : Oui Non Ne sais pas
 Diabète (si oui, préciser le type et la date de début) : Oui Non Ne sais pas
 Maladie cardio ou cérébro-vasculaire : Oui Non Ne sais pas
 Hypercholestérolémie ou Hypertriglycéridémie : Oui Non Ne sais pas
 Gastrite ou ulcère gastroododénal : Oui Non Ne sais pas
 Apnée du Sommeil connue : Oui Non Ne sais pas
 Anomalie connue de la coagulation : Oui Non Ne sais pas

Dans les jours qui ont précédés l'OVR, avez-vous été dans les situations suivantes :

Séjour en altitude, voyage en avion : Oui Non *si oui, précisez :*
 Jeûne Prolongé : Oui Non *si oui, précisez :*
 Etat de Deshydratation : Oui Non *si oui, précisez :*
 Période de stress (surmenage, deuil, ...) : Oui Non *si oui, précisez :*
 Vaccination : Oui Non *si oui, précisez :*
 Etat grippal, fièvre : Oui Non *si oui, précisez :*
 Maux de tête : Oui Non *si oui, précisez :*
 Traumatisme oculaire (coup, choc...) : Oui Non *si oui, précisez :*

Dans les jours qui ont précédés l'OVR, avez-vous pris les médicaments suivants :

Anticoagulant ou Anti-agrégant plaquettaire : Oui Non *si oui, lequel : Sintrom, Préviscan, Heparine Coumadine, Aspegic, Kardegic, Plavix*
 Traitement Hormonal (thérapeutique, pilule, THS) : Oui Non *si oui, précisez :*
 Vasodilatateur type Viagra, Dialis Levitra ... : Oui Non *si oui, précisez :*
 Vasoconstricteur : Oui Non *(type Actifed, Rhinofébral, Humex, Denoral, Rinatan, Aturgyl ...)*
 Tranquillisant ou somnifère : Oui Non *si oui, précisez :*
 Traitement actuel :

Autres Situations :

Tabagisme ancien : Oui Non *si oui, préciser la durée et la date d'arrêt*
 Tabagisme actuel : Oui Non *si oui, préciser le nombre d'année*
 Migraine : Oui Non *si oui, préciser la fréquence des crises*
 Y a-t-il d'autres membres de votre famille ayant fait une OVR ? *si oui, quel degré de parenté :*
 Avez-vous présenté dans le passé :
 - Phlébite : Oui Non *si oui, précisez*
 - Surdite brusque, vertiges : Oui Non *si oui, précisez*
 - Pour les femmes, fausses couches : Oui Non *(significative si après 3 mois de grossesse)*
 Etes-vous parfois fatigué au réveil : Oui Non *(si oui, remplir l'échelle de somnolence de Epworth, au verso)*
 Ronflez-vous ? Oui Non *(si oui, remplir le questionnaire de Berlin, au verso)*

Autre affection ou antécédent à signaler :

A remplir par médecin : OVCR OBVR OHVR

QUESTIONNAIRE DE BERLIN

Merci de choisir la réponse correcte à chacune de ces questions

CATEGORIE 1 : RONFLEMENT

Ronflez vous?

- Oui Non Ne sais pas

Si vous ronflez, votre ronflement est :

- Fort comme la respiration
 Fort comme la parole
 Plus fort que la parole
 Très fort – peut s'entendre dans une pièce adjacente

3. Avec quelle fréquence ronflez-vous?

- Presque tous les jours 3-4 fois par semaine
 1-2 fois par semaine .1-2 fois par mois
 Jamais ou presque jamais

4. Votre ronflement gêne-t-il les autres?

- Oui Non Ne sais pas

5. Quelqu'un a-t-il noté que vous arrêtez de respirer (pauses respiratoires) pendant votre sommeil?

- Presque tous les jours 3-4 fois par semaine
 1-2 fois par semaine .1-2 fois par mois
 Jamais ou presque jamais

CATEGORIE 2 : SOMNOLENCE

6. Êtes vous fatigué après avoir dormi?

- Presque tous les jours 3-4 fois par semaine
 1-2 fois par semaine .1-2 fois par mois
 Jamais ou presque jamais

7. Durant la journée, vous sentez vous fatigué?

- Presque tous les jours 3-4 fois par semaine
 1-2 fois par semaine .1-2 fois par mois
 Jamais ou presque jamais

8. Vous êtes vous déjà assoupi ou endormi en conduisant?

- Oui Non

9. Avec quelle fréquence?

- Presque tous les jours 3-4 fois par semaine
 1-2 fois par semaine .1-2 fois par mois
 Jamais ou presque jamais

CATEGORIE 3 : FACTEURS DE RISQUE

10. Avez-vous de l'hypertension Artérielle?

- Oui Non Ne sais pas

11. Votre poids a-t-il changé?

- Il a augmenté Il a diminué Il n'a pas changé

ECHELLE DE SOMNOLENCE D'EPWORTH

Vous arrive-t-il de somnoler ou de vous endormir dans les situations suivantes ?

	Jamais	Rarement	Assez souvent	Très souvent
• Assis en train de lire	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• En train de regarder la télévision	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Assis, inactif dans un endroit public (théâtre, cinéma, réunion)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Passager dans une voiture roulant sans arrêt pendant une heure	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Allongé l'après-midi pour vous reposer quand les circonstances le permettent	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Assis en train de parler à quelqu'un	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Assis, au calme, après un repas sans alcool	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Au volant d'une voiture :				
o en train de rouler	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
o à l'arrêt pendant quelques minutes	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
o dans un encombrement	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

(un score supérieur à 10 est significatif)

EPIDÉMOLOGIE : INCIDENCE ET PRÉVALENCE

Jean-François GIRMENS

Les occlusions veineuses rétinienne sont une des causes les plus fréquentes de pathologies vasculaires rétinienne chez l'adulte (derrière la rétinopathie diabétique), et une cause fréquente de baisse d'acuité visuelle. Pourtant décrites dès 1855, et objets de plus de 3000 publications, nous ne disposons pourtant que de peu de renseignements sur leur épidémiologie [1].

Les occlusions veineuses rétinienne se divisent en 3 types : les occlusions de la veine centrale de la rétine (OVCR), les héli-occlusions veineuses ou occlusions veineuses héli-centrales (OVHC) et les occlusions de branche veineuse rétinienne (OBV, voir chapitre III).

Les données épidémiologiques concernant les occlusions veineuses rétinienne sont différentes selon que l'on s'intéresse à la population générale ou à des patients examinés dans le cadre d'un centre hospitalier. En effet, certains cas cliniques ont une traduction modérée et peuvent passer inaperçus. Les OVR sont en fait plus fréquentes dans la population générale qu'au cours d'une consultation d'ophtalmologie, qui plus est dans des centres spécialisés.

De plus, la répartition des formes diffère également. Les OBV, plus souvent asymptomatiques, sont plus fréquentes que les OVCR, mais les effectifs des consultations des centres spécialisés regroupent principalement des patients symptomatiques ayant une OVCR (et parfois les plus graves d'entre elles).

II-1-1. PREVALENCE

Six études épidémiologiques [2-7], résumées dans le tableau 1, se sont intéressées à la prévalence des occlusions veineuses rétinienne, retrouvant des taux variant de 0,3% [5] à 1,6% [4].

Cette grande variabilité de prévalence entre les études publiées peut s'expliquer par le petit nombre d'occlusions dans chaque étude, par des différences méthodologiques (notamment le moyen diagnostique utilisé : fond d'œil, rétinophotographie...), ainsi que de possibles différences ethniques dans la distribution des facteurs de risques : 3 études s'intéressaient à la population caucasienne [2, 4, 5], et c'est seulement récemment qu'ont émergé des données concernant d'autres groupes ethniques

comme les asiatiques [3, 7] ou hispaniques [6] bien qu'il ne semble pas exister de différence.

Par ailleurs, il est intéressant de noter que la définition des OVR peut varier d'une étude à l'autre, et que tous les stades évolutifs étaient le plus souvent inclus (de la forme « aiguë » avec hémorragies et dilatations veineuses, aux formes séquellaires avec présence de circulation collatérale). Parmi eux, un certain nombre (non défini) ne présentait donc probablement pas de symptômes.

Enfin, certaines études ne différencient pas les différents types d'OVR, notamment occlusion de veine centrale (OVCR) et occlusion de branche (OBV), pourtant importants à distinguer puisque ne partageant pas exactement les mêmes facteurs de risque, pronostic ni traitement [8].

Une méta-analyse récente [1] a combiné les données de 15 études de population internationales afin de mieux estimer la prévalence des occlusions veineuses rétinienne.

Les auteurs ont ainsi sélectionné les études de population comportant des rétinophotographies permettant de diagnostiquer une occlusion veineuse rétinienne, et dont les investigateurs ont accepté de fournir les données nécessaires (même en l'absence de publication antérieure). Il s'agissait principalement d'études américaines (Atherosclerosis Risk in Communities Study, Beaver Dam Eye Study, Cardiovascular Health Study (CHS), Los Angeles Latino Eye Study, Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA), Arizona Project on Vision, Evaluation, Research), mais aussi européennes (EUREYE, Rotterdam Eye Study), asiatiques (Beijing Eye Study, Funagata Study, Handan Eye Study, Hisayama Study, Shihpai Eye Study, Singapore Malay Eye Study from Asia) et australienne (Blue Mountains Eye Study).

Les critères retenus pour comptabiliser une OVR étaient précis. Ainsi, une OVCR était définie par l'association d'un œdème rétinien, d'un œdème papillaire, d'hémorragies rétinienne disséminées, et de dilatation veineuse. L'OVCR était qualifiée d'ancienne si étaient constatés un engorgement veineux ou la présence d'anastomoses papillaires. Une OBV était définie par la présence des mêmes signes

dans un secteur rétinien correspondant au territoire de drainage de la veine occlusée.

Ainsi, à partir de la population des 15 études retenues [68 751 sujets], la prévalence, standardisée pour l'âge et le sexe, est de **3,77 pour 1000** (Intervalle de Confiance : 3,08–4,46) pour les OBV et **0,65 pour 1000** (IC : 0,49–0,80) pour les OVCR. Les taux de prévalence étaient très différents selon les études, variant pour les OVCR de 0,04 (CHS) à 1,59 pour 1000 (Blue Mountains Eye Study), et de 0,26 (CHS) à 9,32 (Hisayama) pour les OBV.

En limitant l'analyse aux études qui prenaient en compte plus de deux champs aux deux yeux, soit 49 869 participants, le taux de prévalence est augmenté : 4,42 (IC : 3,65–5,19) pour les OBV, 0,80 (IC : 0,61–0,99) pour les OVCR, et 5,20 (IC, 4,40–5,99) pour toute OVR (pour 1000 adultes).

En utilisant ces taux de prévalence, et en les rapportant à la population mondiale, les auteurs concluent que 16,4 millions (IC : 13,9–18,9) d'adultes sont atteints d'OVR, dont 2,5 millions (IC : 1,9–3,1) souffrent d'une OVCR, et 13,9 millions (IC : 11,5–16,4) sont atteints d'OBV.

De la même manière, en extrapolant ces chiffres à la population française au 1er janvier 2011 [9], on peut estimer que les OVR concernent près de **285.000 français**, dont 233.790 atteints d'OBV et 51.098 atteints d'OVCR (Tableau 2).

Tandis que la prévalence des OVR augmente avec l'âge, la méta-analyse ne retrouve pas de différence de prévalence entre les sexes, contrairement à ce que rapportaient certaines autres études.

II-1-2. INCIDENCE

L'étude Beaver Dam nous renseigne sur l'incidence des OVR, avec des chiffres à 5 et 15 ans quasi comparables [4, 10]. Ainsi, suivant une population initialement âgée de 43 à 84 ans, l'incidence d'OBV à 5 ans est de 0,6% (1,8% à 15 ans), celle des OVCR de 0,2% (0,5% à 15 ans).

Des chiffres comparables sont rapportés par l'étude australienne Blue Mountains, chez des patients initialement atteints de plus de 49 ans, avec à 10 ans une incidence de 1,2% pour les OBV et 0,4% pour les OVCR [11].

En tentant d'extrapoler ces données à la structure de la population française, on peut considérer que *l'incidence des OBV est de l'ordre de 30 000 nouveaux cas annuels, contre 10 000 nouveaux cas annuels d'OVCR.*

L'incidence des OVR augmente avec l'âge, avec un maximum dans la tranche d'âge 65-74 ans, ce qui correspond aux moyennes d'âges observées dans d'autres études (Tableau 3) [12-15]. Par contre, il ne semble là encore pas exister de différence d'incidence selon le sexe.

Conclusion

La prévalence des OVR est estimée à **5,20 pour 1000** (OBV : 4,42 pour mille ; OVCR : 0,80 pour mille), soit environ 285 000 cas en France (234 000 OBV et 51 000 OVCR).

L'incidence des OVR en France est de l'ordre de **40 000 nouveaux cas annuels**, dont ¼ d'OVCR et ¾ d'OBV.

Incidence et prévalence augmentent avec l'âge, mais ne semblent pas différentes selon le sexe.

Etude, année (Référence)	Pays (ethnie)	N sujets (% Hommes)	Age moyen	Prévalence OBVR	Prévalence OVCR	Prévalence toute OVR
Blue Mountains Eye Study, 1996 (4)	Australie (caucasiens)	3651 (43,3%)	66,2 (45-97)	1,1%	0,5% (dont Hémi 0,1%, OVCR 0,4%)	1,6%
Beaver Dam Eye Study, 2000 (2)	Etats-Unis (caucasiens)	4896 (43,8%)	62,1 (43-86)	0,6%	0,1%	0,7%
Cardiovascular Health Study et ARIC, 2005 (5)	Etats-Unis (caucasiens et mélanodermes)	4249 (37,3%)	78,7 (69-101)			0,3%
Beijing Eye Study, 2007 (3)	Chine	4439 (43,6%)	56,2 (40-101)			0,7%
MultiEthnic Study of Atherosclerosis, 2008 (6)	Etats-Unis (toutes ethnies)	6176 (47,7%)	63,5 (46-87)	0,9%	0,2%	1,1%
Singapore Malay Eye Study, 2008 (7)	Singapour	3280 (48,1%)	58,5 (40-80)	0,5%	0,2%	0,7%

Tableau 1 : Prévalence des OVR dans 6 études épidémiologiques

	Prévalence OBVR (%) ^a	Prévalence OVCR (%) ^a	Population France métropolitaine ^b	Nombre de cas d'OBVR	Nombre de cas d'OVCR
Femmes					
30-39	2,96	0,00	4 091 616	12 111	0
40-49	1,22	0,24	4 414 324	5 385	1059
50-59	7,26	0,69	4 244 318	30 814	2929
60-69	7,74	2,06	3 454 548	26 738	7116
70-79	11,86	2,64	2 594 881	30 775	6850
80 et +	12,84	5,34	2 294 000	29 455	12250
Hommes					
30-39	0,00	0,00	4 044 779	0	0
40-49	1,57	0,31	4 305 863	6 760	1335
50-59	4,58	0,71	4 019 347	18 409	2854
60-69	11,11	1,20	3 210 884	35 673	3853
70-79	12,76	3,14	2 011 726	25 670	6317
80 et +	10,32	5,62	1 162 757	12 000	6535
			TOTAL	233 790	51 098

Tableau 2 : Estimation du nombre de cas d'occlusions veineuses rétinienne en France métropolitaine.

a. selon la méta-analyse de Rogers et al, 2010 (1)

b. Source : INSEE (Population par sexe et âge au 1^{er} janvier 2011) (9)

Références	Occlusion de la veine centrale de la rétine	Occlusions de branche veineuse rétinienne	Occlusions hémisphériques
OVCR study (11) (n = 725)	65		
Hayreh et al. (12) (n = 1 090)	61,8	64,6	65,4
Beaumont et Kang (13) (n = 874)	58,6	64,4	69,0
Weger et al. (14) (n = 294)		67	
Paques 2005 (n = 388)	57	63,5	60,6

Tableau 3 : Âge moyen de survenue (en années) des occlusions veineuses rétinienne selon leur type
D'après Paques M, Occlusions veineuses rétinienne, EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Ophtalmologie, 21-240-E-15, 2007.

RÉFÉRENCES

1. **Rogers S, McIntosh RL, Cheung N, Lim L, Wang JJ, Mitchell P et al.** The prevalence of retinal vein occlusion: pooled data from population studies from the United States, Europe, Asia, and Australia. *Ophthalmology* 2010;117:313-9 e1.
2. **Klein R, Klein BE, Moss SE, Meuer SM.** The epidemiology of retinal vein occlusion: the Beaver Dam Eye Study. *Trans Am Ophthalmol Soc* 2000;98:133-41; discussion 41-3.
3. **Liu W, Xu L, Jonas JB.** Vein occlusion in Chinese subjects. *Ophthalmology* 2007;114:1795-96.
4. **Mitchell P, Smith W, Chang A.** Prevalence and associations of retinal vein occlusion in Australia. The Blue Mountains Eye Study. *Arch Ophthalmol* 1996;114:1243-7.
5. **Wong TY, Larsen EK, Klein R, Mitchell P, Couper DJ, Klein BE et al.** Cardiovascular risk factors for retinal vein occlusion and arteriolar emboli: the Atherosclerosis Risk in Communities & Cardiovascular Health studies. *Ophthalmology* 2005;112:540-7.
6. **Cheung N, Klein R, Wang JJ, Cotch MF, Islam AFM, Klein BEK et al.** Traditional and Novel Cardiovascular Risk Factors for Retinal Vein Occlusion: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Investigative ophthalmology & visual science* 2008;49:4297-302.
7. **Lim LL, Cheung N, Wang JJ, Islam FMA, Mitchell P, Saw SM et al.** Prevalence and risk factors of retinal vein occlusion in an Asian population. *The British Journal of Ophthalmology* 2008;92:1316-19.
8. **Hayreh SS.** Prevalent misconceptions about acute retinal vascular occlusive disorders. *Prog Retin Eye Res* 2005;24:493-519.
9. **Insee.** Population - Pyramide des âges au 1er janvier 2011 (en ligne). http://www.insee.fr/fr/themes/tableau.asp?reg_id=0&ref_id=ccc
10. **Klein R, Moss SE, Meuer SM, Klein BE.** The 15-year cumulative incidence of retinal vein occlusion: the Beaver Dam Eye Study. *Arch Ophthalmol* 2008;126:513-8.
11. **Cugati S, Wang JJ, Rochtchina E, Mitchell P.** Ten-year incidence of retinal vein occlusion in an older population: the Blue Mountains Eye Study. *Archives of Ophthalmology* 2006;124:726-32.
12. **Natural history and clinical management of central retinal vein occlusion The Central Vein Occlusion Study Group.** *Arch Ophthalmol* 1997;115:486-91.
13. **Beaumont PE, Kang HK.** Clinical characteristics of retinal venous occlusions occurring at different sites. *Br J Ophthalmol* 2002;86:572-80.
14. **Hayreh SS, Zimmerman B, McCarthy MJ, Podhajsky P.** Systemic diseases associated with various types of retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol* 2001;131:61-77.
15. **Weger M, Renner W, Steinbrugger I, Cichocki L, Temmel W, Stanger O et al.** Role of thrombophilic gene polymorphisms in branch retinal vein occlusion. *Ophthalmology* 2005;112:1910-15.

GLAUCOME ET HYPERTONIE

Yves LACHKAR, Monika VOIGT, Julien TILLEUL

Les relations entre glaucome, hypertension oculaire et occlusions veineuses rétinienne seront abordées dans ce chapitre, à l'exclusion du glaucome néovasculaire, entité particulière et complication redoutable de la néovascularisation, ainsi que des glaucomes secondaires à la corticothérapie.

II-2-1. PREVALENCE DU GLAUCOME ET DE L'HYPERTONIE DANS LES OVR

Glaucome et OVR

L'association entre le glaucome et les occlusions veineuses rétinienne (OVR) a été observée dès le début du XX^{ème} siècle par Verhoeff [10]. Depuis, de nombreux investigateurs ont rapporté l'association des OVCR avec le glaucome chronique à angle ouvert (GCAO) ou l'hypertonie oculaire (HTO) [1, 2, 4, 7-9, 11-18] ainsi qu'avec le syndrome de pseudo-exfoliation capsulaire [19-21].

Ces études suggèrent qu'un glaucome ou une HTO préexistants prédisposent à l'apparition d'une

OVR (Tableau 1). La prévalence du GCAO dans les OVCR varie de 6% à 69% dans la littérature. Cependant, la plupart des études qui ont étudié cette association étaient rétrospectives [2, 11, 12]. Les études comparant les OVCR à un groupe contrôlé ont démontré qu'un antécédent de GCAO ou d'HTO était plus fréquent dans les OVCR [1, 3, 4, 9].

Glaucome et Hypertonie

Hayreh et coll. séparent dans leur analyse le glaucome et l'hypertonie [2]. Dans une étude portant sur 674 OVCR ou occlusions veineuses hémicentrales (OVHC), la prévalence du glaucome était de 10% et celle de l'HTO était de 16%, avec une répartition identique dans les formes centrales et hémicentrales, prévalence beaucoup plus élevée que dans la population générale [2].

Cette même étude souligne que les yeux atteints d'OVCR ou d'OVHC avaient une **diminution du tonus oculaire** par rapport à l'œil adelphe dans 48%

AUTEURS	NOMBRE DE PATIENTS	TYPE D'ETUDE	TOUTES OVR*	OVCR*	OBV*	OVHC*
Rath (1)	87 OVR / 85 T	Rétrospective (USA)	32% 2,89 [1,38-6,05]	29%	35%	50%
Hayreh (2)	674 OVR 548 OVCR – 126 OVHR	Prospective, non contrôlée, USA	9,9% GCAO 16,2% HTO	8,8%(GCAO) 15,7%(HTO)		15,1%(GCAO) 18,2%(HTO)
Mitchell (3) Blue Mountains Study	59OVR / 3595 T	Transversale (Australie)	16,9% 4,3 [2,1-9,1]	40,0%	7,3%	33,3%
The Eye Disease Case-Control Study (4)	258 OVCR / 1142 T	Rétrospective (USA)		21,3% 5,4 [3,5-8,5]		
The Eye Disease Case-Control Study (5)	270 OBV / 1142 T	Rétrospective (USA)			11,9% 2,5 [1,5-4,2]	
Klein (6) Beaver Dam Study	83 OVR / 2036 T	Prospective (USA)	3,17 [1,5-6,7]	10,7 [3,7-30,7]	2,6 [1,1-6,1]	
Koizumi (7)	144 OVCR / 144 T	Rétrospective (USA)		30,6% 4,75 [2,3-9,7]		
Sperduto (8)	607 OVR / 1142 T	Rétrospective (USA)		5,8 [3,7-9,1]	2,5 [1,5-4,2]	4,6 [2,3-9,5]
Tilleul (9)	61 OVR / 118 T	Prospective (France)	30,0% 2,1 [1,0-4,5]	33,3%	22,2%	

Tableau 1 : Prévalence du Glaucome dans les OVR

* : pourcentage (versus témoins) et odds ratio (en italique) ; OVR : occlusion veineuse rétinienne ; OVCR : occlusion de la veine centrale de la rétine ; OBV : occlusion de branche veineuse ; OVHC : occlusion veineuse hémicentrale ; T : témoins ; GCAO : glaucome chronique à angle ouvert ; HTO : hypertension oculaire. En rouge sont indiquées les valeurs statistiquement significatives

des cas, et que cette diminution était plus fréquente dans les yeux glaucomateux non traités par collyres hypotonisants qu'en l'absence de glaucome.

Prévalence différente selon le type d'OVR

Le groupe de « Eye Disease Case-Control Study » a montré que la présence de GCAO était associée aux 3 types d'OVR : centrale, hémicentrale et branche [4, 5], ce qui était confirmé par l'étude de Sperduto [8]. Cependant, si l'association entre OVCR et glaucome est confirmée unanimement par toutes les études, celle entre glaucome et OBV est moins nette et controversée [14].

La « Beaver Dam Eye Study » a rapporté une incidence de l'occlusion veineuse de 0,2% en 5 ans pour les OVCR et de 0,6% pour les OBV. L'analyse détaillée des facteurs de risque, qui n'a été rapportée que pour les OBV, n'a pas retrouvé d'association significative entre la survenue d'une OBV et la présence d'une hypertension oculaire ou d'un glaucome [14]. Cependant, avec un suivi de 10 ans, cette même étude conclut que les participants chez qui une OVR est survenue avait plus souvent initialement un glaucome connu ou probable [18].

Ainsi, le rôle de l'hypertension comme facteur de risque des OVR semble dépendre du type de l'occlusion, ce qui suggère qu'il est important de séparer ces types d'occlusion dans les analyses cliniques et épidémiologiques [16].

Dans les OVCR, l'association entre GCAO et OVCR est reconnue depuis de nombreuses années. Le glaucome primitif à angle ouvert est un facteur prédisposant qui précède l'occlusion veineuse, et qui est retrouvé avec une prévalence de 7 à 65%. La plupart des études retrouvent une prévalence entre 10 et 40% (Tableau 1), avec un odds ratio en moyenne de 3, ce qui signifie que l'on retrouve 3 fois plus de glaucome chez les patients ayant une OVCR que dans la population générale, et aussi, par le caractère inversible des odds ratios, qu'un patient ayant un GCAO aura 3 fois plus de risque de faire une OVCR qu'un patient non glaucomateux. Moore avançait que l'excavation profonde de la papille était une association commune avec les OVCR, car il l'avait retrouvé dans 67% des 18 yeux étudiés [22]. Hayreh a démontré qu'une excavation glaucomateuse de la papille était présente lors de la visite initiale chez 65,5% des patients glaucomateux ayant une OVR [2]. Aucune différence dans

l'excavation papillaire n'était retrouvée entre les différents types d'OVR (OVCR versus OVHC, forme ischémique versus forme non ischémique).

Prévalence de l'occlusion veineuse chez les patients glaucomateux

Le groupe d'étude sur le traitement de l'hypertension oculaire a suivi 1636 patients ayant une HTO pendant en moyenne 9 ans, divisés en patients traités et non traités [17]. Pendant cette période sont surveillés : 14 OVCR, 7 OVHC et 5 OBV, ce qui soulignait au passage le lien plus fort entre HTO et OVCR. L'étude statistique montrait que le risque d'avoir une OVR à 10 ans chez les patients ayant une HTO était de 2,1% dans le groupe observé et de 1,4% dans le groupe traité ; cette différence entre patients traités et non traités n'était pas significative. Dans cette étude, la survenue d'une OVR était liée de manière statistiquement significative à l'âge des patients et au degré d'excavation papillaire, notamment le rapport cup/disc horizontal ($p=0,0004$).

D'autres études prospectives ont retrouvé ce lien. Dobree, par exemple, a trouvé que 4 à 5% des patients ayant un glaucome à angle ouvert ou fermé développaient une OVR après un suivi de 1 à 8 ans [23]. La survenue d'une OVCR était 2 fois plus fréquente dans les yeux ayant une excavation papillaire de grade 3 et 4 que dans les yeux sans excavation. Il suggérerait que l'excavation pouvait provoquer une occlusion veineuse par 2 mécanismes : d'une part par le déplacement mécanique des gros troncs vasculaires devant la papille, d'autre part par l'augmentation de la pression veineuse résultant de l'augmentation de l'excavation.

II-2-2. RELATIONS ENTRE GLAUCOME ET OCCLUSION VEINEUSE

II-2-2.1. GLAUCOME ET FACTEURS DE RISQUE VASCULAIRES

Le glaucome est une neuropathie optique où la pression intraoculaire reste le facteur de risque le plus important, mais où les facteurs vasculaires prennent une part importante dans la physiopathologie ou comme facteurs d'aggravation. Tous ces facteurs figurent également parmi les facteurs prédisposant à la survenue d'une occlusion veineuse, soulignant ainsi l'intrication entre ces deux pathologies.

De nombreuses études ont retrouvé une diminution du flux sanguin oculaire chez les patients atteints de

glaucome [24, 25]. Cette réduction du flux sanguin oculaire implique la tête du nerf optique, la choroïde, la circulation rétinienne ainsi que la circulation rétrobulbaire. Ces altérations vasculaires sont plus fréquentes chez les patients atteints de glaucome à pression normale.

Artériosclérose

L'association entre l'artériosclérose systémique et/ou rétinienne et le glaucome a été observée, mais demeure très controversée [25, 26].

Le rôle des facteurs de risque de l'artériosclérose dans la survenue ou l'aggravation du glaucome reste également débattu. Si certains auteurs ont trouvé une incidence élevée d'*hypercholestérolémie* chez un groupe de patients glaucomateux [27, 28], d'autres études n'ont pas trouvé d'association entre les deux pathologies : ainsi pour Stewart et al, il n'existe aucune corrélation entre l'HTO et le taux d'HDL, de cholestérol total ou le rapport cholestérol/HDL [29]. De même Chisholm et col. n'ont pas trouvé d'association entre la dyslipoprotéïnémie et le glaucome [30].

Le *tabagisme*, qui est un facteur de risque indépendant d'artériosclérose, n'a pas été identifié comme facteur de risque de glaucome dans l'étude Beaver Dam Eye Study [31].

Le *diabète*, un autre facteur de risque important d'artériosclérose, serait associé au GPAO pour certains auteurs [31-35] et dans de grandes études épidémiologiques comme la Rotterdam Study et l'étude Wisconsin Study of Diabetic Retinopathy. Au contraire, d'autres études n'ont pas trouvé de relation significative entre les deux pathologies [17, 36-38], tout comme la Framingham Study, la Baltimore Eye Survey et l'Ocular Hypertension Treatment Study.

Il est difficile de tirer une conclusion de ces différents résultats surtout que la définition du glaucome diffère d'une étude à l'autre. Cependant des *modifications vasculaires* ont été observées chez les patients atteints de glaucome : constriction localisée des artères rétiniennes péri-papillaires, augmentation de la prévalence des hémorragies [39] qui constitue un facteur de risque majeur d'aggravation de la neuropathie glaucomateuse.

Troubles de la tension artérielle

Les données de la littérature semblent indiquer qu'il existe une association entre l'*hypertension artérielle*

et le GPAO [37]. Leighton et Philips ont trouvé que l'incidence d'hypertension artérielle était plus élevée chez les patients glaucomateux avec HTO, alors qu'elle semblait identique chez les patients non glaucomateux ou ayant un glaucome à pression normale (GPN) [40].

Par contre, l'*hypotension artérielle* semble accélérer les déficits périmétriques et l'excavation papillaire dans le GPN. En effet, l'incidence de cécité secondaire au glaucome semble plus élevée chez les patients hypotendus que chez les patients normo ou hypertendus [41]. Demailly et col. ont démontré le rôle de l'hypotension orthostatique dans la pathogenèse du GPN [42]. Les accès d'hypotension nocturnes (« dip ») ont particulièrement été incriminés, le mécanisme probable étant la réduction du flux sanguin au niveau de la tête du nerf optique. D'autres études sont nécessaires pour conclure si la normalisation de la tension artérielle peut améliorer le pronostic du glaucome.

Les syndromes vasospastiques

Le vasospasme est défini comme une constriction inappropriée ou une dilatation insuffisante de la micro circulation en réponse à certains stimuli tels que le froid ou le stress émotionnel. Cette mauvaise régulation vasculaire touche en particulier certains organes tels que les extrémités (syndrome de Raynaud).

Le syndrome de Raynaud

Weinstein a pu montrer une corrélation entre le syndrome de Raynaud et le glaucome. Gasser et al ont trouvé une diminution significative de la vélocité du flux sanguin dans les extrémités des patients ayant un GPN.

Le tonus vasculaire au niveau de la circulation ophtalmique est contrôlé par la sécrétion continue d'oxyde nitrique (NO) qui maintient une vasodilatation et une circulation constante du lit vasculaire [43]. En contre partie, l'endothéline-1 est responsable de la vasoconstriction. Un déséquilibre de sécrétion entre ces deux substances qui sont produites par les cellules endothéliales peut entraîner une vasoconstriction inappropriée [44]. Des taux anormalement élevés d'endothéline-1 ont été retrouvés chez les patients glaucomateux, et pourraient expliquer l'aggravation du champ visuel malgré une tension oculaire bien contrôlée [45].

L'effet du traitement anti-vasospastique sur le glaucome est un grand sujet de recherche. Un traitement

par inhibiteurs des canaux calciques et du magnésium pourrait réduire le vasospasme, mais son effet à long terme sur l'évolution et le pronostic du glaucome reste à démontrer [46, 47]. De plus, si des inhibiteurs calciques sont prescrits sans hypertension artérielle, ils pourraient induire une hypotension délétère pour la perfusion des nerfs optiques. Des études récentes ont aussi montré l'effet bénéfique de l'extrait de ginkgo biloba sur la perfusion oculaire et la survie des cellules ganglionnaires, mais ces résultats restent expérimentaux [48].

La migraine

La migraine fait partie des syndromes vasospastiques vu que sa pathogénie relève d'un vasospasme des vaisseaux cérébraux. Phelps et Corbett ont retrouvé une prévalence plus élevée de symptômes migraineux dans un groupe de GPN, comparé à un groupe contrôle [49]. Ces résultats concordent avec ceux de la Blue Mountains Eye Study [34]. Enfin la Collaborative Normal-Tension Glaucoma Study Group a défini la migraine comme un facteur de risque indépendant d'aggravation dans le GPN [50] ; le risque de progression du glaucome était ainsi 2,58 fois plus important en cas de vasospasme.

Les troubles du rythme cardiaque

Plusieurs troubles électro-cardiographiques ont été retrouvés en association au glaucome. Presque toutes les anomalies de l'ECG sont citées (Onde T négative, Q/QS pattern, blocs auriculo-ventriculaires de second ou de troisième degré) [51].

La *fibrillation auriculaire* a particulièrement été incriminée, puisque son incidence est deux fois plus élevée chez les patients glaucomeux. De même, la prévalence des signes ischémiques silencieux du myocarde est deux fois plus élevée dans le groupe de GPN que dans le groupe d'hypertonie oculaire [52].

Les troubles de viscosité sanguine

Il semblerait que la viscosité sanguine soit plus élevée chez les patients glaucomeux [53]. Par contre, l'altération de l'agrégation plaquettaire ne semble pas associée au GPAO [54]. Hamard et col., en utilisant un vélocimètre laser Doppler, ont montré une diminution du flux sanguin et une *augmentation de l'agrégabilité érythrocytaire* dans les GPN [55].

L'apnée du sommeil

Quoique le syndrome d'apnée du sommeil ne soit pas un facteur directement vasculaire, il mérite

d'être cité comme étant un facteur d'aggravation dans le glaucome. Contrairement aux syndromes vasospastiques décrits ci-dessus qui surviennent surtout chez des femmes ayant un indice de masse corporelle plutôt faible, l'apnée du sommeil est plus fréquente chez les hommes à indice de masse corporelle élevé, et se manifeste par des céphalées matinales, une somnolence pendant la journée, et une histoire de ronflements nocturnes et de gêne respiratoire (voir chapitre II-3-2) [56].

Plusieurs auteurs ont montré, grâce à des enregistrements polysomnographiques chez des patients glaucomeux, que le syndrome d'apnée du sommeil peut aggraver, voire contribuer à être un facteur causal de glaucome chez certains patients. Le mécanisme physiopathologique serait une perturbation de la perfusion du nerf optique secondaire aux apnées répétitives, ou encore une hypertension artérielle et une artériosclérose consécutives à l'apnée du sommeil. De plus, comme les patients glaucomeux, les patients souffrant d'apnée du sommeil ont un taux d'endothéline -1 plus élevé dans le sang [57].

Relation entre pachymétrie et facteurs de risque vasculaires

Traditionnellement, deux théories sont proposées dans la *physiopathologie du glaucome* : (1) Une *théorie pressionnelle* supposant que la neuropathie est la conséquence directe d'une PIO élevée entraînant des dommages axonaux et de la lame criblée (2) Une *théorie vasculaire* suggérant que le glaucome est la conséquence d'une insuffisance vasculaire de la tête du nerf optique. C'est cette théorie qui est incriminée dans la physiopathologie du glaucome à pression normale. La mauvaise estimation de la pression intraoculaire liée à la pachymétrie est venue ajouter un facteur de confusion dans l'analyse des données.

Ainsi, dans les GPN, il y aurait des GPN à cornée fine où les facteurs pressionnels seraient prépondérants et des GPN à cornée normale ou épaisse, où les facteurs vasculaires seraient déterminants.

Doyle et col. ont comparé, dans une étude rétrospective, les chiffres de pachymétrie entre les patients ayant un GPN avec facteurs de risque vasculaire et les GPN sans facteurs de risque [58]. Parmi les 54 GPN, 13 avaient des facteurs de risque cardiovasculaire (groupe A), et 41 n'en avaient aucun (groupe B). Les facteurs de risque majeurs retrouvés étaient l'hypotension artérielle nocturne,

le syndrome de Raynaud et la migraine. La pachymétrie moyenne des patients ayant des facteurs de risques vasculaire était de 512 μm , significativement inférieure à celle des patients sans facteurs de risque qui était de 533 μm . Les données retrouvées étaient ainsi opposées à l'hypothèse de départ ; les patients présentant une cornée fine avaient plus de facteurs vasculaires que les patients ayant une cornée d'épaisseur normale ou élevée. D'autres facteurs pourraient être en cause et notamment le fait qu'une cornée fine pourrait être associée à une *fragilité de la lame criblée*.

II-2.2.2. ROLE DE L'HYPERTONIE OCULAIRE SUR LES TEMPS CIRCULATOIRES DANS LES VAISSEAUX RETINIENS

Depuis la première description de Verhoeff, beaucoup d'études ont rapporté l'association entre OVR et glaucome chronique ou hypertonie oculaire, et ont recherché quelle *relation de cause à effet* pouvait exister entre ces deux entités. Malheureusement, cette question reste sans réponse précise.

Verhoeff a suggéré que l'élévation de la pression intraoculaire (PIO) comprimait et *collabait la paroi de la veine* centrale de la rétine, provoquant une prolifération de l'intima qu'il avait mise en évidence dans une étude histopathologique et qu'il tenait pour être la cause des OVCR [10, 59]. Duke-Elder and Dobrez considéraient que l'incidence de la thrombose était modérément liée à la valeur de la PIO, qu'il était probable que l'association soit due à une *stase veineuse* secondaire à l'élévation de la PIO, et que la présence d'*anomalies artérielles* puissent aussi être un facteur étiologique. Cole et col. soulignaient le rôle des *affections médicales associées* au glaucome et à l'HTO dans la constitution des OVR [60]. D'autres auteurs considéraient que OVR et glaucome, sans lien étiologique, étaient plutôt deux *manifestations différentes* d'anomalies vasculaires sous-jacentes [61].

C'est en 1970 qu'Hayreh incriminait une insuffisance vasculaire de la tête du nerf optique dans la pathogénie de l'excavation glaucomateuse de la papille [62]. Ce *concept vasogénique* est actuellement largement acceptée et confirmé par de nombreuses études [41, 63-66].

Les relations entre élévation de la pression intraoculaire, débit sanguin rétinien et pression artérielle systémique sont complexes. Dans des conditions normales, le débit sanguin oculaire est principalement déterminé par le niveau de la pression arté-

rielle et de la pression intraoculaire, la viscosité sanguine et l'état des vaisseaux irrigant le globe oculaire. Une diminution de la pression de perfusion oculaire (différence entre la pression artérielle et la PIO), surtout diastolique, est un facteur de risque de glaucome statistiquement significatif, retrouvé dans plusieurs études [41].

Il apparaît que les désordres hémodynamiques dans le glaucome sont davantage une *anomalie de régulation du flux sanguin* qu'une anomalie primitive de la perfusion, comme c'est le cas dans les affections occlusives [41, 67].

Les principaux vaisseaux qui irriguent la tête du nerf optique sont les artères ciliaires postérieures, sauf pour la surface de la couche des fibres optiques, vascularisée par la circulation rétinienne. Le drainage veineux de la papille se fait essentiellement par la veine centrale de la rétine, sauf pour la région pré-laminaire qui se draine dans les veines choroïdiennes péri-papillaires.

A l'état normal, la pression dans la veine centrale de la rétine au niveau de la papille est légèrement plus élevée que la pression intraoculaire ; ainsi, en pratique, la PIO est habituellement un bon *reflet de la pression veineuse oculaire*.

En général, les artéioles terminales régulent le débit sanguin du lit capillaire en modifiant leur calibre. Le rayon du vaisseau est régulé par des interactions complexes entre des mécanismes myogéniques, métaboliques, hormonaux, et dans certains cas, neurogéniques [68] (voir chapitre I-3-3). La *théorie myogénique* prédit que les variations de la perfusion dépendent du site de la manipulation de la pression de perfusion. Ainsi, une variation de la PIO est associée à une variation de la pression de perfusion oculaire, et aussi à une variation du gradient de pression transmural. Cela permet une relaxation du muscle lisse en réponse à une modification de la pression de perfusion, dans le but de garder une tension constante de la paroi vasculaire. Des études chez le lapin ont démontré que la capacité de régulation des vaisseaux choroïdiens en réponse à des changements de pression de perfusion est plus élevée pour des valeurs basses de PIO que pour des valeurs plus hautes [69]. Ainsi, la PIO influence non seulement la pression de perfusion, mais détermine fortement la capacité d'*autorégulation du lit vasculaire*.

En réponse à une élévation de la PIO, l'autorégulation survient pour maintenir un flux sanguin nor-

mal, avec une *augmentation de la pression des artères en amont* de l'œil et une *diminution de la résistance vasculaire* dans la rétine. Cela pourrait être pour ces raisons que, chez des patients avec une circulation sanguine compromise et aussi possiblement des mécanismes d'autorégulation altérés, une élévation mineure de la PIO peut être assez forte pour réduire le flux sanguin oculaire et pour *provoquer un ralentissement circulatoire*.

II-2-2.3. ROLE DE LA FERMETURE DE L'ANGLE

La majorité des études publiées sur le glaucome et l'occlusion veineuse ne prennent en compte que les patients présentant une PIO élevée avec atteinte du champ visuel (glaucome) ou sans (HTO).

Tous les patients présentant un glaucome ou une HTO avec un œil blanc indolore et une pupille réactive n'ont pas forcément un angle ouvert. Il est ainsi crucial de réaliser une *gonioscopie* chez tous les patients glaucomeux et plus particulièrement en cas d'occlusion veineuse pour diagnostiquer un angle étroit susceptible de fermeture, aussi bien sur l'œil présentant l'occlusion veineuse que sur l'œil adelphe. L'étroitesse de l'angle et une poussée de tension sans crise aigüe de fermeture peuvent en effet entrer en ligne de compte dans la *physiopathologie de l'occlusion veineuse*. De plus, ces patients devront subir de nombreuses dilations pupillaires, à risque en cas d'angle étroit. Une iridotomie au laser pourra ainsi être proposée en l'absence de synéchies antérieures périphériques (SAP) étendues lors de la réalisation de la gonioscopie, qui doit être réalisée avec indentation afin de pouvoir différencier apposition iridotrabéculaire et SAP. En effet, en cas de SAP étendues, l'iridotomie risque d'être dangereuse et décompenser la PIO.

La *gonioscopie* est ainsi le premier geste à réaliser avant de dilater la pupille en cas d'occlusion veineuse diagnostiquée à l'examen du fond d'œil non dilaté. La survenue d'une crise aigüe de fermeture de l'angle est certes rare dans ces conditions, mais peut avoir des conséquences très fâcheuses, surtout si elle survient sur l'œil adelphe de l'occlusion.

La réalisation d'une iridotomie en cas d'angle étroit permet d'éviter la survenue ou l'aggravation d'un glaucome chronique par fermeture de l'angle. En effet aucun des collyres hypotonisants les plus souvent prescrits ne permet une réouverture de l'angle ou la prévention de la survenue de synéchies anté-

rieures périphériques. Si celles-ci s'étendent, on est alors contraint à proposer une trabéculotomie sur un œil parfois quasi unique ; (l'œil adelphe de l'occlusion). La sclérectomie est en effet contre indiquée dans ces conditions et l'extraction du cristallin risque de décompenser un œdème maculaire.

Cette intervention voit en plus son risque de glaucome malin majoré compte tenu du contexte de fermeture de l'angle. C'est dire l'importance de la gonioscopie précoce et systématique en cas de glaucome ou d'hypertonie oculaire.

II-2-3. DIAGNOSTIC DU GLAUCOME DANS LES OVR

Le diagnostic de glaucome en cas d'occlusion veineuse est plus difficile car certains paramètres peuvent avoir leur interprétation faussée par l'occlusion veineuse. De plus le contexte peut conduire l'ophtalmologiste à ne se focaliser que sur le diagnostic principal : l'occlusion veineuse.

Le principal piège est de traiter le symptôme « tension oculaire élevée » par un agent hypotonisant, sans rechercher l'étiologie qui peut être multiple : angle étroit, glaucome primitif à angle ouvert, glaucome secondaire. Ainsi, si l'occlusion veineuse est en cours de traitement ou diagnostiquée tardivement il faudra également garder à l'esprit la survenue possible d'un glaucome néovasculaire et les hypertensions oculaires induites par la corticothérapie.

II-2-3.1. PRESSION INTRAOCULAIRE

La mesure de la pression intraoculaire (PIO) est systématique et est soumise aux mêmes règles qu'en cas d'absence d'occlusion veineuse, notamment l'interprétation des chiffres en fonction de l'épaisseur cornéenne centrale. La pachymétrie est donc systématique.

Il est capital de mesurer la PIO dans les deux yeux car, en phase aigüe, il est fréquent d'observer une PIO plus basse dans l'œil ayant l'occlusion veineuse [2].

II-2-3.2. INTERPRETATION DES DEFICITS DU CHAMP VISUEL

Les déficits du champ visuel surviennent en cas d'occlusion veineuse et peuvent simuler un glaucome en cas d'occlusion de branche veineuse. Ainsi, en phase aigüe, le relevé du champ visuel sera faussé et ne pourra servir de référence pour le suivi de la neuropathie optique glaucomeuse.

Si un glaucome est diagnostiqué, il vaudra mieux réaliser le bilan campimétrique de départ à distance de la phase aigüe, ce d'autant plus que des phénomènes de fatigue peuvent aussi fausser le résultat, notamment pour l'œil adelphe.

II-2-3.3. GONIOSCOPIE

Elle est systématique et devra, si l'angle est étroit, être réalisée *avec indentation* pour rechercher des synéchies antérieures périphériques, afin de décider de la conduite à tenir du point de vue thérapeutique. Elle permettra également de rechercher des signes de *pseudo-exfoliation capsulaire* qui peut être un facteur de risque de poussée de tension et de survenue d'une occlusion veineuse [70]. La présence d'une exfoliation a été retrouvée dans 50 à 60% des occlusions veineuses par certaines équipes, en combinant la recherche clinique et histologique.

La gonioscopie permettra également de rechercher des signes débutants de *néovascularisation*, complication redoutable de l'ischémie pouvant conduire au glaucome néovasculaire.

II-2-3.4. ANALYSE DU NERF OPTIQUE

L'analyse biomicroscopique de la tête du nerf optique permettra de retrouver les signes classiques de neuropathie optique glaucomeuse, parfois difficiles à retrouver sur l'œil atteint. C'est dire l'importance de l'examen de l'œil controlatéral. On recherchera l'augmentation du *rapport cup/ disc* en corrélant la taille de l'excavation avec la taille du disque, une *encoche de l'anneau* neuro-rétinien, une *hémorragie* du disque optique sur l'œil adelphe.

Les hémorragies sont un signe commun à la neuropathie optique glaucomeuse et aux occlusions veineuses. Leur physiopathologie dans le glaucome reste sujette à controverse : infarctissement par ischémie aigüe, micro-occlusion veineuse. La découverte d'une hémorragie papillaire dans le glaucome est un indicateur précieux de l'aggravation de la maladie ; elle est précédée par l'amincissement de la couche des fibres optiques. Elle est concomitante de la progression en indiquant sa localisation. Ces hémorragies sont superficielles, localisées généralement au bord de la papille ou parfois à l'intérieur de l'excavation. Elles se situent plus souvent en temporal supérieur ou inférieur et ont généralement un aspect en flammèche radiaire. On les observe souvent en regard d'une encoche de l'anneau neuro-rétinien. Elles sont fugaces, parfois

récurrentes et bilatérales et peuvent passer inaperçues en l'absence d'un examen minutieux.

II-2-4. TRAITEMENT DU GLAUCOME CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS D'OVR

Le traitement du glaucome ou d'une hypertension oculaire chez les patients présentant une occlusion veineuse doit se faire après un bilan diagnostique et pré-thérapeutique incluant la prise en compte des antécédents familiaux, des antécédents personnels notamment vasculaires (présence d'une sténose carotidienne si le glaucome est asymétrique, de pathologies générales ou cardiaques contre-indiquant les bêtabloquants), de la prise de la tension oculaire en corrélant les chiffres retrouvés à la pachymétrie, de la gonioscopie systématique (à la recherche d'un angle étroit, de synéchies antérieures périphériques, d'une pseudo-exfoliation capsulaire), de l'analyse clinique du nerf optique au besoin complétée par une analyse des fibres en OCT, d'un champ visuel automatisé.

II-2-4.1. COLLYRES HYPOTONISANTS ET FLUX SANGUIN OCULAIRE

Les différentes molécules utilisées dans le traitement du glaucome et de l'hypertonie oculaire sont résumées dans le **Tableau 2**. Leur effet sur le flux sanguin oculaire a fait l'objet d'innombrables publications parfois contradictoires. Il faut en effet considérer pour chaque molécule instillée son effet théorique sur les vaisseaux sanguins, la quantité qui pénètre dans l'œil, la quantité qui arrive au niveau du nerf optique, la concentration nécessaire pour activer les récepteurs et leur présence au niveau du nerf optique, l'effet final tant du point de vue pharmacologique que les conséquences cliniques quantifiables sur la neuropathie optique ou sur le champ visuel.

De très nombreux moyens d'exploration du flux sanguin oculaire ont été utilisés pour analyser les effets d'une molécule sur l'hémodynamique oculaire : laser doppler flowmetry, retinal vessel analyzer, blue field entoptic stimulation, dynamic contour tonometry, pulsatile ocular blood flow, laser speckle method, scanning laser angiography, laser doppler velocimetry, oxymétrie rétinienne, imagerie doppler couleur. Toutes ces machines explorent des paramètres et des vaisseaux différents et les difficultés techniques liées à la réalisation de ces examens (reproductibilité des mesures) rendent l'interprétation des résultats difficiles.

	Bêtabloquants	α_2 -agoniste	Prostaglandines prostaglandines	Inhibiteurs de l'anhydrase carbonique	Pilocarpine
Efficacité sur la PIO	+++ 20 %-25 %	++ à +++ 20 %-25 %	++++ 25 %-30 %	+ à ++ 15 %-20 %	+++ 20 %-25 %
Rythme d'instillation	1 à 2 fois par jour	2 à 3 fois par jour	1 fois par jour	2-3 fois par jour	3-4 fois par jour
Effet vasculaire	Vasodilatateur (moins avec ceux ayant une action sympathicomimétique intrinsèque)	Pas d'effet (effet vasoconstricteur via les récepteurs alpha 1 avec l'apraclonidine)	Pas d'effet (Vasodilatation sur artères isolées)	Possible augmentation du débit vasculaire rétinien et de la tête du nerf optique	Pas d'effet
Tolérance locale	+++ ±	++ ±	++ à +++ ±	+ à +++ ±	++ à +++ ±
Allergie	±	±	±	±	±
Disponibilité sans conservateurs	Oui	Non	Non (sauf pour une forme)	Non (sauf en association)	Oui
Hyperémie conjonctivale	±	+ à ++	+ à ++	-	-
Hypertrichose	-	-	+ à +++	±	±
Coloration de l'iris	±	-	++ à +++	-	-
Contre-indications	Asthme Prudence chez le diabétique (masque les signes d'hypoglycémie)	Uvélite granulomateuse	Uvélite active et Uvélite granulomateuse (contre-indications relatives) (Édème maculaire cystoïde Récidive d'Herpès)	Édème de cornée	Uvélite active et Uvélite granulomateuse
Tolérance générale	Bradycardie/hypotension Bronchoconstriction +++ Hyperlipidémie + Fatigue, somnolence Bouche sèche ±	Apnée chez l'enfant Fatigue, somnolence Bouche sèche + à +++			Bronchoconstriction +

Tableau 2 : Traitement par collyres du glaucome et de l'hypertonie oculaire.

Enfin la baisse pressionnelle elle-même peut améliorer le flux sanguin oculaire de la tête du nerf optique [71]. Ainsi aucune molécule n'a de spécificité reconnue aussi bien pour un effet délétère ou pour une amélioration du flux sanguin oculaire cliniquement quantifiable. Il n'a également pas été démontré qu'une classe thérapeutique médicamenteuse permettait mieux qu'une autre de limiter l'apparition d'une occlusion veineuse chez les patients glaucomeux.

Bêtabloquants

Les collyres bêtabloquants agissent en diminuant la sécrétion active d'humeur aqueuse d'environ 40 %. Il existe deux types de récepteurs adrénergiques, les récepteurs alpha et récepteurs bêta, qui sont eux même subdivisés en deux sous types :

les récepteurs bêta 1, qui entraînent au niveau cardiaque une accélération de la conduction et de la fréquence

les récepteurs bêta 2, présents sur les muscles lisses, et entraînant une dilatation des bronches ainsi qu'une vasodilatation périphérique.

Les bêtabloquants en collyre bloquent essentiellement les *récepteurs bêta 2 adrénergiques* des cellules claires de l'épithélium ciliaire, en inhibant une

enzyme, l'adénylate cyclase membranaire. Cette enzyme permet la transformation d'adénosine triphosphate (ATP) en adénosine monophosphate cyclase (AMPc), qui elle-même active la protéine-kinase qui commande la phosphorylation de différentes protéines et la sécrétion aqueuse.

Les bêtabloquants pourraient avoir également un effet sur les artères ciliaires en induisant une *vasoconstriction* qui pourrait contribuer à une diminution de la production de l'humeur aqueuse.

Outre l'effet bêtabloquant induisant la baisse pressionnelle, il existe d'autres propriétés pharmacologiques qui permettent de différencier les bêtabloquants, comme l'*activité sympathomimétique intrinsèque* (ASI). Certains bêtabloquants peuvent, lorsqu'ils occupent les récepteurs bêta, avoir également une activité sympathomimétique modérée en restant des agents bloquants, s'opposant à l'action des bêta-stimulants endogènes. Ils ont ainsi une activité dite « agoniste partielle ». Ces bêtabloquants sont ainsi par exemple moins bradycardisants. Ils permettent également une moindre vasoconstriction et pourraient ainsi respecter mieux la vascularisation oculaire.

Enfin les bêtabloquants avec ASI altèrent moins le *profil lipidique* que les bêtabloquants sans ASI.

Ainsi, bien que pharmacologiquement plutôt vasoconstricteurs, il n'a pas été montré d'effet délétère des bêta-bloquants sur la neuropathie optique glaucomateuse, et ce aussi bien dans les glaucomes à pression élevée que dans les glaucomes à pression normale.

Inhibiteurs de l'anhydrase carbonique (IAC) en collyre

Ce sont les collyres qui ont l'effet théorique le plus bénéfique sur le flux sanguin oculaire [72]. Ils inhibent en effet l'anhydrase carbonique qui pourrait améliorer la circulation de la tête du nerf optique et de la choroïde. Comme pour les bêtabloquants, il n'a pas été montré d'effet particulier de cette classe thérapeutique sur la survenue d'une occlusion veineuse.

Agonistes adrénergiques sélectifs

La stimulation des récepteurs alpha-1 entraîne au niveau oculaire une vasoconstriction, une rétraction de la paupière supérieure et une mydriase. Ainsi, concernant les agonistes adrénergiques alpha, moindre est la stimulation des récepteurs alpha1 (un agoniste sélectif ne l'est pas à 100% pour un récepteur donné), moindre sera cet effet qui est visible cliniquement notamment par l'effet d'un blanchiment de la conjonctive.

La brimonidine, agoniste adrénergique sélectif alpha-2, a une meilleure affinité pour les récepteurs alpha-2 que l'apraclonidine. Il n'a pas été montré d'effet hémodynamique oculaire délétère avec la brimonidine [73].

Analogues des prostaglandines

Les analogues de la prostaglandine PGF₂α (et apparentés) utilisés dans le traitement du glaucome (latanoprost, travatoprost, bimatoprost, unoprostone, tafuprost) abaissent la pression intraoculaire en ouvrant la voie *invésclérale* d'écoulement de l'humeur aqueuse. Ils modifient le métabolisme du collagène des espaces intercellulaires de l'espace supraciliaire par augmentation de la production de métalloprotéinases. Sur des artères isolées, le latanoprost, l'unoprostone et le travatoprost entraînent une relaxation dose-dépendante. En clinique, les effets des analogues de prostaglandines sur le flux sanguin oculaire, mesuré par différentes techniques, a montré des résultats peu ou non significatifs aussi bien pour le latanoprost que pour le travatoprost ou le bimatoprost.

II-2.4.2. COLLYRES HYPOTONISANTS ET ŒDÈME MACULAIRE CYSTOÏDE

L'apparition d'un œdème maculaire cystoïde (OMC) lors du traitement par analogues de prostaglandines a été décrite chez les patients pseudophakes et aphakes ; elle entraîne une baisse d'acuité visuelle.

Les facteurs de risque de développer un OMC sous latanoprost sont l'absence de plan capsulaire ou la rupture capsulaire postérieure. Plusieurs cas cliniques d'œdème maculaire cystoïde apparus sous traitement par latanoprost ont été décrits dans la littérature. Dans ces cas, la très grande majorité des patients étaient aphakes ou pseudophakes avec une rupture capsulaire postérieure et, dans de nombreux cas, ils présentaient d'autres facteurs de risque d'œdème maculaire cystoïde (antécédent d'OMC avant l'initiation du traitement par latanoprost, antécédent d'uvéite postérieure, traction maculaire, membrane épitréminienne, occlusion de branche veineuse, chirurgie de la cataracte compliquée, implant de chambre antérieure).

L'OMC est un effet indésirable rare même dans les yeux à risque, pseudophakes ou aphakes, traités par latanoprost, avec une incidence de 2,16 à 2,41% [74, 75]. Cette incidence était comparable à l'incidence de l'œdème maculaire cystoïde avec d'autres hypotonisants, d'environ 1,88 % [75].

Le délai d'apparition de l'œdème sous traitement par analogues des prostaglandines était variable, entre une semaine et onze mois de traitement. L'œdème maculaire cystoïde était généralement résolutif à l'arrêt du traitement avec une récupération de l'acuité visuelle.

Chez les sujets phakes, plusieurs études n'ont pas retrouvé de rupture de la barrière hémato-aqueuse lors de l'utilisation de latanoprost, bimatoprost, travatoprost ou unoprostone, contrairement à Arcieri et col. qui ont retrouvé une rupture de la barrière chez les sujets phakes et pseudophakes prenant ces collyres (contenant également du chlorure de benzalkonium) [76]. Furuichi et col. n'ont pas mis en évidence de modification de l'épaisseur rétinienne chez les sujets phakes lors de l'utilisation au long cours de latanoprost [77].

Dans une étude prospective randomisée en double aveugle, Miyake et col. ont montré que le latanoprost prescrit en postopératoire précoce de la chirurgie de cataracte augmentait l'incidence de l'OMC angiographique et que l'administration

simultanée d'un anti-inflammatoire non stéroïdien (diclofénaïc) prévenait cet effet secondaire du latanoprost sans diminution de son efficacité pressinnelle. Dans cette étude, un *effet probable du conservateur* (le chlorure de benzalkonium) sur la barrière hémato-aqueuse était suggérée et l'apparition d'un œdème maculaire cystoïde était rapportée après chirurgie de la cataracte et utilisation de timolol, conservé ou non [78].

Les mécanismes par lesquels les analogues des prostaglandines induisent une rupture de la barrière hémato-aqueuse et un œdème maculaire cystoïde restent encore incertains. La $PGF_{2\alpha}$ stimulerait la libération de PGE_2 , qui à son tour stimulerait la libération d'acide arachidonique par l'activation de la phospholipase II. L'acide arachidonique favoriserait l'augmentation des médiateurs pro-inflammatoires et, au final, les modifications de la barrière hémato-aqueuse et hématorétinienne.

Les études de liaison au récepteur FP des prostaglandines ont montré une très forte affinité du latanoprost, bimatoprost et travatoprost, alors que l'affinité de l'unoprostone au récepteur FP est cent fois plus faible. L'implication du récepteur FP dans la physiopathologie de l'œdème maculaire cystoïde sous analogue des prostaglandines n'est pas démontrée mais cette affinité différente pour le récepteur FP pourrait rendre compte de l'incidence différente de l'œdème maculaire cystoïde entre les analogues de prostaglandine.

Étant donné la faible fréquence de l'œdème maculaire cystoïde dans les yeux à risque, l'utilisation des analogues des prostaglandines n'est pas formellement contre-indiquée. Cependant, à la phase aiguë d'une OVR, il semble préférable d'éviter d'utiliser un analogue de prostaglandines, notamment si le sujet est aphake ou pseudophake.

En conclusion, il n'a pas été montré qu'une classe thérapeutique médicamenteuse était meilleure qu'une autre pour limiter l'apparition d'une occlusion veineuse chez les patients glaucomeux.

En cas de glaucome avec présence de facteurs vasculaires et /ou d'occlusion veineuse, il est en principe plus logique d'éviter les collyres potentiellement vasoconstricteurs (certains bêtabloquants et alpha-1 agonistes), et d'éviter les collyres à risque d'œdème maculaire (analogues des prostaglandines) si le sujet est aphake ou pseudophake avec capsule ouverte.

II-2-4.3. LASERS ET CHIRURGIE

L'indication des traitements lasers et chirurgicaux chez les patients glaucomeux ayant des antécédents d'occlusion veineuse est similaire aux patients glaucomeux sans occlusion veineuse. Il faudra cependant prendre en compte les traitements éventuellement associés, notamment la prise d'anticoagulants ou d'antiagrégants plaquettaires et leur risque hémorragique, ainsi que le risque d'œdème maculaire en cas de chirurgie combinée de la cataracte et du glaucome.

REFERENCES

1. Rath EZ, Frank RN, Shin DH, Kim C. Risk factors for retinal vein occlusions. A case-control study. *Ophthalmology* 1992;99:509-14.
2. Hayreh SS, Zimmerman MB, Beri M, Podhajsky P. Intraocular pressure abnormalities associated with central and hemicentral retinal vein occlusion. *Ophthalmology* 2004;111:133-41.
3. Mitchell P, Smith W, Chang A. Prevalence and associations of retinal vein occlusion in Australia. The Blue Mountains Eye Study. *Arch Ophthalmol* 1996;114:1243-7.
4. Risk factors for central retinal vein occlusion. The Eye Disease Case-Control Study Group. *Arch Ophthalmol* 1996;114:545-54.
5. Risk factors for branch retinal vein occlusion. The Eye Disease Case-control Study Group. *Am J Ophthalmol* 1993;116:286-96.
6. Klein R, Moss SE, Meuer SM, Klein BE. The 15-year cumulative incidence of retinal vein occlusion: the Beaver Dam Eye Study. *Arch Ophthalmol* 2008;126:513-8.
7. Koizumi H, Ferrara DC, Brue C, Spaide RF. Central retinal vein occlusion case-control study. *Am J Ophthalmol* 2007;144:858-63.
8. Sperduto RD, Hiller R, Chew E, Seigel D, Blair N, Burton TC et al. Risk factors for hemiretinal vein occlusion: comparison with risk factors for central and branch retinal vein occlusion: the eye disease case-control study. *Ophthalmology* 1998;105:765-71.
9. Tilleul J, Glaect-Bernard A, Coscas G, Soubrane G, Souied E. Circonstances de survenue des occlusions veineuses rétinienne. *J Fr Ophthalmol* 2011;34:318-24.
10. Verhoeff F. The effect of chronic glaucoma on the central retinal vessels. *Arch Ophthalmol* 1913;42:145-52.
11. Chew EY, Trope GE, Mitchell BJ. Diurnal intraocular pressure in young adults with central retinal vein occlusion. *Ophthalmology* 1987;94:1545-9.

12. Vannas S, Tarkkanen A. Retinal vein occlusion and glaucoma. Tonographic study of the incidence of glaucoma and of its prognostic significance. *Br J Ophthalmol* 1960;44:583-9.
13. Cugati S, Wang JJ, Rochtchina E, Mitchell P. Ten-year incidence of retinal vein occlusion in an older population: the Blue Mountains Eye Study. *Arch Ophthalmol* 2006;124:726-32.
14. Klein R, Klein BE, Moss SE, Meurer SM. The epidemiology of retinal vein occlusion: the Beaver Dam Eye Study. *Trans Am Ophthalmol Soc* 2000;98:133-41; discussion 41-3.
15. Appiah AP, Trempe CL. Risk factors associated with branch vs. central retinal vein occlusion. *Ann Ophthalmol* 1989;21:153-5, 57.
16. Williamson TH. Central retinal vein occlusion: what's the story? *Br J Ophthalmol* 1997;81:698-704.
17. Barnett EM, Fantin A, Wilson BS, Kass MA, Gordon MO. The incidence of retinal vein occlusion in the ocular hypertension treatment study. *Ophthalmology* 2010;117:484-8.
18. Klein BE, Meurer SM, Knudtson MD, Klein R. The relationship of optic disk cupping to retinal vein occlusion: the Beaver Dam Eye Study. *Am J Ophthalmol* 2006;141:859-62.
19. Cursiefen C, Handel A, Schonherr U, Naumann GO. Pseudoexfoliation syndrome in patients with retinal vein branch and central vein thrombosis. *Klin Monbl Augenheilkd* 1997;211:17-21.
20. Saatici OA, Ferliel ST, Ferliel M, Kaynak S, Ergin MH. Pseudoexfoliation and glaucoma in eyes with retinal vein occlusion. *Int Ophthalmol* 1999;23:75-8.
21. Cursiefen C, Hammer T, Kuchle M, Naumann GO, Schlotzer-Schrehardt U. Pseudoexfoliation syndrome in eyes with ischemic central retinal vein occlusion. A histopathologic and electron microscopic study. *Acta Ophthalmol Scand* 2001;79:476-8.
22. Moore R. Retinal venous thrombosis: a clinical study of sixty-two cases followed over many years. *Br J Ophthalmol* 1924;8(suppl 2):1-90.
23. Dobree JH. Venous obstruction and neovascularization at the disc in chronic glaucoma. *Trans Ophthalm Soc U K* 1957;77:229-37; discussion 37-8.
24. Weinreb RN, Harris A. Ocular blood flow in glaucoma. Consensus series 6 of the World Glaucoma Association. *Kugler Publication* 2009.
25. Hayreh SS. Retinal and optic nerve head ischemic disorders and atherosclerosis: role of serotonin. *Prog Retin Eye Res* 1999;18:191-221.
26. Lyons-Wait VA, Anderson SF, Townsend JC, De Land P. Ocular and systemic findings and their correlation with hemodynamically significant carotid artery stenosis: a retrospective study. *Optom Vis Sci* 2002;79:353-62.
27. Winder AF. Circulating lipoprotein and blood glucose levels in association with low-tension and chronic simple glaucoma. *Br J Ophthalmol* 1977;61:641-5.
28. Yamamoto T, Niwa Y, Kawakami H, Kitazawa Y. The effect of nitvadipine, a calcium-channel blocker, on the hemodynamics of retrolubral vessels in normal-tension glaucoma. *J Glaucoma* 1998;7:301-5.
29. Stewart WC, Sine C, Sutherland S, Stewart JA. Total cholesterol and high-density lipoprotein levels as risk factors for increased intraocular pressure. *Am J Ophthalmol* 1996;122:575-7.
30. Chisholm IA, Stead S. Plasma lipid patterns in patients with suspected glaucoma. *Can J Ophthalmol* 1988;23:164-7.
31. Klein BE, Klein R, Ritter LL. Relationship of drinking alcohol and smoking to prevalence of open-angle glaucoma. The Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology* 1993;100:1609-13.
32. Armstrong JR, Daily RK, Dobson HL, Girard LJ. The incidence of glaucoma in diabetes mellitus. A comparison with the incidence of glaucoma in the general population. *Am J Ophthalmol* 1960;50:55-63.
33. Klein BE, Klein R, Moss SE. Intraocular pressure in diabetic persons. *Ophthalmology* 1984;91:1356-60.
34. Mitchell P, Smith W, Chey T, Healey PR. Open-angle glaucoma and diabetes: the Blue Mountains eye study, Australia. *Ophthalmology* 1997;104:712-8.
35. Dielemans I, de Jong PT, Stolk R, Vingerling JR, Grobbee DE, Hofman A. Primary open-angle glaucoma, intraocular pressure, and diabetes mellitus in the general elderly population. The Rotterdam Study. *Ophthalmology* 1996;103:1271-5.
36. Leibowitz HM, Krueger DE, Maunder LR, Milton RC, Kini MM, Kahn HA et al. The Framingham Eye Study monograph: An ophthalmological and epidemiological study of cataract, glaucoma, diabetic retinopathy, macular degeneration, and visual acuity in a general population of 2631 adults, 1973-1975. *Surv Ophthalmol* 1980;24:335-610.
37. Tielsch JM, Katz J, Quigley HA, Javitt JC, Sommer A. Diabetes, intraocular pressure, and primary open-angle glaucoma in the Baltimore Eye Survey. *Ophthalmology* 1995;102:48-53.
38. Leske MC, Connell AM, Wu SY, Hyman LG, Schachat AP. Risk factors for open-angle glaucoma. The Barbados Eye Study. *Arch Ophthalmol* 1995;113:918-24.
39. Drance SM. Disc hemorrhages in the glaucomas. *Surv Ophthalmol* 1989;33:331-7.
40. Leighton DA, Phillips CI. Systemic blood pressure in open-angle glaucoma, low tension glaucoma, and the normal eye. *Br J Ophthalmol* 1972;56:447-53.

41. Bonomi L, Marchini G, Marraffa M, Bernardi P, Morbio R, Varotto A. Vascular risk factors for primary open angle glaucoma: the Egna-Neumarkt Study. *Ophthalmology* 2000;107:1287-93.
42. Demailly P, Cambien F, Plouin PF, Baron P, Chevallier B. Do patients with low tension glaucoma have particular cardiovascular characteristics? *Ophthalmologica* 1984;188:65-75.
43. Haefliger IO, Meyer P, Flammer J, Luscher TF. The vascular endothelium as a regulator of the ocular circulation: a new concept in ophthalmology? *Surv Ophthalmol* 1994;39:123-32.
44. Haefliger IO, Flammer J, Luscher TF. Nitric oxide and endothelin-1 are important regulators of human ophthalmic artery. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1992;33:2340-3.
45. Emre M, Orgul S, Haufschild T, Shaw SG, Flammer J. Increased plasma endothelin-1 levels in patients with progressive open angle glaucoma. *Br J Ophthalmol* 2005;89:60-3.
46. Gaspar AZ, Gasser P, Flammer J. The influence of magnesium on visual field and peripheral vasospasm in glaucoma. *Ophthalmologica* 1995;209:11-3.
47. Geyer O, Neudorfer M, Kessler A, Firsteter E, Lazar M, Almog Y. Effect of oral nifedipine on ocular blood flow in patients with low tension glaucoma. *Br J Ophthalmol* 1996;80:1060-2.
48. Quaranta L, Bettelli S, Uva MG, Semeraro F, Turano R, Gandolfo E. Effect of Ginkgo biloba extract on preexisting visual field damage in normal tension glaucoma. *Ophthalmology* 2003;110:359-62; discussion 62-4.
49. Phelps CD, Corbett JJ. Migraine and low-tension glaucoma. A case-control study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1985;26:1105-8.
50. Drance S, Anderson DR, Schulzer M. Risk factors for progression of visual field abnormalities in normal-tension glaucoma. *Am J Ophthalmol* 2001;131:699-708.
51. Perasalo R, Perasalo J, Raitta C. Electrocardiographic changes in institutionalized geriatric glaucoma patients. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1992;30:213-7.
52. Kaiser HJ, Flammer J, Burckhardt D. Silent myocardial ischemia in glaucoma patients. *Ophthalmologica* 1993;207:6-7.
53. O'Brien C, Butt Z, Ludlam C, Detkova P. Activation of the coagulation cascade in untreated primary open-angle glaucoma. *Ophthalmology* 1997;104:725-9; discussion 29-30.
54. Joist JH, Lichtenfeld P, Mandell AI, Kolker AE. Platelet function, blood coagulability, and fibrinolysis in patients with low tension glaucoma. *Arch Ophthalmol* 1976;94:1893-5.
55. Hamard P, Hamard H, Dufaux J, Quesnot S. Optic nerve head blood flow using a laser Doppler velocimeter and haemorheology in primary open angle glaucoma and normal pressure glaucoma. *Br J Ophthalmol* 1994;78:449-53.
56. Mojon DS, Hedges TR, 3rd, Ehrenberg B, Karam EZ, Goldblum D, Abou-Chebl A et al. Association between sleep apnea syndrome and nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. *Arch Ophthalmol* 2002;120:601-5.
57. Palma BD, Gabriel A, Jr., Bignotto M, Tufik S. Paradoxical sleep deprivation increases plasma endothelin levels. *Braz J Med Biol Res* 2002;35:75-9.
58. Doyle A, Bensaïd A, Lachkar Y. Central corneal thickness and vascular risk factors in normal tension glaucoma. *Acta Ophthalmol Scand* 2005;83:191-5.
59. Verhoeff F. Obstruction of the central retinal vein. *Ophthalmic Rev* 1907;25:353-57.
60. Cole MD, Dodson PM, Hendes S. Medical conditions underlying retinal vein occlusion in patients with glaucoma or ocular hypertension. *Br J Ophthalmol* 1989;73:693-8.
61. Pasco M, Singer L, Romem M. Chronic simple glaucoma and thrombosis of the retinal vein. *Eye Ear Nose Throat Mon* 1973;52:294-7.
62. Hayreh SS. Blood supply of the optic nerve head and its role in optic atrophy, glaucoma, and oedema of the optic disc. *Br J Ophthalmol* 1969;53:721-48.
63. Dielemans I, Vingerling JR, Algra D, Hofman A, Grobbee DE, de Jong PT. Primary open-angle glaucoma, intraocular pressure, and systemic blood pressure in the general elderly population. The Rotterdam Study. *Ophthalmology* 1995;102:54-60.
64. Klein BE, Klein R, Knudtson MD. Intraocular pressure and systemic blood pressure: longitudinal perspective: the Beaver Dam Eye Study. *Br J Ophthalmol* 2005;89:284-7.
65. Memarzadeh F, Ying-Lai M, Azen SP, Varma R. Associations with intraocular pressure in Latinos: the Los Angeles Latino Eye Study. *Am J Ophthalmol* 2008;146:69-76.
66. Xu L, Wang H, Wang Y, Jonas JB. Intraocular pressure correlated with arterial blood pressure: the Beijing eye study. *Am J Ophthalmol* 2007;144:461-2.
67. Grieshaber MC, Flammer J. Blood flow in glaucoma. *Curr Opin Ophthalmol* 2005;16:79-83.
68. Riva CE, Schmetter L. Microcirculation of the ocular fundus. In: Tuma RF, Duran WN, Ley K (Eds) *Handbook of Physiology: Microcirculation* Elsevier 2008:735-65.
69. Kiel JW, van Heuven WA. Ocular perfusion pressure and choroidal blood flow in the rabbit. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1995;36:579-85.

70. Gillies WE, Brooks AM. Central retinal vein occlusion in pseudoexfoliation of the lens capsule. *Clin Experiment Ophthalmol* 2002;30:176-87.

71. Wolf S, Schulte K, Berg B, Bertram B, Reim M. Effect of beta blockers on retinal hemodynamics. A double-blind study in healthy probands. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 1989;195:229-31.

72. Rolle T, Tofani F, Brogliatti B, Grignolo FM. The effects of dorzolamide 2% and dorzolamide/timolol fixed combination on retinal and optic nerve head blood flow in primary open-angle glaucoma patients. *Eye (Lond)* 2008;22:1172-9.

73. Lachkar Y, Migdal C, Dhanjil S. Effect of brimonidine tartrate on ocular hemodynamic measurements. *Arch Ophthalmol* 1998;116:1591-4.

74. Lima MC, Paranhos A, Jr., Salim S, Honkanen R, Devgan L, Wand M et al. Visually significant cystoid macular edema in pseudophakic and aphakic patients with glaucoma receiving latanoprost. *J Glaucoma* 2000;9:317-21.

75. Goldberg I, Li XY, Selaru P, Paggiarino D. A 5-year, randomized, open-label safety study of latanoprost and usual care in patients with open-angle glaucoma or ocular hypertension. *Eur J Ophthalmol* 2008;18:408-16.

76. Arcieri ES, Santana A, Rocha FN, Guapo GL, Costa VP. Blood-aqueous barrier changes after the use of prostaglandin analogues in patients with pseudophakia and aphakia: a 6-month randomized trial. *Arch Ophthalmol* 2005;123:186-92.

77. Furuichi M, Chiba T, Abe K, Kogure S, Iijima H, Tsukahara S et al. Cystoid macular edema associated with topical latanoprost in glaucomatous eyes with a normally functioning blood-ocular barrier. *J Glaucoma* 2001;10:233-6.

78. Miyake K, Ota I, Ibaraki N, Akura J, Ichihashi S, Shibuya Y et al. Enhanced disruption of the blood-aqueous barrier and the incidence of angiographic cystoid macular edema by topical timolol and its preservative in early postoperative pseudophakia. *Arch Ophthalmol* 2001;119:387-94.

FACTEURS DE RISQUE ARTERIEL

Julien TILLEUL, Benjamin GUIGUI, Agnès GLACET-BERNARD

II-3-1. FACTEURS DE RISQUE CONVENTIONNELS

Parmi les facteurs de risque, l'âge est sans doute le premier et le plus important, bien qu'il ne soit pas toujours considéré comme tel. Plus de 90% des OVR surviennent chez des patients de plus de 50 ans, qui présentent généralement au moins un facteur de risque cardiovasculaire. Au contraire, en dessous de 50 ans, aucun facteur de risque conventionnel n'est retrouvé dans 40% des cas [1, 2].

II-3-2.1. HYPERTENSION ARTERIELLE

L'hypertension artérielle (HTA) est le principal facteur de risque d'occlusion veineuse rétinienne, retrouvé dans 50 à 75% des cas et même plus de 80% chez les patients de plus de 50 ans. Dans toutes

les études (cf. **Tableau 1**), ce facteur est significatif et indépendant, avec un odds ratio compris entre 1,5 et 4,25 [3-7] dans des populations caucasiennes et asiatiques, et quel que soit le seuil choisi (systolique ≥ 140 ou 160 mm Hg, diastolique ≥ 90 ou 95 mm Hg, ou présence d'un traitement antihypertenseur) ; cela signifie que les patients hypertendus ont un risque de présenter une OVR multiplié par 1,5 à 4,25 par rapport à la population non hypertendue et, qu'à l'inverse, il y a 1,5 à 4,25 fois plus d'HTA chez les patients ayant une OVR que chez les patients sans OVR.

La plupart des études retrouvent une **association plus forte avec les occlusions de branche** [8-10] ; une de celle-ci suggérant que 50 % des OBV pourraient être attribuées à l'hypertension artérielle [8].

AUTEURS	NOMBRE DE PATIENTS	TYPE D'ETUDE	TOUTES OVR*	OVCR*	OBV*	OVHR*
Rath (3)	87 OVR / 85 T	Rétrospective (USA)	67%(vs34%) 3,8 (2,1-7,1)			
Mitchell (4) Blue Mountains Study	59OVR / 3595 T	Transversale (Australie)	59% (vs 39%) 2,2 (1,3-3,7)			
The Eye Disease Case-Control Study (14)	258 OVCR / 1142 T	Rétrospective (USA)		34% (vs 20%) 2,1 (1,5-2,9)		
The Eye Disease Case-Control Study (8)	270 OBV / 1142 T	Rétrospective (USA)			74% (vs44%) 3,3(2,4-4,6)	
Klein (13) Beaver Dam Study	83 OVR / 2136 T	Prospective (USA)	1,5 (0,9-2,5) (1,5-3,8)	34,3% 2,84 (1,0-7,9)	1,4 (0,8-2,3)	
Koizumi (23)	144 OVCR / 144 T	Rétrospective (USA)	62,5%(vs41%) (1,5-3,8)			
Yasuda (7)	38 OVR / 1737 T	Transversale (Japon)	81,6%(vs 44%) 4,2 (1,8-9,9)			
Sperduto (9)	607 OVR / 1142 T	Rétrospective (USA)		2,1 (1,5-2,9)	3,3 (2,4-4,6)	2,9 (1,6-5,3)
Wong (5)	39 OVR / 15427 T	Transversale (Australie)	2,96 (1,4-6,1)			
Cheung (6)	65 OVR / 6082 T	Transversale (USA)	2,1 (1,2-3,6)			
Tilleul (24)	61 OVR/ 118 T	Prospective (France)	55,7%(vs 36%) 2,2 (1,2-4,1)	52,4%	63,2%	

* : pourcentage (versus témoins) et odds ratio ; OVR : occlusion veineuse rétinienne ; OVCR : occlusion de la veine centrale de la rétine ; OBV : occlusion de branche veineuse ; OVHR : occlusion veineuse hémirétinienne ; T : témoins

En rouge sont indiquées les valeurs statistiquement significatives

Tableau 1 : Hypertension artérielle et occlusion veineuse rétinienne

Une étude retrouve même une différence statistiquement significative de la prévalence de l'HTA dans les OBV comparativement aux OVCR et aux formes hémicentrales [11]. La forte corrélation qui existe entre HTA et OBV résulte du fait que l'occlusion de branche survient toujours au niveau d'un croisement artério-veineux pathologique qui correspond au stade 2 de la classification de la rétinopathie hypertensive de Keith et Wagener [12]. Toutefois, la grande étude prospective de Klein *et coll.* qui a suivi 2119 patients tout venant pendant 15 ans [13] ne retrouve l'association avec un *traitement antihypertenseur* qu'avec **les OVCR** (risque relatif de 2,84) et une autre étude uniquement sur les OVCR retrouve également une association avec l'HTA [14]. L'association vaut aussi bien pour la pression artérielle systolique que pour la pression artérielle diastolique [5, 7]. L'hypertension artérielle pourrait d'autre part constituer **un facteur pronostique**. La prévalence de l'hypertension artérielle est significativement plus élevée dans les OVCR ischémiques que dans les OVCR non ischémiques [11, 15, 16]. L'hypertension artérielle, étant un important facteur de risque d'athérosclérose, pourrait favoriser des lésions au niveau des parois vasculaires et notamment des cellules endothéliales, et créer ainsi un environnement propice à la thrombose. Quelques études ont d'ailleurs retrouvé un signe du croisement et un rétrécissement artériolaire focal plus fré-

quement chez les malades OVR que chez les témoins [6, 13, 17]. L'hypertension artérielle serait également associée au risque de récurrence des OVR [18].

II-3-2.2. HYPERLIPIDEMIE

Les diverses études ne retrouvent pas d'association entre hypercholestérolémie et occlusion veineuse rétinienne sauf l'étude de Weger *et coll.* qui retrouve un lien avec les occlusions de branche veineuse [10]. Ce facteur serait par contre retrouvé plus fréquemment chez les patients de moins de 50 ans dans 35% des cas environ [1].

De la même manière, les résultats sont discordants pour l'hypertriglycéridémie où seuls Cheung *et coll.* [6] retrouvent une association significative (cf. **Tableau 2**). Ces dyslipidémies pourraient favoriser les *altérations de la paroi artériolaire* et l'artériosclérose, elles peuvent aussi induire un état d'hyperviscosité sanguine propice à la constitution d'une OVR.

II-3-2.3. DIABETE

Le lien entre occlusion veineuse rétinienne et diabète n'est pas clairement établi (cf. **Tableau 3**) : la plupart des études ne retrouvent pas d'association avec les OVR en général [3, 4, 6, 7, 13] ou avec les OBV [9, 13], le diabète étant défini par une glycémie supérieure à 1,26 g/L (7 mmol/L) ou par l'utilisation de traitements hypoglycémifiants.

FACTEUR ETUDE	AUTEUR	NOMBRE DE PATIENTS	TOUTES OVR*	OBV*
Hypertriglycéridémie (≥ 1,93g/l)	The Eye Disease Case-Control Study (8)	270 OBV / 1142 T		26% (vs20%) 1,7 (1,1-2,6)
Hypercholestérolémie	Weger (10)	294 OBV/294 T		2,55 (1,7 - 3,7)
Hypercholestérolémie (> 2,4g/l)	Cheung (6)	65 OVR/6082 T	1,08 (0,5-2,4)	
Hypercholestérolémie	Yasuda (7)	38 OVR/1737 T	1,20 (0,8-1,7)	
Hypertriglycéridémie (≥ 2 g/l)	Cheung (6)	65 OVR/6082 T	2,07 (1,2-3,7)	
Hypertriglycéridémie	Yasuda (7)	38 OVR/1737 T	0,63 (0,4-1,1)	

* : pourcentage (versus témoins) et odds ratio ; OVR : occlusion veineuse rétinienne ; T : témoins ; OBV : occlusion de branche veineuse

En rouge sont indiquées les valeurs statistiquement significatives

Tableau 2 : Hyperlipidémie et occlusion veineuse rétinienne

AUTEUR	NOMBRE DE PATIENTS	TYPE D'ETUDE	TOUTES OVR*	OVCr*	OBV*
Eye Disease Case-Control Study Group (14)	258 OVCr/1142 T	Rétrospective (USA)		16,7% (vs9%) 1,8 (1,1-3,0)	
The Eye Disease Case-Control Study (8)	270 OBV / 1142 T	Rétrospective (USA)			15% (vs9%) 0,9(0,6-1,4)
Rath (3)	87 OVR/85 T	Rétrospective (USA)	28%(vs18%) 1,8 (0,9 -3,7)		
Koizumi (23)	144 OVCr / 144 T	Rétrospective (USA)	16%(vs8%) (1,0-4,4)		
Mitchell (4) (BlueMountains Study)	359 OVR/3595 T	Transversale (Australie)	1,5 (0,6-3,8)		
Sperduto (9)	607 OVR/ 1142 T	Rétrospective (USA)		1,8 (1,1-3,0)	0,9 (0,6-2,4)
Klein (13) Beaver Dam Study	83 OVR /2036	Prospective (15 ans)	7,7% 1,4 (0,7-3,0)	3,3 (1,1-0,2)	0,9 (0,3-2,4)
Cheung (6)	65 OVR/6082 T	Transversale (USA)	1,2 (0,6- 2,2)		
Yasuda (7)	38 OVR/1737 T	Transversale	10,5% (vs12,6%) 0,6 (0,2-1,9)		
Tilleul (24)	61 OVR/ 118 T	Prospective (France)	11,9% (vs 21,2%) NS	7,3%	22,2%

*: pourcentage (versus témoins) et odds ratio ; OVR : occlusion veineuse rétinienne ; T : témoins ; OVCr : occlusion de la veine centrale de la rétine ; OBV : occlusion de branche veineuse ; NS : non significatif
En rouge sont indiquées les valeurs statistiquement significatives

Tableau 3 : Diabète et occlusion veineuse rétinienne

AUTEUR	NOMBRE DE PATIENTS	TYPE D'ETUDE	TOUTES OVR*	OVCr*	OBV*
Klein (13) Beaver Dam Study	83 OVR/2136 T	Prospective (15 ans)(USA)	19,4% 1,88 (1,05-3,4)	1,61 (0,5-5,4)	1,92 (1,0-3,7)
Klein (21) Beaver Dam Study	492T	Prospective (5 ans)(USA)			4,4 (1,5-12,8)
Yasuda (7)	38 OVR/1737 T	Transversale (Japon)	18,4% (vs17%) 0,95(0,4-2,3)		
Tilleul (24)	61 OVR/ 118 T	Prospective (France)	29,8% (vs 27,8%) NS	34,2%	21,1%

*: pourcentage (versus témoins) et odds ratio ; OVR : occlusion veineuse rétinienne ; T : témoins ; OVCr : occlusion de la veine centrale de la rétine ; OBV : occlusion de branche veineuse ; NS : non significatif
En rouge sont indiquées les valeurs statistiquement significatives

Tableau 4 : Tabagisme et occlusion veineuse rétinienne

En revanche, trois études retrouvent une association entre OVCr et diabète [9, 13, 14]. De plus, le rôle aggravant du diabète dans l'évolution de la maladie est souligné unanimement [19, 20](voir chapitre III-2-4.3).

II-3-.2.4. TABAGISME

Les résultats des études sont discordants au sujet du

tabagisme (actuel ou ancien). Plusieurs études n'ont pas retrouvé de lien avec la survenue d'une OVR [6, 7, 17]. Seule l'étude de la Beaver Dam Study de 2000 retrouvait un lien fort avec les OBV, avec un odds ration de 4,4 [21] Cependant, ce lien s'est révélé plus faible dans la même étude avec un recul de 15 ans [13] (cf. **Tableau 4**).

Le tabagisme semble présenter également un élé-

ment de mauvais pronostic, car pour Hayreh, il est associé à un risque accru de conversion en forme ischémique pour les OVCR [22].

II-3-2.5. SURPOIDS

Contrairement au tabagisme qui semble être un facteur de risque de moins en moins significatif avec le temps, seules les études épidémiologiques les plus récentes se sont intéressées au lien entre surpoids et occlusion veineuse rétinienne, sans doute à cause du caractère épidémique que revêt actuellement ce facteur de risque.

Wong *et coll.* retrouvent un odds ratio de 3,88 (intervalle de confiance à 95 % : 1,23-12,18) pour les patients du quartile supérieur par rapport à ceux du quartile inférieur dans leur étude transversale [5]. De même, Cugati *et coll.*, dans leur étude prospective sur 10 ans, retrouvent un odds ratio de 2,16 (intervalle de confiance à 95 % : 1,02-4,56) pour les patients obèses ayant un indice de masse corporelle supérieur ou égal à 30 kg/m² [17].

RÉFÉRENCES

1. Dodson PM, Kritzing EE. Underlying medical conditions in young patients and ethnic differences in retinal vein occlusion. *Trans Ophthalmol Soc U K* 1985;104 (Pt 2):114-9.
2. Yau JW, Lee P, Wong TY, Best J, Jenkins A. Retinal vein occlusion: an approach to diagnosis, systemic risk factors and management. *Intern Med J* 2008;38: 904-10.
3. Rath EZ, Frank RN, Shin DH, Kim C. Risk factors for retinal vein occlusions. A case-control study. *Ophthalmology* 1992;99:509-14.
4. Mitchell P, Smith W, Chang A. Prevalence and associations of retinal vein occlusion in Australia. The Blue Mountains Eye Study. *Arch Ophthalmol* 1996;114: 1243-7.
5. Wong TY, Larsen EK, Klein R, Mitchell P, Couper DJ, Klein BE *et al.* Cardiovascular risk factors for retinal vein occlusion and arteriole emboli: the Atherosclerosis Risk in Communities & Cardiovascular Health studies. *Ophthalmology* 2005;112:540-7.
6. Cheung N, Klein R, Wang JJ, Cotch MF, Islam AFM, Klein BEK *et al.* Traditional and Novel Cardiovascular Risk Factors for Retinal Vein Occlusion: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Investigative ophthalmology & visual science* 2008;49:4297-302.
7. Yasuda M, Kiyohara Y, Arakawa S, Hata Y, Yonemoto K, Doi Y *et al.* Prevalence and systemic risk factors for retinal vein occlusion in a general Japanese population: the Hisayama study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010;51:3205-9.
8. Risk factors for branch retinal vein occlusion. The Eye Disease Case-control Study Group. *Am J Ophthalmol* 1993;116:286-96.
9. Sperduto RD, Hiller R, Chew E, Seigel D, Blair N, Burton TC *et al.* Risk factors for hemiretinal vein occlusion: comparison with risk factors for central and branch retinal vein occlusion: the eye disease case-control study. *Ophthalmology* 1998;105:765-71.
10. Weger M, Renner W, Steinbrugger I, Cichocki L, Temmel W, Stanger O *et al.* Role of thrombophilic gene polymorphisms in branch retinal vein occlusion. *Ophthalmology* 2005;112:1910-15.
11. Hayreh SS, Zimmerman B, McCarthy MJ, Podhajsky P. Systemic diseases associated with various types of retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol* 2001;131:61-77.
12. Chaine G, Kohner EM. La rétinopathie hypertensive. *J Fr Ophthalmol* 1983;6:995-1005.
13. Klein R, Moss SE, Meuer SM, Klein BE. The 15-year cumulative incidence of retinal vein occlusion: the Beaver Dam Eye Study. *Arch Ophthalmol* 2008;126:513-8.
14. Risk factors for central retinal vein occlusion. The Eye Disease Case- Control Study Group. *Arch Ophthalmol* 1996;114:545-54.
15. Glacet-Bernard A, Coscas G, Chabanel A, Zourdani A, Lelong F, Samama MM. Prognostic factors for retinal vein occlusion: prospective study of 175 cases. *Ophthalmology* 1996;103:551-60.
16. Sodi A, Giambene B, Marcucci R, Sofi F, Fedi S, Abbate R *et al.* Atherosclerotic and Thrombotic Risk Factors in Patients with Ischemic Central Retinal Vein Occlusion. *Retina* 2010.
17. Cugati S, Wang JJ, Rochtchina E, Mitchell P. Ten-year incidence of retinal vein occlusion in an older population: the Blue Mountains Eye Study. *Arch Ophthalmol* 2006;124:726-32.
18. Dodson PM, Kubicki AJ, Taylor KG, Kritzing EE. Medical conditions underlying recurrence of retinal vein occlusion. *Br J Ophthalmol* 1985;69:493-6.
19. Mansour AM, Walsh JB, Goldberger S, Henkind P. Role of diabetes mellitus on the natural history of central retinal vein occlusion. *Ophthalmologica* 1992;204:57-62.
20. Swart J, Reichert-Thoen JW, Suttrop-Schulten MS, van Reens GH, Polak BC. Diabetes mellitus: a risk factor affecting visual outcome in branch retinal vein occlusion. *Eur J Ophthalmol* 2003;13:648-52.
21. Klein R, Klein BE, Moss SE, Meuer SM. The epidemiology of retinal vein occlusion: the Beaver Dam Eye Study. *Trans Am Ophthalmol Soc* 2000;98:133-41; discussion 41-3.
22. Hayreh SS, Podhajsky PA, Zimmerman MB. Natural history of visual outcome in central retinal vein occlusion. *Ophthalmology* 2011;118:119-33 e1-2.
23. Kozumi H, Ferrara DC, Brue C, Spaide RF. Central retinal vein occlusion case-control study. *Am J Ophthalmol* 2007;144:858-63.
24. Tilleul J, Glacet-Bernard A, Coscas G, Soubrane G, Souied E. Circonstances de survenue des occlusions veineuses rétiniennes. *J Fr Ophthalmol* 2011;34:318-24.

SYNDROME D'APNEE DU SOMMEIL

Guillaume LEROUX LES JARDINS, Agnès GLACET-BERNARD

Le syndrome d'apnée du sommeil (SAS) est une affection fréquente [1] mais sous-estimée, bien qu'elle soit impliquée dans l'apparition et la progression d'un nombre important de pathologies cardio-vasculaires, neurologiques, endocrinologiques et ophtalmologiques [2-5]. Le syndrome d'apnée du sommeil est associé de manière significative à des pathologies responsables d'une morbidité et mortalité cardiovasculaires accrues [6]. Alors qu'il correspond à un véritable problème de santé publique, ce syndrome est actuellement souvent méconnu des patients et de leur médecin.

En *ophtalmologie*, ce syndrome est associé à de nombreuses pathologies, comme la neuropathie antérieure ischémique, la progression du glaucome, l'œdème papillaire, le « floppy-eyelid » syndrome, etc. Des travaux récents ont aussi mis en évidence un lien entre le SAS et la survenue d'occlusions veineuses rétinienne [7, 8].

La prise de *conscience des symptômes le matin au réveil* est une notion classique et a été chiffrée à 77% pour les OVCR et 33% des OBV [9]. Ceci avait aussi été montré par Oh en 2007, mais uniquement pour les OBV [10]. Cette découverte matinale des symptômes suggère que des événements nocturnes pourraient jouer un rôle important dans le déclenchement de cette affection. L'analyse de la physiopathologie de ces deux affections montre que des apnées répétitives peuvent entraîner des perturbations locales et générales qui pourraient favoriser ou déclencher la survenue d'une occlusion veineuse rétinienne.

II-3-2.1. L'APNEE DU SOMMEIL

Définition

Le syndrome d'apnée obstructive du sommeil est caractérisé par la survenue, au cours du sommeil, d'épisodes répétés d'obstruction partielle ou complète des voies aériennes avec un arrêt de la respiration de plus de 10 secondes, résultant en des apnées et des hypopnées. Une apnée est définie par l'arrêt du flux aérien durant plus de 10 secondes alors qu'une hypopnée est une diminution d'au moins 50 % du flux d'air pendant au moins 10 secondes.

L'origine de cette apnée est le plus souvent liée à

une obstruction des voies aériennes supérieures, responsable aussi d'un ronflement, avec persistance des efforts respiratoires. Il s'agit alors d'une apnée obstructive. Elle peut aussi être, plus rarement, d'origine centrale, en cas d'anomalie de commande respiratoire, ou mixte (obstructif et central).

Ces troubles de la ventilation répétés s'accompagnent d'anomalies des échanges gazeux avec des micro-éveils lors des reprises de la ventilation ; ces périodes très brèves de réveil sont généralement oubliées par le patient s'il elles sont inférieures à 5 secondes.

Les conséquences physiologiques sont locales et générales.

Epidémiologie et facteurs de risque

Le syndrome d'apnée du sommeil (SAS) est une pathologie souvent négligée avec 82% à 93% des patients atteints qui ne seraient pas diagnostiqués [11]. La prévalence dans la population générale serait comprise entre 2 à 7 %, mais parmi les hypertendus, 22 à 47 % seraient atteints [1]. Le **Tableau 1** indique les éléments cliniques évocateurs d'une apnée du sommeil, qu'il s'agisse de facteurs favorisants, de signes cliniques ou de complications, comme une hypertension mal contrôlée qui doit faire suspecter le diagnostic.

Ce syndrome peut toucher n'importe quel individu (homme et femme) mais il est globalement plus fréquent chez l'homme, en surpoids (indice de masse corporelle > 25), âgé et hypertendu [12].

<ul style="list-style-type: none"> • Terrain <ul style="list-style-type: none"> - Age > 60 ans - Sexe masculin - Surpoids/obésité - HTA - Femme ménopausée sans traitement hormonal substitutif - Prise d'alcool ou de somnifères
<ul style="list-style-type: none"> • Symptômes diurnes <ul style="list-style-type: none"> - Somnolence/endormissements - Asthénie
<ul style="list-style-type: none"> • Symptômes nocturnes <ul style="list-style-type: none"> - Ronflements - Pauses respiratoires - Réveils en sursaut

Tableau 1: Eléments cliniques orientant vers un SAS

Le SAS peut être observé à tout âge mais sa prévalence augmente avec l'âge [13]. Avant 60 ans, il touche plus souvent les hommes. Chez la femme, le SAS est plus fréquent après la ménopause. Pour ces patientes, l'hormonothérapie substitutive diminuerait sa prévalence [13].

En l'absence de surpoids, certaines caractéristiques anatomiques peuvent favoriser la survenue d'apnée en modifiant l'anatomie des voies aériennes supérieures comme un cou large et court, une rétrognathie, une grosse langue ou une luette hypertrophiée [14]. Un examen ORL permet d'objectiver ces anomalies.

Le tour du cou doit aussi être pris en compte car, en cas de surpoids, son augmentation correspond à une infiltration graisseuse autour du pharynx qui favorise les troubles obstructifs. Une circonférence cervicale augmentée est corrélée à la sévérité du SAS [12].

La consommation de tranquillisants, de somnifères [15] et d'alcool [16] sont associés à une plus forte prévalence d'apnée du sommeil. Ils diminueraient le tonus des muscles pharyngés.

Au niveau des caractéristiques épidémiologiques et des facteurs de risque, il est intéressant de noter que le SAS et les occlusions veineuses rétinienne partagent le même terrain préférentiel qui correspond à l'homme, âgé, en surpoids et hypertendu. De même, la prise de somnifères a été retrouvée comme facteur favorisant la survenue d'occlusion veineuse sans que les auteurs ne trouvent d'explication [17]. Or, ces médicaments augmentent aussi le risque et la sévérité du SAS. Parallèlement, les patientes ménopausées traitées par hormonothérapie substitutive ont une plus faible prévalence de SAS mais aussi moins d'OVR que les patientes non traitées [18, 19].

Signes cliniques

Le syndrome d'apnée du sommeil est caractérisé par l'association de signes cliniques diurnes et nocturnes qui peuvent cependant être absents ou non signalés par le patient.

Pour les *symptômes nocturnes*, on retrouve des ronflements, associés ou non à des pauses respiratoire et un sommeil agité (réveils en sursaut) qui seront décrits au mieux par le conjoint du patient.

Les *symptômes diurnes* sont marqués par la somnolence qui peut s'accompagner d'une sensation de fatigue dès le réveil et par des endormissements au

cours de la journée. Ces signes peuvent être difficiles à mettre en évidence car ils sont d'installation progressive et le patient peut s'y être habitué. En outre le témoignage d'un conjoint n'est pas toujours disponible.

En cas de somnolence diurne sévère avec risque d'endormissement dans des circonstances dangereuses (chauffeur routier, contrôleur aérien...) ou dans les suites d'une pathologie cardiovasculaire sévère aigüe (angor/infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral) il est nécessaire de proposer le *dépistage du SAS en urgence*.

Orientation diagnostique par l'interrogatoire

Un *dépistage* rapide et simple peut être fait en consultation en utilisant divers questionnaires spécifiques validés sur le plan international (caractérisant le ronflement, la somnolence diurne et les facteurs de risque généraux associés). Le questionnaire le plus couramment utilisé en France est le *score de somnolence d'Epworth* qui interroge sur le risque d'endormissement dans différentes circonstances de la vie quotidienne (lors de la conduite, après un repas, au cinéma, voir le **Questionnaire Type** en début de chapitre). C'est un questionnaire simple, rempli par le patient en quelques minutes et qui donne une valeur comprise entre 0 et 24. A partir d'un score supérieur ou égal à 10, on considère qu'il existe une somnolence diurne anormale.

Malheureusement ces questionnaires disponibles sont peu sensibles et peu spécifiques [20] : un patient sans symptômes détectables (absence de ronflements et de somnolence) à l'interrogatoire peut présenter un véritable syndrome d'apnée du sommeil.

Pour compléter l'interrogatoire, la présence de ronflements, les antécédents cardiovasculaires et neurologiques ainsi que les facteurs favorisants (consommation d'alcool et de médicaments hypnotiques) doivent être précisés.

En cas de suspicion lors de l'interrogatoire (ronflements et/ou questionnaire positif et/ou pathologie cardiovasculaire associée) il est licite de proposer un dépistage qui sera réalisé en milieu spécialisé.

Dépistage

Différentes méthodes de dépistage sont disponibles mais leur coût et leur sensibilité diffèrent.

L'*oxymétrie nocturne* met en évidence les conséquences des apnées sur l'oxygénation au cours du

sommeil[21]. C'est une méthode peu coûteuse mais peu sensible qui peut être proposée en *ambulatoire*. Bien qu'imparfaite elle reste un moyen simple de dépister rapidement un malade avec une forme sévère de SAS.

La *polygraphie ventilatoire* consiste en l'analyse au cours du sommeil des débits ventilatoires, des mouvements thoraco-abdominaux et de l'oxymétrie nocturne. Un capteur de position permet en outre de dépister les apnées positionnelles. C'est actuellement le test utilisé en première intention pour le dépistage du syndrome d'apnée du sommeil.

L'*enregistrement polysomnographique* associe une polygraphie ventilatoire nocturne et une analyse électrophysiologique (électroencéphalogramme, électromyogramme, électro-oculogramme). Cet examen présente la meilleure sensibilité et spécificité et constitue le « Gold Standard » pour le dépistage. Cependant dans la mesure où sa réalisation et son interprétation sont plus délicates, il est utilisé en deuxième intention pour les cas douteux.

La polygraphie et la polysomnographie peuvent être réalisés lors d'une nuit d'hospitalisation ou en ambulatoire, à domicile. Dans ce cas, le patient est équipé dans le service (mise en place des électrodes, des sangles de détection) et on lui explique le fonctionnement du matériel. Après une nuit passée à domicile, dans les conditions habituelles de sommeil, il doit ramener le boîtier d'enregistrement des paramètres qui sera analysé dans le laboratoire du sommeil.

A l'issue des deux précédents examens, l'*Index Apnée-Hypopnée* (nombre d'événements apnéiques ou hypopnéiques par heure) est un des critères pour juger de la présence et de la sévérité du SAS. Cet index est anormal au dessus de 5 Apnées-Hypopnées par heure.

Un index Apnée-Hypopnée compris entre 5 et 15 correspond à un SAS léger, entre 15 et 30 à un SAS modéré, supérieur à 30 à un SAS sévère. A titre d'exemple un patient avec un index modéré égal à 20 va présenter pour chaque heure de sommeil une moyenne de 20 apnées ou hypopnées significatives (1 épisode toutes les 3 minutes, et plus de 100 apnées par nuit).

Complications générales

Le syndrome d'apnée du sommeil non traité est associé de manière significative à une morbidité et une mortalité cardiovasculaire accrue [6, 22, 23]. Il

existe des preuves directes et indirectes de l'implication du SAS dans l'apparition et la progression des maladies générales principalement cardio-vasculaires [2]. Le SAS est un facteur de risque reconnu pour l'hypertension artérielle, les cardiopathies ischémiques, l'insuffisance cardiaque, les troubles du rythme cardiaque, les accidents vasculaires cérébraux et l'hypertension artérielle pulmonaire.

On retrouve également des dysrégulations endocriniennes associées, avec des anomalies du métabolisme de la leptine, de l'insuline et du glucose. Les patients atteints de SAS sont aussi plus souvent impliqués dans des accidents de la voie publique [24] ou sur leur lieu de travail [25].

Complications oculaires

En plus des complications générales largement décrites par les cardiologues, neurologues, pneumologues et endocrinologues, le SAS a aussi été plus récemment impliqué dans diverses pathologies ophtalmologiques [5, 26].

Parmi les pathologies ophtalmologiques qui sont décrites comme associée au SAS, la neuropathie optique ischémique antérieure aiguë non artéritique (NOIAA) partage le plus d'éléments communs avec les occlusions veineuses rétinienne. Comme dans les OVR, la baisse de vision est découverte le plus souvent au réveil et les facteurs de risque associés incluent l'hypertension artérielle, artériosclérose et le diabète. Mojon et al [27] ont étudié 17 patients atteints de NOIAA et un groupe contrôlé de 17 patients sains, similaires pour l'âge et le sexe. Le dépistage de l'apnée du sommeil, effectué par polysomnographie, retrouvait 71 % de SAS parmi les patients atteints contre 18 % dans le groupe contrôlé. Des arguments solides confirment aussi un lien avec le glaucome [27, 28] (glaucome à angle ouvert et à pression normale, anomalies nycthéramales du tonus oculaire), l'œdème papillaire [29] et le floppy eyelid syndrome [30]. Un lien a également été mis en évidence entre le SAS et la survenue d'occlusions veineuses rétinienne [7, 8].

II-3-2.2. OCCLUSIONS VEINEUSES RETINIENNES ET APNEE DU SOMMEIL

Données actuelles

Les données actuelles publiées par l'équipe de Créteil sont récentes et correspondent à la première mise en cause du SAS dans la survenue d'occlusions veineuses rétinienne [7, 8].

Parmi une série de 63 patients consécutifs suivis pour une occlusion veineuse rétinienne, ceux qui présentaient au moins 2 des 3 conditions suivantes ont été sélectionnés rétrospectivement pour un dépistage du SAS : 1. antécédents cardio-vasculaires (hypertension artérielle, ischémie myocardique, accident vasculaire cérébral), 2. ronflement et 3. somnolence diurne (score d'Epworth supérieur à 10). Trente patients ont été sélectionnés et dépistés avec une polygraphie ventilatoire lors d'une nuit d'hospitalisation.

Dans cette série, la polygraphie ventilatoire a retrouvé une apnée du sommeil dans 77% des cas (23 sur 30, incluant 23 OVCR, 5 OBV et 2 occlusions hémicentrale). Un seul des 30 patients avait déjà eu un dépistage positif d'apnée du sommeil (SAS léger positionnel avec moins de 15 apnées/hypopnées par heure). Ce test avait été réalisé 1 an auparavant par son cardiologue. Cette forme peu symptomatique avait été prise en charge par des mesures hygiéno-diététiques seules. En revanche, les 22 autres patients ont été diagnostiqués à l'occasion de cette étude.

L'âge moyen des patients était 56 ans avec une majorité de 86% d'hommes. Parmi les patients ayant un SAS, l'index d'apnée-hypopnée (IAH) moyen était de 21,3 (allant de 7 à 74 épisodes par heure). Le SAS était léger ($5 < \text{IAH} < 15$) pour 13 patients sur 30 (43%), modéré ($15 < \text{IAH} < 30$) pour 5 patients (16%), et sévère ($\text{IAH} > 30$) pour 5 patients (16%). Dix patients ont été traité d'emblée en raison d'un SAS modéré à sévère. A cause du caractère rétrospectif de l'étude, ce traitement était à distance du début de l'OVR et aucun effet ne pouvait être remarqué sur l'état oculaire, sauf pour un patient traité par chance dans le mois qui a suivi l'OBV et qui a connu une résolution rapidement favorable des symptômes visuels.

A titre de comparaison, dans une étude portant sur 5616 patients âgés de 40 à 98 ans et dépisté pour le SAS par polysomnographie, Young et al [12] ont démontré que la prévalence du SAS augmentait avec l'âge puis atteignait un plateau à partir de 60 ans. Parmi les patients âgés de 50 à 59 ans (qui correspond à l'âge moyen de la série de Créteil), la prévalence de SAS était de 16%. Si l'on considère que, parmi les 63 patients suivis pour OVR, les patients non dépistés n'avaient pas de SAS, la **prévalence du SAS parmi l'ensemble des patients avec occlusion veineuse serait alors de 37%** (23 patients sur

63). Cette estimation est d'autant plus basse que la méthode de détection par polygraphie, est moins sensible que la polysomnographie.

La prévalence de SAS parmi les patients atteints d'occlusion veineuse rétinienne reste cependant 2,4 fois plus importante que ce qui serait attendu.

D'autres études sont nécessaires pour confirmer ces données. Cette série ne permet pas de conclure à un lien de causalité mais elle apporte cependant des arguments sérieux sur des relations possibles entre les deux pathologies. L'analyse de la physiopathologie des OVR et du SAS renforce cette suspicion.

Physiopathologie combinée SAS/OVR

L'analyse des mécanismes locaux et généraux induits par l'apnée du sommeil suggère que cette affection pourrait favoriser la survenue ou l'aggravation d'une OVR. En effet, il est frappant de constater que ceux-ci peuvent s'intégrer à chaque étape de la cascade d'évènements amenant à une OVR.

Dans le SAS, la survenue d'apnées répétées durant le sommeil induit de très nombreux effets locaux et généraux [2] qui peuvent retentir sur l'hémodynamique, la composition du sang circulant et sur le calibre vasculaire, facteurs incriminés dans la classique triade de Virchow (**Tableau 2**).

Les effets physiologiques immédiats et répétés du SAS sont l'hypoxie, l'hypercapnie et des efforts respiratoires brutaux lors de la reprise de la respiration. L'hypercapnie provoque une augmentation de la pression intracrânienne qui peut conduire à une élévation de la pression veineuse de la tête du nerf

Conséquences immédiates	Anomalies associées aux apnées répétées
<ul style="list-style-type: none"> • Hypoxémie • Hypercapnie • élévation de la pression intracrânienne, élévation de la pression veineuse dans le nerf optique, œdème papillaire • Modifications brutales de la pression intrathoracique, gêne au retour veineux, stase veineuse • Réveils en sursaut / micro-éveils • Pic d'hypertension artérielle • Déficit en sommeil 	<ul style="list-style-type: none"> • Activation du système sympathique <ul style="list-style-type: none"> - ↑ Catecholamines - Tachycardie - Vasoconstriction artérielle, HTA • Dysfonctions endothéliales • Stress oxydatif vasculaire • Etat d'hypercoagulabilité • Inflammation • Dysrégulations métaboliques : <ul style="list-style-type: none"> - Insulino-résistance - Résistance à la Leptine - Obésité

Tableau 2 : Conséquences locales et générales des apnées du sommeil

optique voire à un œdème papillaire [3, 29]. Toutes ces perturbations provoquent un ralentissement circulatoire artériel et veineux au niveau de la rétine et du nerf optique, faisant entrer dans le cercle vicieux de la stase impliqué dans la pathogénie des OVR.

De plus, pendant l'épisode apnéique, les efforts respiratoires luttant contre la fermeture des voies aériennes supérieures provoquent une négativation de la pression intrathoracique avec une gêne au retour veineux et une augmentation de la stase veineuse [31].

Au contraire, à la fin de l'apnée, lors de la reprise brutale de la respiration (plusieurs dizaines de fois par nuit), les réveils ou micro-éveils provoquent une augmentation subite de la tension artérielle, provoquant des perturbations hémodynamiques brutales et répétitives dans les vaisseaux rétiens où la circulation sanguine était déjà ralentie et anormale.

En plus de ces perturbations vasculaires, il est prouvé que le SAS, par la fragmentation et déficit chronique en sommeil, provoque un stress physiologique intense avec des conséquences métaboliques significatives. On retrouve une augmentation de l'activité sympathique [32], de l'agrégabilité plaquettaire et de la coagulation [33], du stress oxydatif [34], et de l'inflammation [2, 35]. Il s'y associe une majoration des dysfonctions endothéliales [36] et des dysrégulations métaboliques [37].

Tous ces effets locaux et généraux peuvent s'additionner pour générer un état d'hypercoagulabilité locale et favoriser la survenue, ainsi que l'aggravation, d'une occlusion veineuse rétinienne (**Fig. 1**).

II-3-2.3. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE DU SAS

Intérêt du traitement

La prise en charge d'un syndrome d'apnée du sommeil, symptomatique ou associé à des comorbidités,

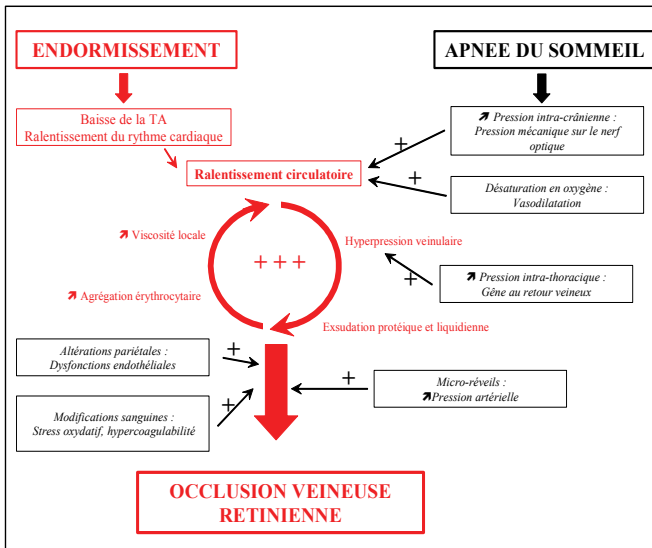


Figure 1 : Combinaison entre les mécanismes classiques incriminés dans la survenue des occlusions veineuses (en rouge) et les conséquences de l'apnée du sommeil (en noir). On remarque qu'à chaque étape, le syndrome d'apnée du sommeil peut intervenir comme facteur favorisant la thrombose (figure tirée de [7]).

apporte un bénéfice direct au patient. Elle permet une diminution des complications générales, de la mortalité [38, 39] et une amélioration de la qualité de vie [40] des patients traités par rapport aux patients non traités. Il n'y a aucun doute sur la nécessité de dépister les patients à risque et de traiter les SAS sévères.

Mesures hygiéno-diététiques et traitement

La prise en charge associe tout d'abord des mesures hygiéno-diététiques telles que la diminution de la consommation d'alcool et d'hypnotiques (benzodiazépines, barbituriques), et la *perte de poids*. Ces éléments peuvent suffire à faire disparaître le SAS dans les cas modérés.

En fonction de la gravité des symptômes et du retentissement cardiovasculaire, il peut être nécessaire de proposer en plus une *ventilation mécanique non invasive* dont les bénéfices sont prouvés sur les symptômes, la survenue de complications cardiovasculaires et la survie [39, 41]. Il existe un bénéfice potentiel réel pour le patient, mais cette ventilation mécanique n'est pas systématiquement débutée en cas de découverte d'un syndrome d'apnée du sommeil. Les indications du traitement et le suivi de ce dispositif sont du domaine des spécialistes des pathologies du sommeil. La chirurgie ORL et les *orthèses orthodontiques*, qui agissent sur l'anatomie du pharynx, semblent avoir des indications plus limitées.

Conclusion

Le syndrome d'apnée du sommeil est une pathologie fréquente mais sous diagnostiquée, avec des complications générales importantes. En ophtalmologie de nombreux éléments suggèrent que cette affection, en agissant sur la circulation rétinienne et son environnement, pourrait être un facteur de risque supplémentaire ou un facteur déclenchant pour la survenue des OVR. On ne sait pas encore si la prise en charge d'un syndrome d'apnée du sommeil peut améliorer l'évolution de l'occlusion, et si elle peut permettre de prévenir une récurrence homo ou controlatérale.

Cependant, dans la pratique clinique quotidienne, en raison des pathologies graves et potentiellement mortelles associées au SAS, il semble indispensable de rechercher les signes orientant vers ce syndrome, au moins en interrogeant les patients sur le ronflement, la somnolence diurne et les antécédents cardiovasculaires.

RÉFÉRENCES

1. Young T, Peppard PE, Gottlieb DJ. Epidemiology of obstructive sleep apnea: a population health perspective. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:1217-39.
2. Shamsuzzaman AS, Gersh BJ, Somers VK. Obstructive sleep apnea: implications for cardiac and vascular disease. *Jama* 2003;290:1906-14.
3. Lee AG, Golnik K, Kardon R, Wall M, Eggenberger E, Yedavally S. Sleep apnea and intracranial hypertension in men. *Ophthalmology* 2002;109:482-5.
4. Capampangan DJ, Wellik KE, Parish JM, Aguilar MI, Snyder CR, Wingerchuk D et al. Is obstructive sleep apnea an independent risk factor for stroke? A critically appraised topic. *Neurologist*;16:269-73.
5. Grover DP. Obstructive sleep apnea and ocular disorders. *Curr Opin Ophthalmol*;21:454-8.
6. Partinen M, Jamieson A, Guilleminault C. Long-term outcome for obstructive sleep apnea syndrome patients. Mortality. *Chest* 1988;94:1200-4.
7. Leroux les Jardins G, Glacet-Bernard A, Lasry S, Housset B, Coscas G, Soubrane G. Occlusion veineuse rétinienne et syndrome d'apnée du sommeil. *J Fr Ophthalmol* 2009;32:420-4.
8. Glacet-Bernard A, Leroux les Jardins G, Lasry S, Coscas G, Soubrane G, Souied E et al. Obstructive sleep apnea among patients with retinal vein occlusion. *Arch Ophthalmol*;128:1533-8.
9. Tilleul J, Glacet-Bernard A, Coscas G, Soubrane G, Souied E. Circonstances de survenue des occlusions veineuses rétiniennes. *J Fr Ophthalmol* 2011;34:318-24.
10. Oh J, Oh IK, Huh K. Diurnal variation of the incidence of symptomatic branch retinal vein occlusion. *Ophthalmologica* 2007;221:251-4.
11. Young T, Evans L, Finn L, Palta M. Estimation of the clinically diagnosed proportion of sleep apnea syndrome in middle-aged men and women. *Sleep* 1997;20:705-6.
12. Young T, Shahar E, Nieto FJ, Redline S, Newman AB, Gottlieb DJ et al. Predictors of sleep-disordered breathing in community-dwelling adults: the Sleep Heart Health Study. *Arch Intern Med* 2002;162:893-900.
13. Bixler EO, Vgontzas AN, Lin HM, Ten Have T, Rein J, Vela-Bueno A et al. Prevalence of sleep-disordered breathing in women: effects of gender. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:608-13.
14. Kapur VK, Redline S, Nieto FJ, Young TB, Newman AB, Henderson JA. The relationship between chronically disrupted sleep and healthcare use. *Sleep* 2002;25:289-96.
15. Glueck CJ, Wang P, Bell H, Rangaraj V, Goldenberg N. Associations of thrombophilia, hypofibrinolysis, and retinal vein occlusion. *Clin Appl Thromb Hemost* 2005;11:375-89.

16. Punjabi NM. The epidemiology of adult obstructive sleep apnea. *Proc Am Thorac Soc* 2008;5:136-43.
17. Klein R, Moss SE, Meuer SM, Klein BE. The 15-year cumulative incidence of retinal vein occlusion: the Beaver Dam Eye Study. *Arch Ophthalmol* 2008;126:513-8.
18. Koizumi H, Ferrara DC, Brue C, Spaide RF. Central retinal vein occlusion case-control study. *Am J Ophthalmol* 2007;144:858-63.
19. Risk factors for central retinal vein occlusion. The Eye Disease Case- Control Study Group. *Arch Ophthalmol* 1996;114:545-54.
20. Leveque TK, Yu L, Musch DC, Chervin RD, Zacks DN. Central serous chorioretinopathy and risk for obstructive sleep apnea. *Sleep Breath* 2007;11:253-7.
21. Farney RJ, Walker LE, Jensen RL, Walker JM. Ear oximetry to detect apnea and differentiate rapid eye movement (REM) and non-REM (NREM) sleep. Screening for the sleep apnea syndrome. *Chest* 1986;89:533-9.
22. Shah NA, Yaggi HK, Concato J, Mohsenin V. Obstructive sleep apnea as a risk factor for coronary events or cardiovascular death. *Sleep Breath*;14:131-6.
23. Takama N, Kurabayashi M. Influence of untreated sleep-disordered breathing on the long-term prognosis of patients with cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 2009;103:730-4.
24. Tregear S, Reston J, Schoelles K, Phillips B. Obstructive sleep apnea and risk of motor vehicle crash: systematic review and meta-analysis. *J Clin Sleep Med* 2009;5:573-81.
25. AlGhanim N, Comondore VR, Fleetham J, Marra CA, Ayas NT. The economic impact of obstructive sleep apnea. *Lung* 2008;186:7-12.
26. Irrmann C, Le Borgne S, Dahlet C, Waller C, Dupeyron JP. Hémodilution normovolémique préopératoire par érythrophrèse. *Ann Fr Anesth Reanim* 1993;12:247-50.
27. Mojón DS, Hedges TR, 3rd, Ehrenberg B, Karam EZ, Goldblum D, Abou-Chebl A et al. Association between sleep apnea syndrome and nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. *Arch Ophthalmol* 2002;120:601-5.
28. Pepin JL, Chiquet C, Tamisier R, Levy P, Almanjourni A, Romanet JP. Frequent loss of nyctohemeral rhythm of intraocular pressure restored by nCPAP treatment in patients with severe apnea. *Arch Ophthalmol*;128:1257-63.
29. Purvin VA, Kawasaki A, Yee RD. Papilledema and obstructive sleep apnea syndrome. *Arch Ophthalmol* 2000;118:1626-30.
30. Ezra DG, Beaconsfield M, Sira M, Bunce C, Wormald R, Collin R. The associations of floppy eyelid syndrome: a case control study. *Ophthalmology*;117:831-8.
31. Virolainen J, Ventila M, Turto H, Kupari M. Effect of negative intrathoracic pressure on left ventricular pressure dynamics and relaxation. *J Appl Physiol* 1995;79:455-60.
32. Somers VK, Dyken ME, Clary MP, Abboud FM. Sympathetic neural mechanisms in obstructive sleep apnea. *J Clin Invest* 1995;96:1897-904.
33. Eisensehr I, Ehrenberg BL, Noachtar S, Korbett K, Byrne A, McAuley A et al. Platelet activation, epinephrine, and blood pressure in obstructive sleep apnea syndrome. *Neurology* 1998;51:188-95.
34. Dean RT, Wilcox I. Possible atherogenic effects of hypoxia during obstructive sleep apnea. *Sleep* 1993;16:S15-21; discussion S21-2.
35. Jelic S, Le Jemtel TH. Inflammation, oxidative stress, and the vascular endothelium in obstructive sleep apnea. *Trends Cardiovasc Med* 2008;18:253-60.
36. Kato M, Roberts-Thomson P, Phillips BG, Haynes WG, Winnicki M, Accurso V et al. Impairment of endothelium-dependent vasodilation of resistance vessels in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation* 2000;102:2607-10.
37. Punjabi NM, Ahmed MM, Polotsky VY, Beamer BA, O'Donnell CP. Sleep-disordered breathing, glucose intolerance, and insulin resistance. *Respir Physiol Neurobiol* 2003;136:167-78.
38. Young T, Finn L, Peppard PE, Szklo-Coxe M, Austin D, Nieto FJ et al. Sleep disordered breathing and mortality: eighteen-year follow-up of the Wisconsin sleep cohort. *Sleep* 2008;31:1071-8.
39. Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E, Agustí AG. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. *Lancet* 2005;365:1046-53.
40. Kawahara S, Akashiba T, Akahoshi T, Horie T. Nasal CPAP improves the quality of life and lessens the depressive symptoms in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Intern Med* 2005;44:422-7.
41. Doherty LS, Kiely JL, Swan V, McNicholas WT. Long-term effects of nasal continuous positive airway pressure therapy on cardiovascular outcomes in sleep apnea syndrome. *Chest* 2005;127:2076-84.

AUTRES FACTEURS DE RISQUE CARDIO-VASCULAIRES

Julien Tilleul, Valérie LE TIEN, Monika VOIGT

II-3-3. 1. ARYTHMIE PAR FIBRILLATION AURICULAIRE

Après l'hypertension artérielle, l'arythmie par fibrillation auriculaire est une affection cardio-vasculaire fréquemment retrouvée, et souvent de manière significative, chez les patients ayant fait une OVCR [1]. La situation de bas débit qui accompagne les accès de fibrillation peut induire des perturbations circulatoires dans les vaisseaux rétinien qui initient l'entrée dans le cercle vicieux du ralentissement circulatoire.

II-3-3.2. TRAITEMENTS ANTIAGREGANTS ET ANTICOAGULANTS

Koizumi et coll. ont récemment mis en évidence que les traitements antiagrégants et anticoagulants (aspirine et warfarine) étaient associés de manière significative à la survenue d'OVCR, tout comme les traitements par inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine [1]. Cette fréquence a été retrouvée dans l'étude de Tilleul [2], mais sans différence significative (41,5% des OVCR et 33% des OBV versus 26,5% des témoins).

On peut supposer que ces traitements, qui pourraient être prescrits à titre thérapeutique ou préventif en pathologie vasculaire, ne sont pas des facteurs de risque d'occlusion, ce qui serait pour le moins paradoxal, mais sont le reflet d'un profil particulier de patients. La prise d'un traitement antiagrégant et/ou anticoagulant regroupe des patients ayant une pathologie vasculaire ou des troubles du rythme cardiaque, ce qui permet de faire ressortir un lien statistique qui n'existerait pas avec les antécédents cardio ou neuro-vasculaires seuls ou l'arythmie seule. D'autres études ont par ailleurs montré que la prise d'un anticoagulant tel que la warfarine ne protégeait pas contre la survenue d'une occlusion veineuse rétinienne, comme celle de Browning dans une série de 13 patients dont 4 étaient correctement anticoagulés avec INR > 2 [3, 4].

II-3-3.3. AUTRES AFFECTIONS CARDIAQUES

Chez les sujets jeunes, le prolapsus de la petite valve mitrale, théoriquement bénin, est retrouvé assez souvent à l'échographie cardiaque et pourrait provoquer une occlusion veineuse par les perturbations secondaires des fonctions plaquettaires [5].

Plusieurs cas d'OVCR ont été décrits chez de jeunes patients ayant une *communication interventriculaire anormale* donnant une désaturation du sang artériel (cardiopathie congénitale cyanogène), et compliquée d'une endocardite chez une autre jeune patiente [6, 7]. La *polyglobulie secondaire*, s'ajoutant aux désordres hémodynamiques, pourrait aussi expliquer les complications veineuses rétinien. La *maladie de Fabry* est également une cause possible d'OVCR [8]. Dans cette maladie génétique liée à l'X, les dépôts intracellulaires de sphingolipides concernent aussi les cellules endothéliales et myocardiques, ce qui aboutit à l'apparition précoce de complications cardio-vasculaires chez ces patients.

II-3-3.4. HELICOBACTER PYLORI

Helicobacter pylori (HP), bactérie à Gram négatif, est associé à plusieurs affections digestives comprenant la maladie ulcéreuse gastroduodénale, la gastrite chronique, l'adénocarcinome gastrique et le lymphome MALT de l'estomac. L'infection par HP chez l'homme est contractée le plus souvent de façon inaperçue pendant l'enfance, entraînant par la suite une inflammation chronique de la muqueuse gastrique. La transmission est essentiellement inter-humaine, par voie orale ou oro-fécale. Le taux de prévalence à HP est estimé en France à 20 % chez l'adulte [9]. Il s'agit de l'infection chronique la plus répandue de par le monde. La prise en charge en première intention de l'infection par HP dans la maladie ulcéreuse gastroduodénale comprend un traitement antibiotique (amoxicilline associée à clarithromycine) et un traitement antisécrétoire (inhibiteur de la pompe à protons).

Helicobacter Pylori et Maladies Cardio-vasculaires

Au début des années 1990, cette bactérie a été incriminée dans diverses pathologies affectant le système cardiovasculaire. Patel et coll. ont démontré une forte association entre *cardiopathie ischémique* et séropositivité à HP (odds ratio = 3,82 traduisant le fait que les patients ayant une cardiopathie ischémique ont une sérologie positive à HP 3,8 fois plus fréquemment que les sujets sans cardiopathie, et à l'inverse que les patients positifs pour HP ont 3,8

fois plus de cardiopathie ischémique que les patients séronégatifs] [10]. Ce lien est aussi retrouvé dans l'étude de Murray et coll. où les personnes séropositives à HP avaient 1,51 fois plus de risque de développer une maladie coronarienne par rapport à un groupe contrôle [11]. Ce facteur de risque était considéré comme indépendant par rapport aux autres facteurs de risque cardiovasculaire. D'autres études ont montré plus tard que HP était également un facteur de risque indépendant d'*accident vasculaire cérébral*, voire un facteur déclenchant, peut-être en favorisant la *maladie athéromateuse* [12, 13]. Le mécanisme physiopathogénique reste difficile à établir. Toutefois, l'éradication de la bactérie chez 496 patients présentant un ulcère peptique a entraîné la modification de certains *paramètres biologiques*, tels qu'une augmentation du HDL-cholestérol ($p = 0,02$) ainsi qu'une diminution de la C-Reactive Protein et du fibrinogène ($p < 0,0001$) [14].

Hélicobacter Pylori en Ophtalmologie

En ophtalmologie, l'infection à HP pourrait être impliquée dans des processus inflammatoires entraînant l'apparition de certaines pathologies oculaires. En effet, des auteurs ont mis en cause le rôle de l'infection par HP dans la *choriorétinopathie séreuse centrale* [15], dans le *glaucome* [16], certaines *uvéïtes* [17], dans les *lymphomes conjonctivaux* de type MALT [18] et dans certaines *blépharites* [19].

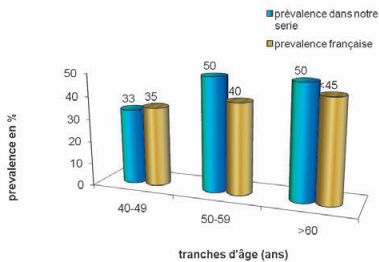


Figure 1 : Comparaison par tranche d'âge de la prévalence de l'infection à Hélicobacter Pylori dans notre série et dans la population française.

Hélicobacter Pylori et Occlusion Veineuse Rétinienne

Dans une étude pilote prospective, réalisée entre janvier 2002 et avril 2004 dans le service d'ophtalmologie du Centre Hospitalier Intercommunal de Créteil [20], 32 patients consécutifs suivis pour une occlusion de la veine centrale de la rétine ou une occlusion de branche veineuse rétinienne ont bénéficié, avec leur accord, d'une sérologie à Hélicobacter Pylori. Dans cette série, une *prévalence de 47 % de séropositivité à HP* a été observée, ce qui est supérieur à la moyenne de la prévalence dans la population française (25,4 %, $p < 0,01$). Toutefois, cette différence n'est plus significative si on compare la prévalence de l'infection par tranche d'âge (**Fig. 1**). On observe également pour les patients séropositifs à l'HP, une tendance plus importante à développer une forme ischémique ainsi qu'une acuité visuelle finale plus faible (**Fig. 2**).

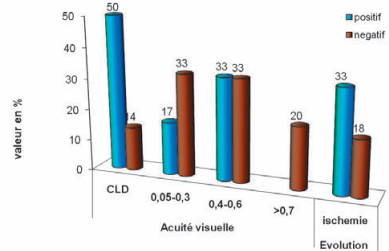


Figure 2 : Comparaison des paramètres cliniques des groupes Hélicobacter Pylori positif et négatif.

Par ailleurs, cette infection par HP pourrait expliquer le lien qu'Hayreh a retrouvé entre ulcère gastrique et occlusion veineuse rétinienne. Dans son étude épidémiologique faite sur 1108 patients, une association significative ($p < 0,0001$) a été retrouvée entre OBV et OVCR et ulcère peptique, par comparaison avec un groupe contrôle (respectivement 10,9 % versus 2,7 % pour les OBV et 6,7 % versus 2,6 % pour les OVCR) [21].

L'implication de HP dans ces diverses affections oculaires pourrait être expliquée par plusieurs hypothèses : ont été évoqués notamment : la production par la bactérie de monoxyde d'azote et de gastrine, vasodilatateurs, qui favoriseraient une réaction inflammatoire chronique de la surface oc-

laire, la libération de médiateurs pro-inflammatoires, des phénomènes d'immunité croisée entre antigène de la muqueuse gastrique et antigènes tissulaires extra-digestifs ...

En conclusion, le lien entre infection à HP et occlusion veineuse rétinienne ne peut être formellement affirmé, mais peut légitimement être évoqué au vu d'un certain nombre d'arguments épidémiologiques et scientifiques. Des investigations supplémentaires sont nécessaires afin de déterminer si cette association demeure fortuite, en raison de la forte prévalence de l'infection, ou si elle doit réellement être considérée comme facteur de risque d'une occlusion veineuse rétinienne.

RÉFÉRENCES

1. Koizumi H, Ferrara DC, Brue C, Spaide RF. Central retinal vein occlusion case-control study. *Am J Ophthalmol* 2007;144:858-63.
2. Tilleul J, Glacet-Bernard A, Coscas G, Soubrane G, Souied E. Circonstances de survenue des occlusions veineuses rétinienues. *J Fr Ophthalmol* 2011;34:318-24.
3. Browning DJ, Fraser CM. Retinal vein occlusions in patients taking warfarin. *Ophthalmology* 2004;111:1196-200.
4. Ducos de Lahitte G, Quintyn JC, Leparmentier A, Mathis A. Occlusions veineuses rétinienues survenant chez des patients traités par anticoagulants et/ou antiagrégants plaquettaires. A propos de 5 cas. *J Fr Ophthalmol* 2007;30:145-9.
5. Gonder JR, Magargal LE, Walsh PN, Rao K, Denenberg BE. Central retinal vein obstruction associated with mitral valve prolapse. *Can J Ophthalmol* 1983;18:220-2.
6. VanderVeen DK, Pasquale LR, Fulton AB. Central retinal vein occlusion in a young child with cyanotic heart disease. *Arch Ophthalmol* 1997;115:1077.
7. Ohoh AM, Lazzaro EC, Inker S. Clinicopathologic reports, case reports, and small case series: retinal venous occlusion as the initial sign of tetralogy of Fallot. *Arch Ophthalmol* 2002;120:516-7.
8. Oto S, Kart H, Kadayifcilar S, Ozdemir N, Aydin P. Retinal vein occlusion in a woman with heterozygous Fabry's disease. *Eur J Ophthalmol* 1998;8:265-7.
9. Broutet N, Sarasqueta AM, Sakarovitch C, Cantet F, Lethuair D, Megraud F. Helicobacter pylori infection in patients consulting gastroenterologists in France: prevalence is linked to gender and region of residence. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001;13:677-84.
10. Patel P, Mendall MA, Carrington D, Strachan DP, Leatham E, Molineaux N et al. Association of Helicobacter pylori and Chlamydia pneumoniae infections with coronary heart disease and cardiovascular risk factors. *Bmj* 1995;311:711-4.
11. Murray LJ, Bamford KB, O'Reilly DP, McCrum EE, Evans AE. Helicobacter pylori infection: relation with cardiovascular risk factors, ischaemic heart disease, and social class. *Br Heart J* 1995;74:497-501.
12. Markus HS, Mendall MA. Helicobacter pylori infection: a risk factor for ischaemic cerebrovascular disease and carotid atheroma. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998;64:104-7.
13. Grau AJ, Bugge F, Lichy C, Brandt T, Becher H, Rudi J. Helicobacter pylori infection as an independent risk factor for cerebral ischemia of atherothrombotic origin. *J Neurol Sci* 2001;186:1-5.
14. Pellicano R, Oliaro E, Fagoonee S, Astegiano M, Berrutti M, Saracco G et al. Clinical and biochemical parameters related to cardiovascular disease after Helicobacter pylori eradication. *Int Angiol* 2009;28:469-73.
15. Ahnoux-Zabsonne A, Quaranta M, Mauget-Faysse M. Prévalence de l'Helicobacter pylori dans la chorioretinopathie séreuse centrale et l'épithéliopathie rétinienne diffuse. *J Fr Ophthalmol* 2004;27:1129-33.
16. Izzotti A, Sacca SC, Bagnis A, Recupero SM. Glaucoma and Helicobacter pylori infection: correlations and controversies. *Br J Ophthalmol* 2009;93:1420-7.
17. Otasevic L, Walduck A, Meyer TF, Aebischer T, Hartmann C, Orlic N et al. Helicobacter pylori infection in anterior uveitis. *Infection* 2005;33:82-5.
18. Decaudin D, Ferroni A, Vincent-Salomon A, Beldjord K, Validire P, de Cremoux P et al. Ocular adnexal lymphoma and Helicobacter pylori gastric infection. *Am J Hematol*;85:645-9.
19. Sacca SC, Pascotto A, Venturino GM, Prigione G, Mastromarino A, Baldi F et al. Prevalence and treatment of Helicobacter pylori in patients with blepharitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47:501-8.
20. Voigt M, Le Tien V, Glacet-Bernard A, Zourdani A, Coscas G, Soubrane G. Helicobacter Pylori and retinal vein occlusion. *European Association for Vision and Eye Research (EVER) meeting, Vilamoura 2004, September:poster #135.*
21. Hayreh SS, Zimmerman B, McCarthy MJ, Podhajsky P. Systemic diseases associated with various types of retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol* 2001;131:61-77.

ANOMALIES DE L'HEMOSTASE

Jacqueline CONARD

II-4-1. ANOMALIES DE L'HEMOSTASE

Il est classique de demander à un hématologue quels sont les facteurs de risque biologiques de thrombose. Des facteurs de risque acquis ou constitutionnels (thrombophilies biologiques) sont bien connus [1]. Ils sont le plus souvent associés à des thromboses veineuses des membres ou des embolies pulmonaires, ils ont parfois d'autres localisations (thromboses veineuses cérébrales, rénales, de la veine porte) mais les occlusions veineuses rétinienne (OVR) sont exceptionnellement rapportées. On peut d'ailleurs remarquer que le terme d'**occlusion** rétinienne et non de **thrombose** témoigne probablement de l'incertitude de la présence d'un thrombus. Il est donc possible que les facteurs de risque d'OVR soient différents de ceux observés dans les autres thromboses veineuses.

L'objectif de ce travail a été de rechercher une relation entre les OVR et les états d'hypercoagulabilité à la lumière de l'analyse approfondie de la littérature, en privilégiant les méta-analyses compte tenu du nombre important de publications ne comportant qu'un nombre limité de patients.

Les occlusions veineuses rétiniennes surviennent surtout chez les sujets âgés et leur prévalence est de 1 à 2% après l'âge de 40 ans [2]. Elles concernent soit la veine centrale de la rétine (OVCR), soit une branche (OBV) et elles peuvent être ischémiques ou non [3]. Leur physiopathologie est mal connue mais elle semble différente pour les OVCR et les OBV, ces dernières, situées à un croisement artère-veine, étant fréquemment associées à un phénomène mécanique.

La *triade de Virchow* est évoquée dans le mécanisme des thromboses veineuses en général : altération de la paroi vasculaire, stase sanguine et modifications de la coagulation (hypercoagulabilité). La **stase** est favorisée par la viscosité du sang qui peut être liée à la polyglobulie, l'hyperleucocytose, l'agrégation des érythrocytes, la drépanocytose, l'hyperplaquetose : elle fait l'objet d'un autre chapitre de cet ouvrage. Des anomalies de l'**hémostase** responsables d'une hypercoagulabilité peuvent aussi favoriser les thromboses. Elles peuvent théoriquement concerner les différentes étapes aboutissant à la formation et à la persistance d'un thrombus : activation des plaquettes, hypercoagulabilité

avec génération excessive de thrombine, hypofibrinolyse entraînant la persistance de dépôts de fibrine ou encore hyperhomocystéinémie avec altération de l'endothélium (activation anormale de la protéine C par la thrombomoduline).

Des anomalies héréditaires de l'hémostase prédisposant aux thromboses veineuses, appelées *thrombophilies*, ont été identifiées [1]. Les principales sont les déficits en inhibiteurs physiologiques de la coagulation : antithrombine (AT), protéine C (PC), protéine S (PS) ainsi que la mutation Facteur V Leiden (FVL), responsable d'une résistance à la PC activée (RPCA) et la mutation G20210A du gène de la Prothrombine ou Facteur II (PT G20210A), qui est associée à une augmentation du facteur II dans le plasma.

Ces *thrombophilies biologiques héréditaires* sont transmises selon le *mode autosomal dominant* et le premier épisode de thrombose veineuse des membres ou d'embolie pulmonaire survient le plus souvent avant l'âge de 50 ans, donc à un âge où les OVR sont peu fréquentes. Il est donc probable que la fréquence des thrombophilies varie avec la sélection des OVR en fonction de l'âge de survenue et de l'existence d'antécédents familiaux.

Les thrombophilies sont le plus souvent des anomalies isolées à l'état hétérozygote, plus rarement des anomalies homozygotes et parfois des anomalies combinées, en particulier l'association du Facteur V Leiden et de la prothrombine G20210A, qui sont les thrombophilies les plus fréquentes.

La thrombose veineuse est multifactorielle et les facteurs de risque de *maladie thrombo-embolique veineuse* (METV) sont souvent associés à des situations à risque (intervention chirurgicale, immobilisation prolongée par un plâtre ou lors d'un long voyage en avion ou en voiture, ou même devant un ordinateur ou un poste de télévision, grossesse par exemple), ou des traitements hormonaux (contraception œstro-progestative, ménopause, cancer du sein) [1].

Les *thromboses artérielles* (infarctus cérébraux ou du myocarde, thromboses artérielles des membres) sont essentiellement associées à l'hypertension artérielle, le tabac, le diabète, les dyslipidémies, parfois aussi à des anomalies biologiques (anticorps anticardiolipine ou anti- β 2GPI, anticoagulant cir-

Facteurs de risque de thrombose artérielle et veineuse
<ul style="list-style-type: none"> ○ ○ Syndrome des anti-phospholipides (anticoagulant circulant et anticardiolipine) ○ Hyperhomocystéinémie (mutation 677TT du gène de la MTHFR) ○ Augmentation du fibrinogène ○ Augmentation du PAI-1 ○ Augmentation de la Lp(a)
Facteurs de risque veineux biologiques (thrombophilie)
<ul style="list-style-type: none"> ○ Mutation du gène du Facteur V Leiden ○ Mutation G20210A du gène du facteur II ○ Déficit en Protéine S, ○ Déficit en Protéine C ○ Déficit en Anti-Thrombine III ○ Augmentation des facteurs VIII, IX et XI ○ Déficit en facteur XII

MTHFR : méthylène-tétrahydrofolate réductase, PAI : inhibiteur de l'activateur du plasminogène, Lp(a) : lipoprotéine(a)

Tableau 1 : Principales anomalies biologiques recherchées dans les d'OVR

culant, hyperhomocystéinémie), et de façon plus incertaine à des anomalies de la fibrinolyse (taux élevé de l'inhibiteur physiologique de la fibrinolyse, PAI-1).

L'association éventuelle d'anomalies de l'hémostase aux OVR a été abordée dans différentes revues (**Tableau 1**) [4-7]. Les OVR sont fréquemment associées à des facteurs de risque considérés comme classiques, qui peuvent induire une altération vasculaire : hypertension artérielle, diabète, hypercholestérolémie qui sont donc des facteurs de risque d'athérosclérose et de thrombose artérielle. Les différentes phases de l'hémostase ont été étudiées.

II-4-1.1. FONCTIONS PLAQUETTAIRES

L'activation des plaquettes joue un rôle important dans l'athérosclérose et elle est plus souvent impliquée dans la survenue des thromboses artérielles que des thromboses veineuses. Elle est difficile à étudier en raison de problèmes techniques qui nécessitent des conditions de prélèvement rigoureuses et des techniques d'étude bien standardisées, ce qui n'est pas toujours le cas. Ainsi, l'étude des plaquettes n'est généralement pas possible à distance du prélèvement sur du plasma congelé.

Les fonctions plaquettaires ont été peu étudiées chez les patients ayant une OVR et dans des études

relativement anciennes, les résultats sont discordants [8, 9]. Plus récemment, une augmentation de la réponse des plaquettes au collagène et à la thrombine a été observée chez des patients ayant une OVR [10-12]. Si l'hyperactivité plaquettaire était confirmée, l'efficacité des antiplaquettaires pourrait être considérée dans des études appropriées [13], en particulier lorsque les facteurs de risque artériel sont présents.

II-4-1.2 COAGULATION

II-4-1.2.1 Augmentation de facteurs/marqueurs d'activation de la coagulation

Les facteurs VIII, IX, XI et le fibrinogène sont associés à une fréquence augmentée de maladie thromboembolique veineuse : thrombose veineuse des membres et embolie pulmonaire. Les augmentations du facteur VIII peuvent être acquises (états inflammatoires, diabète), et un taux élevé de ce facteur est aussi considéré comme un facteur de risque permanent de thrombose veineuse bien qu'il n'ait pas encore été découvert d'anomalie génétique du facteur VIII associée à la survenue de MTEV.

Une augmentation du facteur VIII (taux moyen : 175%, extrêmes 152-248%) a été observée dans 7 cas d'OVR sur 50 (14%) dans l'étude de Turello : la majorité des patients avait des facteurs classiques dont le diabète [14].

Des taux élevés de marqueurs d'activation de la coagulation, tels que Fragment 1+2 de la prothrombine (F1+2), Facteur VII activé et D-dimères ont été rapportés chez les patients avec OVR [15].

II-4-1.2.2 Déficit en Facteur XII.

Les déficits en Facteur XII sont associés à des allongements du TCA (temps de céphaline+activateur) mais n'augmentent pas le risque de saignement. Par contre, ils ont été considérés comme des facteurs de risque de thrombose après la mort d'embolie pulmonaire de M. Hageman, patient qui a donné son nom à ce déficit.

Le rôle de ce facteur comme facteur de risque de thrombose est maintenant mis en doute. Des taux abaissés de Facteur XII (taux moyen : 48.5%, extrêmes 37-52%) ont été observés [14], surtout chez les patients de moins de 45 ans (p < 0.006) [16].

II-4-1.2.3 Déficiences en inhibiteurs physiologiques de la coagulation

Anomalie Biologique	Population européenne Prévalence (%)	Patients avec MTEV Prévalence (%)	Après le 1 ^{er} épisode de MTEV Risque Relatif	Patients avec OVR OR (IC 95%)
Déficit en AT	0,02%	1%	50	
Déficit en PC	0,2%	3%	15	
Déficit en PS	≤ 1%	3%	2	
FVL hétérozygote	4%	16%	4	1,5 (1,0-2,2) 1,66 (1,19-2,32)*
Prothrombine G20210A	2%	5%	2,5	1,6 (0,8-3,2)
Anticorps anticardiopline	2%	5-15%	2,5%**	3,9 (2,3-6,7)
Anticoagulant circulant	1 à 2%	5 à 15%	5,6**	
Hyperhomocystéinémie	5-10%	10-20%	2,5	8,9 (5,7-13,7)
MTHFR homozygote	10%	10%	1	1,2 (0,9-1,6)

*MTEV : maladie thromboembolique veineuse, OVR : occlusion veineuse rétinienne, OR : odds ratio, AT : antithrombine III, PC : protéine C, PS : protéine S, FVL : facteur V Leiden, MTHFR : mutation du gène de la méthylène-tétra-hydrofolate réductase à l'état homozygote, * : selon (17), ** : selon (27).*

Tableau 2 : Prévalence et risque de MTEV et d'OVR des différentes anomalies biologiques, selon [1, 17, 27].

Leurs prévalences dans la population générale et chez les patients ayant eu des thromboses sont variables et leurs sévérités différentes [1] (**Tableau 2**). Le déficit en antithrombine III qui est le plus rare (0,02% dans la population générale, 1 à 2% chez les patients ayant eu une MTEV) est associé au risque de thrombose le plus important (multiplié par 30 à 50). Les déficits en protéine C et protéine S sont un peu plus fréquents. Ces déficits sont absents ou très rares dans les petites séries de patients ayant une OVR [17, 18].

II-4-1.2.4 Facteur V Leiden.

Le Facteur V Leiden qui est associé à une résistance à la Protéine C activée est la plus fréquente des thrombophilies héréditaires (4 à 7% dans la population générale, 16 à 20% chez les patients ayant eu une MTEV) [1] (**Tableau 2**). Cette mutation n'est pas retrouvée dans les populations asiatiques et africaines. Le risque de thrombose veineuse des muta-

tions hétérozygotes est modéré (multiplié par 4 à 7), il est plus élevé dans les mutations homozygotes qui sont plus rares. Le test de résistance à la PC activée peut être réalisé dans un premier temps, suivi, s'il est anormal, par la recherche de la mutation sur l'ADN, ou recherche d'emblée sur l'ADN.

Chez les patients ayant une OVR, des résultats discordants ont été publiés probablement en raison du nombre limité des patients dans certaines études, ou de résultats difficilement interprétables en raison de l'hétérogénéité des pathologies (occlusions veineuses ou artérielles, veine centrale ou branche). La *méta-analyse de Janssen* [19] a réuni 14 études castémoin (792 OVR et 1418 témoins) sans tenir compte du type d'OVR (veine centrale ou branche) ni de l'âge lors de la survenue de l'OVR. Les odds ratios (OR) étaient compris entre 0,6 et 6,9 et les associations avec l'OVR significatives ou non. L'OR global était de 1,5 (IC95% 1,0-2,2), l'association était donc globalement significative mais

modérée. Une autre *méta-analyse réalisée par Rehak* [17] a concerné seulement les patients ayant une OVR sans facteurs de risque classiques. L'association était significative : OR 1.66 (IC 95% 1,19-2,32). Dans cette étude portant sur 121 cas d'OVR avec (n=92) ou sans (n=29) facteurs de risque classiques associés, la mutation FVL était plus fréquente en l'absence de facteurs de risque (24% versus 4,3%). Les occlusions de la veine centrale ou d'une branche ont été séparées dans certaines études mais elles comportaient des effectifs trop faibles pour en tirer des conclusions [14, 20, 21].

Enfin, des patients ayant une OVR ou une OBV ont été comparés à un groupe de patients ayant une thrombose veineuse profonde des membres [22]. La mutation FVL était présente dans 13 des 48 cas d'OVR (27%) et 40 des 209 cas de thrombose veineuse profonde (19%).

II-4-1.2.5 Mutation G20210A du gène de la prothrombine ou Facteur II.

Cette mutation, décrite pour la première fois en décembre 1996, est la deuxième plus fréquente des thrombophilies héréditaires (Tableau 2). Elle est associée à des taux élevés de Facteur II dans le plasma mais ce dosage ne permet pas le dépistage de la mutation G20210A. Le test sur l'ADN est indispensable.

Cette mutation est absente ou très rare dans les OVR [14, 18, 20, 22-26] et dans la méta-analyse de Janssen qui a réuni 12 études cas-témoins (700 patients ayant différents types d'OVR et 1334 témoins), la différence n'était pas significative : OR 1,6 [IC 0,8-3,2] [19].

II-4-1.2.6 Anticorps antiphospholipides.

La présence d'anticorps anticardiolipine (ACL) fait partie du *syndrome des antiphospholipides* qui comprend au moins un des caractères cliniques suivants : thrombose veineuse, artérielle ou complications de la grossesse, et une anomalie biologique : anticoagulant circulant (ACC), anticorps anticardiolipine ou anti- β_2 GP1 [27]. La première manifestation de syndrome des antiphospholipides peut être une OVR, avant l'apparition d'un lupus érythémateux disséminé. Les ACC prolongent in vitro les tests phospholipides-dépendants, comme le temps de céphaline+activateur (TCA) ou le temps de Quick.

La fréquence de taux élevés d'ACL est de 2 à 4% dans la population générale. Chez les patients avec un lupus et thrombose veineuse ou embolie pulmonaire, l'augmentation des ACL est moins importante que celle observée en présence d'anticoagulant circulant avec des OR de 2,5 et 5,6 respectivement [28]. Des ACL élevés ont été rapportés dans 11 à 43% des cas dans différentes séries d'OVR [29-32]. Dans la méta-analyse de Janssen, qui comprend 7 études cas-témoins, les taux d'ACL, essentiellement IgG, sont augmentés : OR 3,9 (IC 95% 2,3-6,7) compris entre 2,1 et 8,5 [19].

Un cas d'anticorps anti-phosphatidyléthanolamine isolé a récemment été rapporté dans un cas d'OVR [33].

II-4-1.3 FIBRINOLYSE

Inhibiteur de l'activateur du Plasminogène (PAI-1)

Il s'agit de l'inhibiteur physiologique de la fibrinolyse. Celle-ci a pour but d'éliminer les dépôts de fibrine qui pourraient se former et entraîner un gène à la circulation. Une augmentation du PAI-1 pouvant être responsable d'hypofibrinolyse est observée chez les patients diabétiques ou obèses et a été considérée comme un facteur de risque cardiovasculaire.

Une augmentation significative du PAI-1 a été trouvée par Marcussi [26] et Turello [14] dans 12 et 17% des cas d'OVR. Un Odds Ratio de 4,93 (IC 95% 1.70-14.30 ; p=0.003) a été trouvé en analyse multivariée incluant en particulier l'âge, le diabète et le cholestérol [34]. Les taux élevés de PAI-1 ont été rapportés au polymorphisme 4G/5G du gène du PAI-1 mais ce polymorphisme n'est pas considéré comme un facteur de risque de thrombose en général [35] et les résultats concernant l'OVR ne montrent pas non plus de relation entre PAI-1 4G/5G et OVR [34].

Lipoprotéine (a) ou Lp(a)

La Lp(a) est une LDL (Low Density Lipoprotein) qui contient de l'apoprotéine(a) et cette dernière a une étroite homologie de structure avec le plasminogène, enzyme responsable de la fibrinolyse. Elle a comme le plasminogène une structure en 'Kringles', c'est-à-dire en boucles, de même aussi que le t-PA (activateur tissulaire du plasminogène), l'urokinase ou la prothrombine. Elle aurait un effet athérogène et aussi thrombogène par son action

antifibrinolytique en raison d'une compétition de la Lp(a) avec le plasminogène ou le t-PA pour les sites de fixation à la fibrine. La Lp(a) pourrait aussi influencer la sécrétion endothéliale du t-PA et du PAI-1. Son taux est indépendant de l'âge mais des taux élevés ont été observés en cas de diabète et de thrombose artérielle chez l'enfant [36].

La Lp(a) a été dosée en cas d'OVR [14-16, 26, 37, 38]. Les taux sont globalement plus élevés, présents dans environ 12% des cas, sans différence entre les OVCR et les OBV. La différence, non retrouvée en 2001 chez 100 patients en analyse multivariée tenant compte des facteurs de risque classiques tels que en particulier, l'âge, le diabète, le cholestérol, a été retrouvée par la même équipe en 2010 chez un nombre plus important de patients, d'âge moyen 66 ans [26, 38]. Dans cette étude, un taux supérieur à 300mg/L est un facteur de risque avec des odds ratio compris entre 2,15 (IC 95% 1,39-3,32, $p=0,0001$) et 3,48 (IC 95% 1,88-6,43, $p<0,00001$) selon le nombre de variables prises en compte. Dans une autre étude, les taux n'étaient pas différents chez des patients de moins de 45 ans [16].

Ainsi, la fibrinolyse a été peu étudiée dans les OVR. L'influence connue de l'âge, l'hypertriglycéridémie et l'obésité sur les dosages de PAI-1 et Lp(a) doit être prise en compte.

II-4-1.4 HOMOCYSTEINE

L'homocystéine est un acide aminé soufré qui résulte du catabolisme de la méthionine ou de la cystathionine. Son augmentation peut être d'origine héréditaire ou associée à une insuffisance d'apport alimentaire d'acide folique, vitamine B6 ou vitamine B12, ou encore à un diabète, une insuffisance rénale ou une hyperthyroïdie par exemple.

Certaines augmentations modérées peuvent être corrigées par une alimentation riche en légumes et en fruits.

L'hyperhomocystéinémie est associée à l'athérosclérose et à une augmentation du risque d'infarctus du myocarde, d'accidents ischémiques cérébraux et aussi de thrombose veineuse mais la causalité est incertaine [39, 40]. Les hyperhomocystéinémies héréditaires sévères, liées à la forme homozygote de l'anomalie génétique, sont responsables de la survenue de thromboses veineuses et artérielles chez le sujet jeune (*homocystinurie*). Le mécanisme des thromboses n'est pas clair : action sur l'endothé-

lium vasculaire, trouble de l'activation de la protéine C ou de la fibrinolyse.

La correction de l'hyperhomocystéinémie par l'administration d'acide folique, de vitamine B12 ou de vitamine B6 ne semble pas diminuer le risque de thrombose. La prévalence de l'hyperhomocystéinémie dans la population générale est estimée à 5 à 10% tandis que l'homocystinurie est très rare (environ 1 cas pour 200 000). La mutation 677TT du gène de la MTHFR (méthylène-tétrahydrofolate réductase), à l'état homozygote, est associée des hyperhomocystéinémies mais il n'a pas été démontré qu'elle soit un facteur de risque de thrombose.

Chez les patients ayant une OVR, une hyperhomocystéinémie a été observée [14, 26, 29, 31, 41, 42] et dans la méta-analyse de Janssen qui a réuni 11 études (527 patients, 955 témoins), sans tenir compte de l'âge des patients ni de l'existence éventuelle des facteurs de risque classiques, l'odds ratio était de 8,9 (IC 95% 5,7-13,7) [19]. Bien que les augmentations soient significatives (>95^e percentile), les taux étaient le plus souvent très modérément augmentés. Dans l'étude plus récente de Turello qui comprenait une proportion importante de patients ayant des facteurs de risque classiques, 58% des patients avaient une hyperhomocystéinémie [14].

La mutation MTHFR n'est pas rare : elle a été trouvée chez 17% des témoins et 40% des cas d'OVCR ($p=0,04$) [26]. Dans la méta-analyse de Janssen à partir de 10 études cas-témoins (581 patients, 1080 témoins), les odds ratio étaient compris entre 0,5 et 3,5 et globalement, l'OR était de 1,2 (IC95% 0,9-1,6) donc non significatif avec une hétérogénéité significative entre les études [19].

II-4-1.5 MUTATION JAK2 (V617F).

La mutation ponctuelle de la tyrosine kinase JAK2 découverte récemment aide au diagnostic de polyglobulie de Vaquez et de thrombocythémie essentielle [43]. Sa prévalence est également élevée dans des cas de thromboses digestives sans syndrome myéloprolifératif, mais cette mutation n'est pas plus fréquente en cas de thrombose veineuse des membres.

La mutation V617F et aussi des mutations moins communes : L611S, C616Y et D620E ont été recherchées chez 31 patients consécutifs ayant une OVCR idiopathique. Aucune de ces mutations n'a été trouvée [44].

II-4-1.6 ANOMALIES DANS DES SOUS-GROUPES D'OVR.

Les anomalies biologiques décrites plus haut ont été analysées dans des sous-groupes de patients en tenant compte de l'âge de survenue, de la présence d'épisode thrombo-embolique avant l'OVR, de l'existence concomitante des facteurs de risque classiques : hypertension, diabète, hypercholestérolémie.

L'importance des thrombophilies en fonction de l'âge de survenue de l'OVR a été soulignée dans plusieurs études. Ainsi, dans l'étude d'Arsène qui comporte 234 patients consécutifs avec OVR, une thrombophilie a été détectée dans 22 cas (12 FVL et 9 FII G20210A hétérozygotes, 1 déficit en PS, aucun cas de déficit en AT ou PC) [24]. Le premier épisode d'OVR est survenu avant 60 ans chez 14 des 22 patients (64%) qui avaient une anomalie de la coagulation, et chez seulement 72 des 212 patients (34%) qui n'avaient pas d'anomalie ($p=0,006$). Le FVL était l'anomalie la plus fréquente avant 60 ans.

Cette notion de l'âge était retrouvée aussi dans l'étude de Kuhl-Hattenbach [16]. Les patients ayant 45 ans ou moins avaient une prévalence élevée d'anomalies de la coagulation et des antécédents familiaux de thrombose veineuse étaient fréquents. L'analyse multivariée a montré que la RPCA ($p=0,014$), les anticorps antiphospholipides ($p=0,22$) et les déficits en inhibiteurs de la coagulation ($p=0,05$) sont des facteurs de risque indépendants avant 45 ans. En revanche, le risque lié à l'homocystéine est plus élevé après 50 ans [45]. La fréquence des anomalies de la coagulation est plus élevée chez les patients qui n'ont pas de facteurs de risque tels qu'hypertension artérielle, diabète, hyperlipémie : 37% en l'absence de facteurs de risque, 7,6% en leur présence [18].

En conclusion, des modifications biologiques retentissant sur l'hémostase ont été décrites chez les patients ayant une OVR. Le nombre de patients étudiés était souvent limité, les groupes n'étaient pas

Les OVR sont souvent associées aux facteurs «classiques» de thrombose artérielle : HTA, diabète, hypercholestérolémie
L'hyperhomocystéinémie et les taux élevés d'anticorps anticardiolipine, facteurs de risque de thrombose à la fois artérielle et veineuse, sont des <i>facteurs de risque indépendants</i> d'OVR
En l'absence de facteurs de risque classiques, chez les patients de moins de 50 ans ayant des antécédents de MTEV, certaines anomalies sont plus fréquentes : <ul style="list-style-type: none"> o augmentation des anticorps anticardiolipine o hyperhomocystéinémie o thrombophilies héréditaires et en particulier : Facteur V Leiden
L'interprétation des tests doit tenir compte des modifications associées : <ul style="list-style-type: none"> o Traitements : taux abaissés de PC et PS sous AVK ACC : ininterprétables sous héparine non fractionnée intraveineuse ou sous-cutanée, pas de problème avec les HBPM ou AVK ACL : pas d'interférence avec les traitements anticoagulants o Contraception œstro-progestative : taux abaissés de PS o Grossesse : diminution de la PS o Régime alimentaire : taux élevé d'homocystéine en cas d'apport faible en folates

MTEV : maladie thromboembolique veineuse, OVR : occlusion veineuse rétinienne, HTA : hypertension artérielle, PC : protéine C, PS : protéine S, AVK : traitement anticoagulant par anti-vitamine K, ACC : anti-coagulant circulant, HBPM : héparine de bas poids moléculaire, ACL : anticorps anticardiolipine.

Tableau 3 : Principales recommandations pour le bilan des OVR

homogènes, la distinction entre OVCR et OBV était rarement faite.

L'hyperhomocystéinémie et les taux élevés d'anticorps antiphospholipides, qui sont classiquement des facteurs de risque à la fois artériels et veineux, ont été rapportés comme étant des facteurs de risque indépendants d'OVR, auxquels on pourrait ajouter la Lp(a). En revanche, les thrombophilies biologiques, facteurs de risque veineux, semblent avoir un rôle mineur. Ces constatations, prises en compte dans des recommandations britanniques, ont conduit à ne pas recommander la recherche de thrombophilie en cas d'occlusion veineuse rétinienne [46]. L'artériosclérose pourrait avoir un rôle important dans le développement de l'OVR, d'autant que les facteurs classiques tels que hypertension artérielle, diabète, hypercholestérolémie sont des facteurs classiques d'OVR [47].

Toutefois, l'hypercoagulabilité pourrait jouer un rôle accessoire, et seulement chez des sujets sélectionnés. En effet, chez les patients considérés comme jeunes (de moins de 45, 50 ou 60 ans selon les études) qui n'ont pas les facteurs classiques d'OVR, la prévalence des thrombophilies héréditaires est plus élevée, surtout en cas d'antécédents familiaux de thrombose. Une meilleure connaissance des facteurs de risque biologiques présents chez les patients ayant un OVR, en distinguant les OVCR et les OBV, pourrait orienter le choix thérapeutique : traitement antithrombotique (anticoagulant ou antiplaquettaire), réduction des taux d'homocystéine par des traitements vitaminiques, mais des études complémentaires sont indispensables (Tableau 3).

REFERENCES

1. Rosendaal FR. Risk factors for venous thrombotic disease. *Thromb Haemost* 1999;82:610-9.
 2. Wong TY, Scott IU. Clinical practice. Retinal-vein occlusion. *N Engl J Med* 2010;363:2135-44.
 3. Hayreh SS, Podhajsky PA, Zimmerman MB. Natural history of visual outcome in central retinal vein occlusion. *Ophthalmology* 2011;118:119-33 e1-2.
 4. Vine AK, Samama MM. The role of abnormalities in the anticoagulant and fibrinolytic systems in retinal vascular occlusions. *Surv Ophthalmol* 1993;37:283-92.
 5. Heron E. Occlusions veineuses rétinienne. *Rev Med Interne* 2010;31:434-9.

6. Rehak M, Wiedemann P. Retinal vein thrombosis: pathogenesis and management. *J Thromb Haemost* 2010.
 7. Marcucci R, Soffi F, Grifoni E, Sodi A, Prisco D. Retinal vein occlusions: a review for the internist. *Intern Emerg Med* 2010.
 8. Priluck IA. Impending central retinal vein occlusion associated with increased platelet aggregability. *Ann Ophthalmol* 1979;11:79-84.
 9. Walsh PN, Goldberg RE, Tax RL, Magargal LE. Platelet coagulant activities and retinal vein thrombosis. *Thromb Haemost* 1977;38:399-406.
 10. Leoncini G, Bruzzese D, Signorello MG, Armani U, Piana A, Ghiglione D et al. Platelet activation by collagen is increased in retinal vein occlusion. *Thromb Haemost* 2007;97:218-27.
 11. Leoncini G, Signorello MG, Segantin A, Giacobbe E, Armani U, Piana A et al. In retinal vein occlusion platelet response to thrombin is increased. *Thromb Res* 2009;124:e48-55.
 12. Watson PG, Gordon JL, Kok D, Eisenlohr C. Platelet aggregation studies in ischaemic retinal vascular disease. *Trans Ophthalmol Soc U K* 1971;91:223-30.
 13. Fateh-Moghadam S, Gawaz M. Retinal vein occlusion disease and platelet activation: will antiplatelet therapy be a promising therapeutic strategy for patients with retinal vein occlusion disease in the future? *Thromb Haemost* 2007;97:169-70.
 14. Turello M, Pasca S, Daminato R, Dello Russo P, Giacomello R, Venturelli U et al. Retinal vein occlusion: evaluation of «classic» and «emerging» risk factors and treatment. *J Thromb Thrombolysis* 2010;29:459-64.
 15. Bandello F, Viganò D, Angelo S, Parlavacchia M, Tavola A, Della Valle P, Brancato R et al. Hypercoagulability and high lipoprotein(a) levels in patients with central retinal vein occlusion. *Thromb Haemost* 1994;72:39-43.
 16. Kuhl-Hattenbach C, Scharrer I, Luchtenberg M, Hattenbach LO. Coagulation disorders and the risk of retinal vein occlusion. *Thromb Haemost* 2010;103:299-305.
 17. Rehak M, Rehak J, Muller M, Faude S, Faude F, Siegemund A et al. The prevalence of activated protein C (APC) resistance and factor V Leiden is significantly higher in patients with retinal vein occlusion without general risk factors. Case-control study and meta-analysis. *Thromb Haemost* 2008;99:925-9.
 18. Rehak M, Krcova V, Slavik L, Eric E, Langova K, Ulehlova J et al. The role of thrombophilia in patients with retinal vein occlusion and no systemic risk factors. *Can J Ophthalmol* 2010;45:171-5.
 19. Janssen MC, den Heijer M, Cruysberg JR, Woltersheim H, Bredie SJ. Retinal vein occlusion: a form of venous thrombosis or a complication of atherosclerosis? A meta-analysis of thrombophilic factors. *Thromb Haemost* 2005;93:1021-6.

20. Kalayci D, Gurgey A, Guven D, Parlak H, Hasiripi H. Factor V Leiden and prothrombin 20210 A mutations in patients with central and branch retinal vein occlusion. *Acta Ophthalmol Scand* 1999;77:622-4.
21. Hansen L, Kristensen HL, Bek T, Ingerslev J. Markers of thrombophilia in retinal vein thrombosis. *Acta Ophthalmol Scand* 2000;78:523-6.
22. Greiner K, Peetz D, Winkgen A, Prellwitz W, Pfeiffer N, Hafner G. Genetic thrombophilia in patients with retinal vascular occlusion. *Int Ophthalmol* 1999;23:155-60.
23. Aras S, Yilmaz G, Alpas I, Baltaci V, Tayanc E, Aydin P. Retinal vein occlusion and factor V Leiden and prothrombin 20210 G:A mutations. *Eur J Ophthalmol* 2001;11:351-5.
24. Arsenic S, Delahousse B, Regina S, Le Lez ML, Pisella PJ, Gruel Y. Increased prevalence of factor V Leiden in patients with retinal vein occlusion and under 60 years of age. *Thromb Haemost* 2005;94:101-6.
25. Batioglu F, Atmaca LS, Karabulut HG, Beyza Sayin D. Factor V Leiden and prothrombin gene G20210A mutations in ocular Behcet disease. *Acta Ophthalmol Scand* 2003;81:283-5.
26. Marcucci R, Bertini L, Giusti B, Brunelli T, Fedi S, Cellai AP et al. Thrombophilic risk factors in patients with central retinal vein occlusion. *Thromb Haemost* 2001;86:772-6.
27. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost* 2006;4:295-306.
28. Wahl DG, Guillemin F, de Maistre E, Perret C, Lecomte T, Thibaut G. Risk for venous thrombosis related to antiphospholipid antibodies in systemic lupus erythematosus—a meta-analysis. *Lupus* 1997;6:467-73.
29. Glueck CJ, Bell H, Vadlamani L, Gupta A, Fontaine RN, Wang P et al. Heritable thrombophilia and hypofibrinolysis. Possible causes of retinal vein occlusion. *Arch Ophthalmol* 1999;117:43-9.
30. Glacet-Bernard A, Bayani N, Chretien P, Cochard C, Lelong F, Coscas G. Antiphospholipid antibodies in retinal vascular occlusions. A prospective study of 75 patients. *Arch Ophthalmol* 1994;112:790-5.
31. Lahey JM, Kearney JJ, Tunc M. Hypercoagulable states and central retinal vein occlusion. *Curr Opin Pulm Med* 2003;9:385-92.
32. Coniglio M, Platania A, Di Nucci GD, Arcieri P, Modzewska R, Mariani G. Antiphospholipid-protein antibodies are not an uncommon feature in retinal venous occlusions. *Thromb Res* 1996;83:183-8.
33. Matonti F, Hoffart L, Trichet E, Conrath J, Ridings B. Oblitération de la veine centrale de la rétine et anticorps anti-phosphatidyléthanolamine isolés : à propos d'un cas. *Can J Ophthalmol* 2010;45:295-6.
34. Gori AM, Marcucci R, Fatini C, Gensini F, Sticchi E, Sodi A et al. Impaired fibrinolysis in retinal vein occlusion: a role for genetic determinants of PAI-1 levels. *Thromb Haemost* 2004;92:54-60.
35. Ridker PM, Hennekens CH, Lindpaintner K, Stampfer MJ, Miletich JP. Arterial and venous thrombosis is not associated with the 4G/5G polymorphism in the promoter of the plasminogen activator inhibitor gene in a large cohort of US men. *Circulation* 1997;95:59-62.
36. Gunther G, Junker R, Strater R, Schobess R, Kurnik K, Heller C et al. Symptomatic ischemic stroke in full-term neonates : role of acquired and genetic prothrombotic risk factors. *Stroke* 2000;31:2437-41.
37. Ribeau-deau-Saindelle F, Glacet-Bernard A, Lelong F, Coscas G, Soubrane G. Occlusion veineuse rétinienne et lipoprotéine (a). *J Fr Ophtalmol* 1998;21:245-50.
38. Sofi F, Marcucci R, Fedi S, Giambene B, Sodi A, Menchini U et al. High lipoprotein (a) levels are associated with an increased risk of retinal vein occlusion. *Atherosclerosis* 2010;210:278-81.
39. den Heijer M, Rosendaal FR, Blom HJ, Gerrits WB, Bos GM. Hyperhomocysteinemia and venous thrombosis: a meta-analysis. *Thromb Haemost* 1998;80:874-7.
40. Vesin C, Horellou MH, Mairesse S. Homocystéine et risque cardiovasculaire. *Sang, Thrombose et Vaisseaux* 2007;19:143-49.
41. Blondel J, Glacet-Bernard A, Bayani N, Blacher J, Lelong F, Nordmann JP et al. Occlusions veineuses rétinienne et hyperhomocystéinémie. *J Fr Ophtalmol* 2003;26:249-53.
42. Brown BA, Marx JL, Ward TP, Hollifield RD, Dick JS, Brozetti JJ et al. Homocysteine: a risk factor for retinal venous occlusive disease. *Ophthalmology* 2002;109:287-90.
43. James C, Ugo V, Casadevall N, Constantinescu SN, Vainchenker W. A JAK2 mutation in myeloproliferative disorders: pathogenesis and therapeutic and scientific prospects. *Trends Mol Med* 2005;11:546-54.
44. Hermans C, Slachmuylder V, Gala JL, Lambert C, Detrait M. The JAK2 V617F mutation is not a cause of central retinal vein occlusion. *Thromb Haemost* 2008;100:515-6.
45. D'Angelo A, Tavola A, Fermo I, Mazzola G, Brancato R. Moderate hyperhomocysteinemia and central retinal vein occlusion. *Thromb Haemost* 2002;87:1078-9.
46. Baglin T, Gray E, Greaves M, Hunt BJ, Keeling D, Machin S et al. Clinical guidelines for testing for heritable thrombophilia. *Br J Haematol* 2010;149:209-20.
47. Meschengieser SS. Retinal vein occlusion: a venous complication in an «arterial» patient? *Thromb Haemost* 2005;93:1013.

ELEVATION DE LA VISCOSITE SANGUINE ET DE L'AGREGATION ERYTHROCYTAIRE

Agnès GLACET-BERNARD, Jacques DUFAUX

II-4-2. ELEVATION DE LA VISCOSITE SANGUINE ET DE L'AGREGATION ERYTHROCYTAIRE

Depuis les premiers travaux de Mausolf et coll. en 1973, qui avaient induit une occlusion veineuse rétinienne (OVR) expérimentale chez le singe en élevant artificiellement la viscosité sanguine [1], de nombreuses publications ont suivi au cours des années 1980 et 1990, mettant en évidence un lien fort entre les états d'hyperviscosité et la survenue ou l'aggravation des OVR. Le chapitre I-5 rapporte les bases fondamentales de l'hémorhéologie, qui étudie les différents facteurs pouvant interagir ou modifier l'écoulement sanguin. Ces bases ont un prolongement dans la justification des traitements médicaux des OVR, comme par exemple la fibrinolyse et surtout l'hémodilution.

En pratique clinique, 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 (voir chapitre suivant II-4-3). 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 considéré comme la résultante du comportement rhéologique du sang pris dans son ensemble (plasma et éléments figurés).

Selon Stoltz, il existe 5 causes du syndrome d'hyperviscosité [2] :

- accroissement du nombre d'éléments figurés du sang (polyglobulie, leucémies, lymphomes...)
- augmentation du taux des protéines plasmatiques (macroglobulinémie, ...)
- augmentation de la viscosité interne de l'hématie (hémoglobinopathies)
- perte d'élasticité de la membrane érythrocytaire (déficit constitutionnel de la membrane)
- anomalies de l'agrégation érythrocytaire, cause la plus fréquente, le plus souvent liée aux maladies cardiovasculaires dégénératives et aux facteurs de risque de l'artériosclérose.

II-4-2.1. ELEVATION DE LA VISCOSITE SANGUINE ET PLASMATIQUE DANS LES OVR

En 1976, Ring et coll. sont les premiers à mentionner une élévation de la viscosité sanguine et plasmaticque 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 [3]. Une élévation de l'hématocrite, du fibrinogène et des globulines plasmatiques était aussi relevée, 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 coll. 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 [4] ; cette élévation existait uniquement dans les formes ischémiques et non dans les formes œdémateuses.

Cette différence entre forme ischémique et forme œdémateuse n'a été retrouvée ni par Mac Grath et coll., qui relevaient néanmoins une hyperviscosité chez 53% des patients, ni par Peduzzi et coll., qui mettaient en évidence des troubles de la déformabilité (filtrabilité) érythrocytaire dans les formes ischémiques [5, 6]. Pour Wiek et coll., lorsqu'on compare les patients présentant une OVR et les patients témoins, il n'existe aucune différence significative entre la viscosité sanguine et la viscosité plasmaticque, pas plus que de trouble de la déformabilité [7]. En revanche, la diminution de la viscosité par hémodilution isovolémique s'accompagne d'une amélioration de l'état des patients présentant une OVR.

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 met en évidence 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 [8] et où des grandeurs microrhéologiques liées aux cellules devront être prises en considération (agrégabilité, déformabilité).

II-4.2.2. AGREGATION ERYTHROCYTAIRE

L'agrégation érythrocytaire est le principal déterminant de la viscosité sanguine dans les conditions de faibles taux de cisaillement, comme c'est le cas de la circulation veineuse [9]. 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 des 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).

L'élévation de l'agrégation érythrocytaire a été mise en évidence dans la plupart des maladies cardiovasculaires dégénératives : insuffisance coronarienne et infarctus myocardique, artériopathie, insuffisance vasculaire cérébrale, et les auteurs évoquent son rôle dans l'évolution vers l'ischémie [2, 10-12].

L'élévation de l'agrégation érythrocytaire 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, hyperlipoprotéïnémie, tabagisme [2, 12, 13]. Il est intéressant de noter que le glaucome, fréquemment associé aux OVR, s'accompagne également d'une élévation de l'agrégation érythrocytaire [14].

Plus récemment, elle a été impliquée dans les ano-

malies hémorhéologiques liées à l'infection au VIH ou au syndrome de choc hémorragique et traumatique, et dans l'hypertension intracrânienne idiopathique [15-17]. Dans le syndrome métabolique qui associe une surcharge pondérale, une augmentation du périmètre abdominal et qui prédispose à la maladie diabétique, l'élévation de l'agrégation érythrocytaire a également été retrouvée et elle semble liée à l'anomalie du profil lipidique et non pas au score clinique ; sa diminution a été observée après exercice physique [18].

L'agrégation érythrocytaire augmente avec l'âge, mais ce fait semble corrélé aux pathologies associées et non au vieillissement lui-même [19].

Agrégation érythrocytaire et OVR.

Plusieurs études ont retrouvé une élévation de l'agrégation érythrocytaire chez les patients présentant un OVR, dans environ 52% des cas. Les auteurs expliquaient en grande partie cette élévation par la présence de facteurs de risque de l'artériosclérose. Cependant, dans l'étude de Chabanel et coll., le groupe de patient ayant un OVR a été comparé à un groupe de patients témoins de même âge présentant la même fréquence de facteurs de risque cardio-vasculaire associés (HTA tabagisme hyperlipidémie diabète). Il existait une élévation statistiquement significative de l'agrégation érythrocytaire chez les patients ayant un OVR par rapport aux témoins, ce qui suggérait que l'élévation de l'agrégation érythrocytaire pouvait jouer un rôle dans l'apparition de l'OVR [20].

En outre, l'étude de l'agrégation érythrocytaire effectuée chez des patients jeunes, sans facteurs de risque vasculaire et ayant présenté un OVR, montrait une élévation anormale de l'agrégation érythrocytaire chez 33% des patients, ce qui correspond à une différence statistiquement significative en comparaison à des témoins appariés pour l'âge et le sexe. Chez ces patients, l'élévation de l'agrégation érythrocytaire était le seul facteur étiologique retrouvé [21].

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 encore favorisée par des conditions systémiques associées (hypertension artérielle, diabète, etc), ou encore si le débit sanguin est ralenti.

ti par un rétrécissement de calibre veineux, par un changement brutal de direction ou par une élévation de la résistance à l'écoulement comme en cas d'hypertonie oculaire.

Ces conditions peuvent constituer une voie d'entrée dans le cercle vicieux de la stase : le ralentissement circulatoire induit une hyperpression hydrostatique dans le secteur veineux et capillaire, entraînant une extravasation des éléments plasmatiques ; celle-ci est responsable d'une élévation de la concentration intravasculaire en éléments figurés, qui elle-même augmente la viscosité locale. Stoltz, en ajoutant à ce tableau un autre facteur d'élévation de la viscosité locale, à savoir l'activation de l'agrégation érythrocytaire due à l'élévation du taux d'hématocrite local, a décrit le double cercle vicieux hémorhéologique (voir chapitre I-5, Figure 12).

La rétine, dont les besoins métaboliques sont élevés, est très sensible aux modifications de l'apport en oxygène. Ses particularités anatomiques, comme sa circulation terminale sans anastomoses, la nécessité d'une pression artérielle et veineuse élevée pour contrebalancer la pression intraoculaire, etc, peuvent expliquer pour certains que la circulation rétinienne ait des difficultés spécifiques à s'adapter à l'élévation de la viscosité locale.

II-4.2.3. ADHÉRENCE ERYTHROCYTAIRE

Des travaux récents ont mis en évidence une autre propriété des globules rouges pouvant intervenir dans les OVR : leur adhérence à la paroi vasculaire. Chez les patients porteurs d'OVR, l'expression accrue de phosphatidylsérine à la surface des globules rouges pourrait être responsable d'une augmentation de l'adhérence des globules rouges à l'endothélium vasculaire et participer, au moins en partie, à la constitution de l'occlusion (22). Ces travaux pourraient trouver des applications cliniques et thérapeutiques.

En conclusion, l'élévation de la viscosité sanguine, notamment par élévation de l'agrégation érythrocytaire, est retrouvée avec une grande fréquence chez les patients présentant une OVR ; elle 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.

En pratique, l'agrégation érythrocytaire n'est pas un examen complémentaire référencé et ne peut être demandé en routine. L'appréciation de sa valeur, ainsi que celle de la viscosité plasmatique, peut reposer sur l'évaluation du *taux d'hématocrite*, du *fibrinogène*, ainsi que la *vitesse de sédimentation*. La viscosité plasmatique, elle, est corrélée aux taux de protides totaux, de lipoprotéines et de fibrinogène.

Un nouvel agrégamètre permettant un test rapide de l'agrégation érythrocytaire est en cours de validation et permettra sans doute une meilleure appréciation des paramètres rhéologiques dans l'évaluation des pathologies vasculaires.

RÉFÉRENCES

1. Mausolf FA, Mensher JH. Experimental hyperviscosity retinopathy: preliminary report. *Ann Ophthalmol* 1973;5:205-9.
2. Stoltz J. Les grands déterminants de la viscosité sanguine : étiologie des syndromes d'hyperviscosité. *Conv Méd* 1982;1:225-31.
3. Ring CP, Pearson TC, Sanders MD, Wetherley-Mein G. Viscosity and retinal vein thrombosis. *Br J Ophthalmol* 1976;60:397-410.
4. Trope GE, Lowe GD, McArdle BM, Douglas JT, Forbes CD, Prentice CM et al. Abnormal blood viscosity and haemostasis in long-standing retinal vein occlusion. *Br J Ophthalmol* 1983;67:137-42.
5. McGrath MA, Wechsler F, Hunyor AB, Penny R. Systemic factors contributory to retinal vein occlusion. *Arch Intern Med* 1978;138:216-20.
6. Peduzzi M, Codeluppi L, Poggi M, Baraldi P. Abnormal blood viscosity and erythrocyte deformability in retinal vein occlusion [letter]. *Am J Ophthalmol* 1983;96:399-400.
7. Wiek J, Schade M, Wiederholt M, Arntz HR, Hansen LL. Haemorheological changes in patients with retinal vein occlusion after isovolaemic haemodilution. *Br J Ophthalmol* 1990;74:665-9.
8. Stoltz J. Hémorhéologie et hémomécanique : les caractéristiques rhéologiques du sang. *Angéiologie* 1990;42:37-43.
9. Glacet-Bernard A, Chabanel A, Coscas G, Lelong F, Samama M. élévation de l'agrégation érythrocytaire au cours des occlusions veineuses rétiniennees. *J Fr Ophthalmol* 1990;13:500-5.
10. Baskurt OK, Edremiitoglu M, Temiz A. Effect of erythrocyte deformability on myocardial hematocrit gradient. *Am J Physiol* 1995;268:H260-4.
11. Bolokadze N, Lobjanidze I, Momtselidze N, Shkarishvili R, McHedlishvili G. Comparison of erythrocyte aggregability changes during ischemic and hemorrhagic stroke. *Clin Hemorheol Microcirc* 2006;35:265-7.
12. Chabanel A, Slama G, Samama M. Agrégation érythrocytaire en pathologie vasculaire : influence de l'hypertension. *J Mal Vasc* 1991;16:271-4.
13. Konstantinova E, Ivanova L, Tolstaya T, Mironova E. Rheological properties of blood and parameters of platelets aggregation in arterial hypertension. *Clin Hemorheol Microcirc* 2006;35:135-8.
14. Hamard P, Hamard H, Dufaux J. Hémorhéologie dans la neuropathie glaucomeuse. *Bull Soc Belge Ophthalmol* 1992;244:17-25.
15. Kesler A, Yatziv Y, Shapira I, Berliner S, Assayag EB. Increased red blood cell aggregation in patients with idiopathic intracranial hypertension. A hitherto unexplored pathophysiological pathway. *Thromb Haemost* 2006;96:483-7.
16. Kim A, Dadgostar H, Holland GN, Wenby R, Yu F, Terry BG et al. Hemorheologic abnormalities associated with HIV infection: altered erythrocyte aggregation and deformability. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47:3927-32.
17. Tatarishvili J, Sordia T, McHedlishvili G. Comparison of blood rheological changes in the microcirculation during experimental hemorrhagic and traumatic shock. *Clin Hemorheol Microcirc* 2006;35:217-21.
18. Aloulou I, Varlet-Marie E, Mercier J, Brun JF. The hemorheological aspects of the metabolic syndrome are a combination of separate effects of insulin resistance, hyperinsulinemia and adiposity. *Clin Hemorheol Microcirc* 2006;35:113-9.
19. Feher G, Koltai K, Kesmarky G, Szapary L, Juricskay I, Toth K. Hemorheological parameters and aging. *Clin Hemorheol Microcirc* 2006;35:89-98.
20. Chabanel A, Glacet-Bernard A, Lelong F, Taccosen A, Coscas G, Samama MM. Increased red blood cell aggregation in retinal vein occlusion. *Br J Haematol* 1990;75:127-31.
21. Glacet-Bernard A, Chabanel A, Lelong F, Samama MM, Coscas G. Elevated erythrocyte aggregation in patients with central retinal vein occlusion and without conventional risk factors. *Ophthalmology* 1994;101:1483-7.
22. Wautier MP, Heron E, Picot J, Colin Y, Hermine O, Wautier JL. Red blood cell phosphatidylserine exposure is responsible for increased erythrocyte adhesion to endothelium in central retinal vein occlusion. *J Thromb Haemost*;9:1049-55.

LES SYNDROMES D'HYPERVISCOSITÉ

Benjamin GUIGUI, Agnès GLACET-BERNARD

II-4-3 LES SYNDROMES D'HYPERVISCOSITÉ

En dehors des perturbations de la crase sanguine qui sont des facteurs déclenchant connus, notamment chez des sujets jeunes (voir chapitre II-4-1), les états pathologiques modifiant le contenu sanguin peuvent induire des perturbations hémodynamiques graves et occasionner une OVR. Ces **occlusions symptomatiques** surviennent généralement chez des sujets plus jeunes et leur évolution est fonction du pronostic de la maladie générale.

L'hyperviscosité sanguine est un facteur important dans le déclenchement des occlusions veineuses. Elle peut être due à une augmentation des éléments figurés du sang, par exemple dans les hémopathies (*polycythémie primaire ou secondaire, thrombocythémie, hyper-éosinophilie, leucémies, certains lymphomes*) (Fig. 1), ou à l'augmentation de la fraction protéique du sang comme dans les dysglobulinémies (*macroglobulinémie de Waldenstrom* essentiellement car les IgM sont les globulines de plus fort poids moléculaire, mais aussi autres *gammapathies monoclonales, maladie de Kahler, cryoglobulinémie*).

La **rétinopathie du syndrome d'hyperviscosité** est liée au ralentissement circulatoire qui affecte de manière prépondérante le secteur veineux et donne un aspect de rétinopathie de stase *bilatérale*, avec dilatation et tortuosité de l'ensemble des veines rétinienne. A un certain degré d'hyperviscosité, une occlusion veineuse véritable peut survenir [1-4].

Plusieurs cas d'OVR compliquant une hémopathie ont été décrits, principalement au cours des **polycythémies**, des lymphomes ou des leucémies. Il peut s'agir d'une *polycythémie primitive* comme la maladie de Vaquez (Fig. 2), ou d'une *polycythémie secondaire* à une insuffisance cardiaque ou pulmonaire [5], une insuffisance rénale [6], une déshydratation [7]. Lorsqu'il s'agit d'une leucémie ou d'un lymphome, des infiltrats profonds peuvent être associés au syndrome d'hyperviscosité. Des hémorragies typiques à centre blanc peuvent être observées.

Plusieurs cas d'OVR *bilatérales* secondaires à une **macroglobulinémie de Waldenstrom** ont été décrits [3, 8, 9]. Dans ces cas, les plasmaphéreses,

qui permettent de réduire considérablement l'hyperviscosité plasmatique, ont un effet parfois spectaculaire sur l'aspect du fond d'œil [10]. Bien que les IgG aient un poids moléculaire inférieur aux IgM et donnent plus rarement un syndrome d'hyperviscosité, des cas d'OVR associées à un **myélome multiple (maladie de Kahler)** ont été décrits, une OVR bilatérale pouvant être la première manifestation d'un myélome [2, 11].

En dehors de toute pathologie sous-jacente, les occlusions de la veine centrale de la rétine peuvent être associées à une *augmentation des gammaglobulines et des IgA* [12]. Chez un jeune patient, une OVR a permis de révéler une *hémoglobinurie paroxystique nocturne*, qui comprend la triade anémie hémolytique, thrombophilie et cytopénie [13].

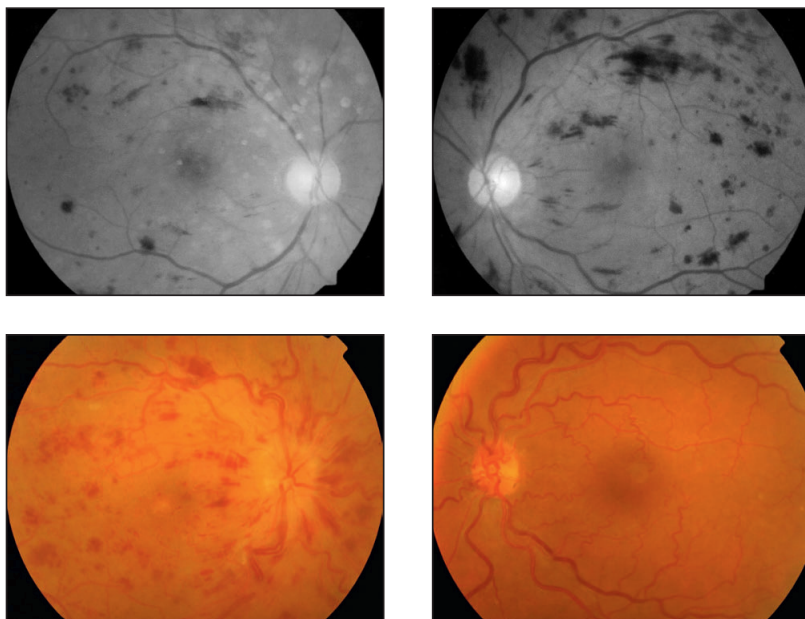
En conclusion, les occlusions veineuses secondaires aux syndromes d'hyperviscosité sont rares.

Le diagnostic peut être évoqué dès l'examen clinique devant l'aspect de l'œil controlatéral où l'hyperviscosité se manifeste par une dilatation et une turgescence veineuse.

Une simple numération-formule sanguine ou le dosage des protides totaux confirmera le diagnostic.

RÉFÉRENCES

1. Chiang CC, Begley S, Henderson SO. Central retinal vein occlusion due to hyperviscosity syndrome. *J Emerg Med* 2000;18:23-6.
2. Helal J, Jr., Malerbi FK, Melaragno Filho R. Bilateral central retinal vein occlusion associated with blood hyperviscosity syndrome—case report. *Arq Bras Ophthalmol* 2005;68:126-8.
3. Casares PZ, Gillet DS, Verity DH, Rowson NR. Bilateral simultaneous central retinal vein occlusion (CRVO) caused by waldenstrom's macroglobulinaemia with acquired von willebrand's disease. *Br J Haematol* 2002;118:344-7.
4. Bernard A, Rousselie F. Manifestations maculaires des dysglobulinémies monoclonales. *J Fr Ophthalmol* 1986;9:805-10.
5. Rodríguez N, Elliott D. Bilateral central retinal vein occlusion in Eisenmenger syndrome. *Am J Ophthalmol* 2001;132:268-9.



1A	1B
2A	2B

Figure 1 a et b : Occlusion veineuse bilatérale compliquant un lymphome

Figure 2 a et b : Maladie de Vaquez chez une femme de 44 ans. L'œil droit présente une OVCR avec importantes dilatations et tortuosités veineuses, qui s'aggraveront progressivement avec conversion en forme ischémique (Acuité de 4/10 à ce stade). L'œil gauche présente une rétinopathie de stase liée à l'hyperviscosité, sans OVCR véritable (acuité visuelle de 10/10).

6. Saari KM, Rudenberg HA, Laitinen O. Bilateral central retinal vein occlusion in a patient with scleroderma. *Ophthalmologica* 1981;182:7-12.
7. Chen V, Moisseiev J, Treister G. Severe ischemic process in a young man with central retinal vein occlusion. *Metab Pediatr Syst Ophthalmol* 1988;11:67-9.
8. Nabet L, Dufier JL, Cornu P, Junghers P, Chauvin JC, de Monteynard MS et al. Occlusion bilatérale de la veine centrale de la rétine révélatrice d'une maladie de Waldenstrom. *Bull Soc Ophthalmol Fr* 1989;89:39-41.
9. Alexander P, Flanagan D, Rege K, Foss A, Hingorani M. Bilateral simultaneous central retinal vein occlusion secondary to hyperviscosity in Waldenstrom's macroglobulinaemia. *Eye (Lond)* 2008;22:1089-92.
10. Menke MN, Feke GT, McMeel JW, Treon SP. Effect of plasmapheresis on hyperviscosity-related retinopathy and retinal hemodynamics in patients with Waldenstrom's macroglobulinemia. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008;49:1157-60.
11. Aggio FB, Cariello AJ, Almeida MS, Rodrigues CA, De Moraes NS, Colleoni GW et al. Bilateral central retinal vein occlusion associated with multiple myeloma. *Ophthalmologica* 2004;218:283-7.
12. Gutman FA. Evaluation of a patient with central retinal vein occlusion. *Ophthalmology* 1983;90:481-3.
13. Scheuerle AF, Serbecic N, Beutelspacher SC. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria may cause retinal vascular occlusions. *Int Ophthalmol* 2009;29:187-90.

TRAITEMENTS HORMONAUX

Dagmar KUHN, Agnès GLACET-BERNARD

II-4-4.1 TRAITEMENT HORMONAL A VISEE CONTRACEPTIVE (PILULE OESTRO-PROGESTATIVE)

Effets vasculaires des traitements hormonaux

Dès l'apparition des premières pilules anticonceptionnelles, le traitement œstro-progestatif a été impliqué dans la survenue d'accidents thromboemboliques du sujet jeune. La thrombose veineuse des membres inférieurs est la complication cardio-vasculaire la plus fréquente chez des jeunes patientes sous contraceptifs oraux [1]. Le risque d'un accident vasculaire cardiaque ou cérébral augmente considérablement avec l'âge et avec un tabagisme actif associé [2-4].

Les principaux mécanismes d'accident vasculaire de la contraception œstro-progestative semblent liés à une élévation de la pression artérielle, la perturbation du métabolisme des lipoprotéines et de l'insuline, le déséquilibre de la balance coagulation-fibrinolyse avec augmentation du taux de fibrinogène, du facteur VIIc, de la thrombine et de la plasmine. Une résistance à la protéine C activée a été observée avec les progestatifs de troisième génération, d'amplitude semblable à celle de la mutation du gène du facteur V [1]. Ces effets secondaires sont dose-dépendants et généralement liés à l'effet du passage hépatique du traitement oral. La prévalence des complications vasculaires a chuté avec la diminution du dosage des œstrogènes passant de 50 à 20 microgrammes [5] ; dans le même but, la voie transdermique apporte beaucoup moins de perturbations métaboliques, mais son utilisation est limitée en ce qui concerne la contraception.

Contraception hormonale et OVR

Dans les années soixante et soixante-dix, plusieurs études ont constaté un risque accru d'accident thrombo-embolique rétinien avec la prise de contraceptifs [6], essentiellement avec des progestatifs de première et deuxième génération. Ce risque semble avoir nettement diminué avec l'utilisation des contraceptifs de deuxième voire troisième génération. La survenue d'OVR chez le sujet jeune est rare et la responsabilité du traitement contraceptif est difficile à affirmer en raison du manque de puissance statistique ; dans l'étude épidémiologique améri-

caine, le rôle de la contraception orale n'a pu être démontré dans la survenue des occlusions veineuses rétinienues en raison du très petit nombre de patients jeunes [7]. A l'inverse, le traitement hormonal a été incriminé dans 19 à 66% des cas d'occlusion veineuse survenant chez des femmes jeunes [8-11]. Ces auteurs supposent, après analyse des facteurs de risque des sujets jeunes sans antécédent notable, qu'il existe probablement des facteurs prédisposant à la survenue des occlusions veineuses, notamment des troubles de la coagulation mal élucidés.

En pratique, *tous les auteurs recommandent l'arrêt définitif de la contraception œstro-progestative en cas d'accident vasculaire rétinien*. Etant donné le rôle potentiellement délétère des progestatifs seuls sur le système veineux, la prise d'une micro-pilule progestative seule ne semble pas conseillée dans ces cas.

II-4-4.2 TRAITEMENT HORMONAL SUBSTITUTIF DE LA MENOPAUSE

Controverse du traitement substitutif de la ménopause sur l'état général

L'objectif du traitement substitutif de la ménopause (TSM) est de traiter les symptômes de la ménopause en restituant le taux d'hormones féminines naturelles et de diminuer ainsi le risque d'une maladie cardiovasculaire [12]. L'effet cardioprotecteur pourrait être lié à la diminution de la viscosité plasmatique, de l'agrégation plaquettaire, de l'endothéline, ainsi qu'à une amélioration du métabolisme de l'insuline, à une action sur la paroi artérielle, à une diminution du taux de fibrinogène, de cholestérol, de LDL, de triglycérides...

Or une publication récente, l'étude HERS II, a montré que le bénéfice cardiovasculaire observé les premières années sous TSM s'atténue avec un recul de 6 ans [13]. De plus, chez des femmes présentant déjà une maladie coronarienne, le TSM augmentait le risque de survenue d'un accident thrombo-embolique [14]. Une autre publication a récemment jeté le discrédit sur le TSM : l'étude « Women's Health Initiative » a étudié des effets du TSM chez 16.608 femmes sans antécédent cardio-vasculaire et a conclu, après 5 ans d'observation, que le risque de

développer une maladie coronarienne, un accident vasculaire cérébral, une embolie pulmonaire et un cancer du sein était augmenté par rapport aux témoins et semblait dépasser les bénéfices d'un tel traitement [15].

Traitement substitutif de la ménopause et OVR

La large introduction du traitement substitutif de la ménopause dans les années 1970 a soulevé de nouveau la question d'implication des hormones dans la survenue des occlusions veineuses rétinienne. Il apparaît que ce traitement hormonal est beaucoup moins nocif sur le plan ophtalmologique que la pilule contraceptive.

Dans l'étude de Kirwan, la plupart des femmes sous TSM atteintes d'une occlusion veineuse avaient d'autres facteurs de risque cardio-vasculaires pouvant expliquer la survenue de l'OVR, comme une hypertension artérielle, une hypercholestérolémie ou le tabagisme [9]. Pour Mammen, le TSH est un traitement sûr et bien supporté chez la femme en bonne santé sans facteurs de risque cardiovasculaires [5].

Les études épidémiologiques américaines ont même démontré le rôle protecteur du TSM. En 1996, l'étude « Eye Disease case-control study group » a montré, sur 258 OVCR et 1142 témoins, que le TSM diminuait le risque d'OVCR de manière significative ($p=0,001$) [7]. Une seconde étude plus récente retrouve également ce facteur protecteur sur 144 OVCR avec une différence statistiquement significative ($p=0,029$) [16].

Une publication récente d'une équipe canadienne a démontré que le TSM augmente le débit de perfusion de la rétine et de la tête du nerf optique chez la femme ménopausée ainsi que dans un modèle animal, évoquant une protection de la couche des fibres optiques [17].

En pratique, l'ensemble des auteurs conclut unanimement qu'il n'y a pas d'obligation d'arrêter le TSM chez les femmes ayant une occlusion veineuse rétinienne.

Compte tenu du faible nombre de patientes présentant une occlusion veineuse rétinienne, les données de la littérature restent contradictoires et il est donc recommandé d'évaluer individuellement la nécessité d'un arrêt du traitement en fonction du terrain et d'éventuels facteurs de risque associés. Dans tous les cas, il est recommandé, si l'on poursuit le

traitement, d'utiliser de faibles doses et de préférer les hormones naturelles par voie transdermique.

II-4-4.3 AUTRES TRAITEMENTS HORMONAUX

Peu d'informations existent sur les autres traitements hormonaux. La *testostérone*, dont l'effet vasculaire semble être opposé à celui protecteur de l'œstradiol, n'a cependant pas été incriminée dans la survenue d'OVR [18]. Un cas clinique lié à l'utilisation d'*anti-androgène* pendant 3 mois chez une femme de 28 ans a été rapporté ; le risque vasculaire de ce progestatif de synthèse à action anti-androgénique puissante pourrait être du à l'augmentation de l'agrégabilité plaquettaire, à l'hyperplasie endothéliale et à l'altération du système fibrinolytique [19].

L'*érythropoïétine* (EPO) a été suspectée chez de jeunes cyclistes porteurs d'OVCR en l'absence de facteur de risque vasculaire, et ayant un hémato-crite élevé à plus de 50% ; la prise d'EPO n'a cependant pas été certifiée (cas personnels). Cette hormone a été retrouvée comme traitement associé chez 2 femmes âgées présentant une OVCR et traités parallèlement pour anémie ; le traitement hormonal dans ce cas ne semblait pas jouer un rôle aggravant sur le plan cardiovasculaire [20].

Par contre, l'effet cardiovasculaire délétère des *traitements corticoïdes* est bien connu. C'est en particulier pour les éviter que les injections intravitréennes ont été développées.

RÉFÉRENCES

1. Levesque H, Courtois H. Traitement oestrogénique et pathologie veineuse thrombo-embolique. *Rev Med Interne* 1997;18 (supp 6):620S-25S.
2. Farley TM, Collins J, Schlesselman JJ. Hormonal contraception and risk of cardiovascular disease. An international perspective. *Contraception* 1998;57: 211-30.
3. Vessey MP, Lawless M, Yeates D. Oral contraceptives and stroke: findings in a large prospective study. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1984;289:530-1.
4. Shufelt CL, Bairey Merz CN. Contraceptive hormone use and cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:221-31.
5. Mammen EF. Oral contraceptive pills and hormonal replacement therapy and thromboembolic disease. *Hematol Oncol Clin North Am* 2000;14:1045-59, vii-viii.

6. Davidson SI. Reported adverse effects of oral contraceptives on the eye. *Trans Ophthalmol Soc U K* 1971;91:561-74.

7. Risk factors for central retinal vein occlusion. The Eye Disease Case- Control Study Group. *Arch Ophthalmol* 1996;114:545-54.

8. Fong AC, Schatz H. Central retinal vein occlusion in young adults. *Surv Ophthalmol* 1993;37:393-417.

9. Kirwan JF, Tsaloumas MD, Vinal H, Prior P, Kritzinger EE, Dodson PM. Sex hormone preparations and retinal vein occlusion. *Eye* 1997;11 (Pt 1):53-6.

10. Glacet-Bernard A, Kuhn D, Soubrane G. Complications oculaires des traitements hormonaux : contraception orale et traitement hormonal substitutif de la ménopause. *Contracept Fertil Sex* 1999;27:285-90.

11. Walters RF, Spalton DJ. Central retinal vein occlusion in people aged 40 years or less: a review of 17 patients. *Br J Ophthalmol* 1990;74:30-5.

12. Gaspard UJ. Evaluation de l'impact cardiovasculaire du traitement hormonal substitutif de la ménopause. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 1996;25:671-6.

13. Grady D, Herrington D, Bittner V, Blumenthal R, Davidson M, Hlatky M et al. Cardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy: Heart and Estrogen/progestin Replacement Study follow-up (HERS II). *Jama* 2002;288:49-57.

14. Hulley S, Furberg C, Barrett-Connor E, Cauley J, Grady D, Haskell W et al. Noncardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy: Heart and Estrogen/progestin Replacement Study follow-up (HERS II). *Jama* 2002;288:58-66.

15. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *Jama* 2002;288:321-33.

16. Koizumi H, Ferrara DC, Brue C, Spaide RF. Central retinal vein occlusion case-control study. *Am J Ophthalmol* 2007;144:858-63.

17. Deschenes MC, Descovich D, Moreau M, Granger L, Kuchel GA, Mikkola TS et al. Postmenopausal hormone therapy increases retinal blood flow and protects the retinal nerve fiber layer. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010;51:2587-600.

18. Toker E, Yenice O, Akpınar I, Arıbal E, Kazokoglu H. The influence of sex hormones on ocular blood flow in women. *Acta Ophthalmol Scand* 2003;81:617-24.

19. Zaoui M, Cordebar B, Naoun-Hubert I, Sommer S, Rozot P. Occlusion de la veine centrale de la rétine sous anti-androgènes. *J Fr Ophtalmol* 2000;23:42-4.

20. Tilleul J, Glacet-Bernard A, Coscas G, Soubrane G, Souied E. Circonstances de survenue des occlusions veineuses rétinienne. *J Fr Ophtalmol* 2011;34:318-24.

CAUSES INFLAMMATOIRES DES OCCLUSIONS VEINEUSES RETINIENNES

Christine FARDEAU

Les occlusions veineuses rétinienne d'origine inflammatoire posent un problème diagnostique, étiologique, et thérapeutique.

II-5-1.1. DIAGNOSTIC D'UNE VASCULARITE OCCLUSIVE

DIAGNOSTIC POSITIF

Le **diagnostic biomicroscopique** des vasculites rétinienne est fait devant des engagements vasculaires blanchâtres réduisant plus ou moins la lumière du vaisseau, qui sont focaux ou diffus, segmentaires ou en longs manchons, actifs ou cicatriciels. Ils peuvent aboutir à des segments complètement déshabités sous forme de cordons blanchâtres. Les vasculites rétinienne font partie des *uvéïtes intermédiaires ou postérieures*. En cas d'uvéïte intermédiaire, les atteintes vasculaires sont périphériques et veineuses. En cas d'uvéïte postérieure l'atteinte est veineuse, artérielle ou mixte.

L'exsudation plasmatique entraîne un œdème extracellulaire diffus le long des vaisseaux enflammés. Les exsudats localisés sont en règle absents. L'exsudation peut être maculaire et s'organiser en logettes.

Les vasculites rétinienne peuvent n'être reconnues qu'en angiographie à la fluorescéine au cours de laquelle la paroi s'imprègne progressivement de colorant (staining) puis laisse diffuser le colorant (leakage) dans l'espace périvasculaire [1, 2].

Le **caractère occlusif des vasculites rétinienne veineuses** est marqué par des hémorragies rétinienne superficielles, à proximité ou en amont du phénomène occlusif ; leur caractère ischémique se traduit par des hémorragies profondes rondes intrarétinienne.

Ce caractère occlusif oriente vers certaines étiologies ; cependant il n'a rien de spécifique et les vasculites veineuses et occlusives peuvent être liées à une maladie systémique ou à une pathologie oculaire infectieuse, tumorale ou auto-immune [3].

L'occlusion veineuse peut apparaître isolée, et l'angiographie rétinienne à la fluorescéine apporte des éléments permettant de la rattacher à une cause inflammatoire.

L'**angiographie rétinienne à la fluorescéine** a des intérêts multiples. Cet examen permet : - de mettre

en évidence des vasculites passées inaperçues à l'examen ophtalmoscopique - de préciser l'extension des vasculites en dehors du territoire occlus - d'évaluer leur activité inflammatoire par l'importance de l'imprégnation pariétale tardive puis du «leakage» par rupture de la barrière hémato-rétinienne interne - de préciser le mode d'atteinte purement veineux ou mixte artériel et veineux, leur caractère occlusif. Le compartiment capillaire sera aisément analysé, pouvant mettre en évidence les territoires ischémiques ; une capillarite œdémateuse associée dans d'autres territoires rétiniens au cours de certaines uvéïtes postérieures, sera facilement visible. Les complications néovasculaires seront aisément mises en évidence. L'analyse du remplissage de la choriocapillaire, du fond choroïdien peut apporter des arguments étiologiques. Enfin l'angiographie rétinienne à la fluorescéine est un élément d'évaluation de la réponse thérapeutique.

Sont systématiquement associés un examen maculaire par OCT (Optical Coherence Tomography) et un champ visuel.

DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

L'engagement des vaisseaux et l'irrégularité de calibre peuvent être secondaires à une ischémie par **hypoxie chronique** qui engendre un mécanisme ischémique pariétal dégénératif. Dans ce cas manquent les autres signes inflammatoires intraoculaires, en particulier dans l'humeur aqueuse, sur l'iris, dans le vitré, au niveau de la pars plana. Par contre il y a d'autres signes d'ischémie chronique en particulier des hémorragies rondes en dehors du territoire occlus, des dilatations microanévrismales, des anomalies microvasculaires intrarétinienne en périphérie de zone d'occlusion capillaire.

Les autres diagnostics différentiels incluent **certaines hyperlipidémies** qui donnent ophtalmoscopiquement un aspect blanchâtre à la paroi vasculaire ou encore le reflet de la paroi vasculaire contrastant avec le fond pigmenté de l'épithélium pigmentaire et de la choroïde, donnant un faux aspect d'engagement chez les jeunes patients pigmentés [1].

ARGUMENTS POUR UNE ETIOLOGIE INFLAMMATOIRE DEVANT UNE OCCLUSION VEINEUSE RETINIENNE

L'occlusion veineuse rétinienne peut apparaître sous forme isolée aspécifique, et son rapport avec une cause inflammatoire sera recherché par l'interrogatoire et par des arguments cliniques et angiographiques.

Arguments systémiques

Connus ou non, ils sont recherchés par l'interrogatoire [4]. Les atteintes systémiques qui peuvent s'accompagner de thromboses, en particulier veineuses, sont recherchées, en particulier les granulomatoses systémiques (sarcoïdose, Wegener, Crohn),

la maladie de Behcet, le lupus érythémateux disséminé et les autres collagénoses. La cause la plus fréquente d'occlusion de branches veineuses multiples est la sarcoïdose, qui peut souvent donner des complications néovasculaires (**Fig. 1**).

Arguments ophtalmologiques cliniques

Les signes suivants tirés de l'examen biomicroscopique sont évocateurs d'une origine inflammatoire : occlusions veineuses multiples homo ou controlatérales

- association à des vasculites non occlusives en dehors du territoire occlus
- présence de signes inflammatoires dans l'humeur aqueuse ou dans le vitré

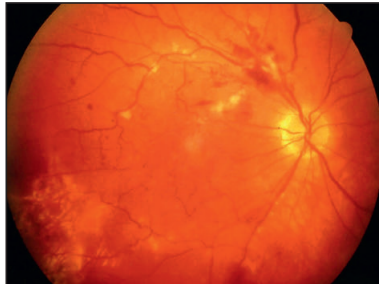
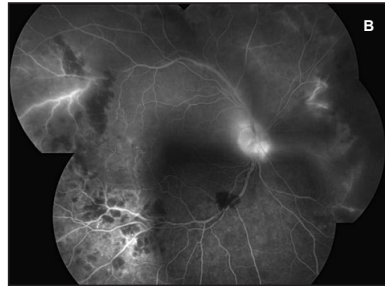


Figure 1. Uvéite postérieure bilatérale chez un homme de 27 ans. Œil droit : Vasculites veineuses occlusives multiples, circonstance de découverte d'une sarcoïdose - **1a** : Retinographie - **1b** : Angiographie rétinienne à la fluorescéine.

Figure 2. Uvéite postérieure unilatérale chez un homme de 40 ans. Œil droit : Vasculite veineuse occlusive et plages jaunâtres rétiniennes, circonstance de découverte d'une maladie de Behcet.

1A	1B
2	

- présence d'iritis actif ou séquellaire sous forme de nodules iriens ou de synéchies iriennes postérieures, antérieures ou angulaires
- présence de signes inflammatoires au niveau de la sclère ou des annexes oculaires
- engainement veineux en taches de bougie
- présence de signes d'uvéïte postérieure en foyer rétinien, rétino-choroïdien, ou à l'étage choroïdien
- association à une névrite optique

Arguments apportés par l'angiographie rétinienne en fluorescéine et infracyanine

Les signes suivants décelés sur l'angiographie font suspecter une origine inflammatoire :

Les vascularites rétinienne en dehors du territoire oclusus décelés sur l'angiographie font suspecter une origine inflammatoire, ainsi que les anomalies associées à l'étage choroïdien :

- nodules stromaux évocateurs de sarcoïdose, tuberculose, chorio-rétinopathie de Birdshot [5, 6]
- masquage en motte de la fluorescence choroïdienne, en faveur d'une prolifération lymphomateuse non hodgkinienne
- hypoperfusion choroïdienne en secteur à la phase aigüe, ou le plus souvent évoquée à la phase séquellaire, de topographie caractéristique, évocatrice de collagénose (sclérodémie, lupus, périartérite noueuse) et de maladie de Wegener [7].

II-5-1.2. ETIOLOGIES DES OCCLUSIONS VEINEUSES RETINIENNES INFLAMMATOIRES

Les principales étiologies sont résumées dans le **Tableau 1**. Elles incluent la sarcoïdose, la maladie de Behcet (**Fig. 2**), et les causes infectieuses. La forme particulière de périphlébite rétinienne active

en taches de bougie décrivant un large manchon segmentaire relativement translucide est l'apanage d'une cause sarcoïdosiue.

Beaucoup **plus rarement**, des vasculites veineuses oclusives sont retrouvées au cours d'autres causes infectieuses, inflammatoires comme le lupus, la périartérite noueuse, la maladie de Wegener ou tumorales comme le lymphome oculo-cérébral non hodgkinien primitif (**Fig. 3**).

De façon exceptionnelle, les vasculites veineuses d'autres origines peuvent être oclusives, qu'elles soient liées à (1) une dysimmunité systémique telle la sclérose en plaques (**Fig. 4**) (2) une infection virale, bactérienne, parasitaire ou mycosique (3) un processus tumoral en particulier lymphomateux, ou (4) idiopathiques [8]. La chorio-rétinopathie de *Birdshot* peut donner des néovaisseaux prépapillaires d'origine inflammatoire sans occlusion. Bien que décrites dans cette pathologie, l'apparition de vasculites veineuses rétinienne oclusives conduit à reprendre le bilan étiologique en particulier vers une sarcoïdose.

L'uvéïto-méningite de *Vogt-Koyanagi-Harada*, souvent incluse dans les causes de vasculites, se présente sous forme d'une uvéïte postérieure avec décollements séreux rétinien polylobés et un vitré inflammatoire. Une choroïdite s'y associe avec épaississement diffus et retard de perfusion choroïdien touchant les artères choroïdiennes et la chorio-capillaire, mais à l'étage rétinien il n'y a pas de vasculites veineuses.

Certaines de ces causes exposent davantage à des occlusions centrales ou à des occlusions de branches veineuses. Les collagénoses, en particulier le *lupus érythémateux disséminé*, exposent à des occlusions centrales souvent extrêmement ischémiques d'emblée, avec des retards circulatoires majeurs. Au contraire les *foyers rétinien infectieux* (**Fig. 5**), par exemple toxoplasmiques, donnent des occlusions de branches au niveau ou en amont du foyer, et se compliquent volontiers ultérieurement de néovaisseaux pré-rétiniens. Ce phénomène pourrait être secondaire à une atteinte endothéliale inflammatoire de contiguïté, altérant la production des nombreux facteurs anti-thrombogènes normalement synthétisés par l'endothélium sain, et provoquant secondairement la formation d'un thrombus.

La *maladie de Behcet*, bien que systémique, donne bien plus fréquemment des occlusions de branches

Vasculites veineuses rétinienne oclusives
Sarcoïdose
Maladie de Behcet
Infectieux : Toxoplasmose, Herpes virus (HSV, VZV, CMV), Syphilis, Tuberculose, Rickettsiose
Granulomatoses systémiques : Wegener, Crohn
Lupus érythémateux disséminé et autres collagénoses

Tableau 1 : Vasculites veineuses rétinienne Oclusives, Principales étiologies

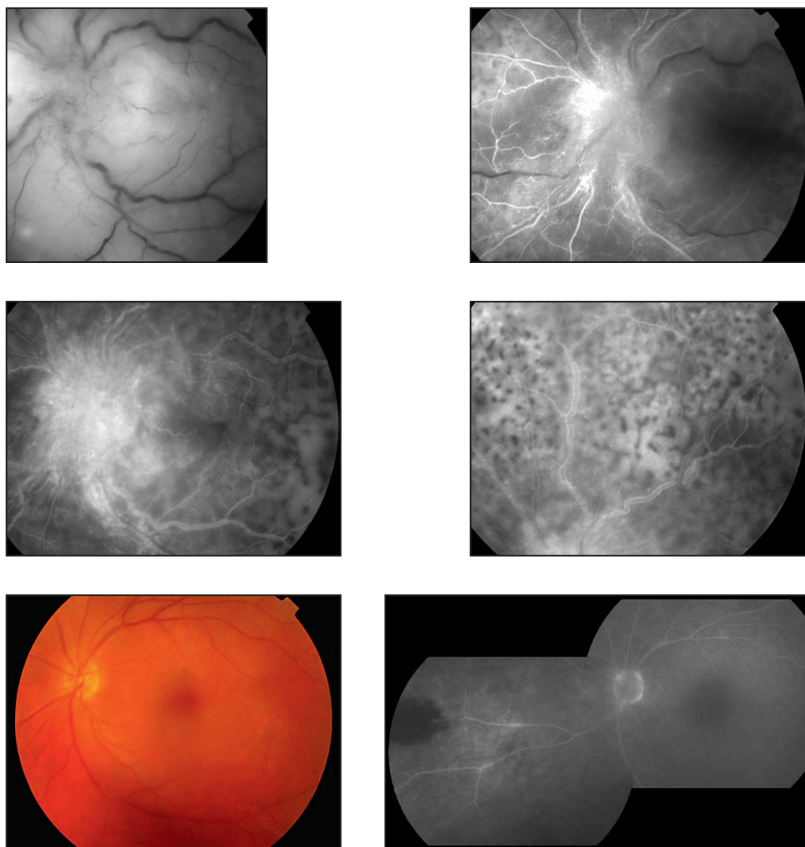


Figure 3 ; Femme de 58 ans avec un vitré chargé de cellules ++ aux deux yeux et un tableau d'OVCR de l'œil gauche.

3a : cliché en lumière verte.

3b,c,d : angiographie rétinienne à la fluorescéine mettant en évidence un masquage en mottes du fond choroïdien au pôle postérieur et en périphérie. Circonstance de découverte d'un lymphome non Hodgkinien oculo-cérébral primitif diagnostiqué sur le prélèvement vitréen.

Figure 4 : Homme de 40 ans. Uvéite bilatérale chronique à prédominance intermédiaire dans le cadre d'une sclérose en plaque.

4a : Rétinographie.

4b : Angiographie rétinienne à la fluorescéine montrant la vasculite veineuse occlusive segmentaire au niveau d'une branche nasale périphérique.

3A	3B
3C	3D
4A	4B

veineuses multiples qu'un tableau de stase centrale. Les principales étiologies des vasculites rétinienne atteignant le compartiment veineux et artériel sont résumées Tableau 2 et incluent la maladie de Behcet, les infections, et les connectivites avec vascularites nécrosantes.

Vasculites rétinienne artérielles et veineuses
Maladie de Behcet
Infections, en particulier par herpes virus et syphilis
Connectivite avec vascularites nécrosantes (Wegener, Polyarthrite rhumatoïde, Périartérite noueuse)

Tableau 2 : Vasculites rétinienne Artérielles et Veineuses, Principales étiologies

LE DIAGNOSTIC ETIOLOGIQUE

Le diagnostic étiologique s'appuie sur des arguments sémiologiques initiaux permettant d'orienter le bilan. Il est guidé par les aspects sémiologiques associés de la sphère oculaire, les arguments apportés par l'angiographie rétinienne en fluoresceïne complétée par l'infra-rouge, le terrain du patient (âge, statut immunitaire) et les signes associés systémiques connus ou recherchés par l'interrogatoire, les examens cliniques et paracliniques.

(a) Les aspects sémiologiques associés de la sphère oculaire

L'hypertrophie des glandes lacrymales et salivaires est évocatrice de sarcoïdose ou de lymphome.

Vasculites rétinienne et Sclérite
Connectivites : Polychondrite atrophante, Lupus
Vascularites systémiques : Wegener, Polyarthrite rhumatoïde, Behcet, Périartérite noueuse
Entéropathie : Crohn
Infections : Herpes virus en particulier Zoster virus- Syphilis, Lyme, Tuberculose
Inflammation granulomateuse : Sarcoïdose

Tableau 3 : Vasculites rétinienne et Sclérite, Principales étiologies

L'association à une sclérite (Tableau 3) oriente le diagnostic étiologique vers une connectivite (polychondrite atrophante, lupus), vers une vascularite systémique (maladie de Wegener, polyarthrite rhumatoïde, maladie de Behcet, périartérite noueuse), une entéropathie (maladie de Crohn), des infections, une inflammation granulomateuse telle la sarcoïdose.

L'association à des précipités rétro-cornéens (PRC) larges ou fins orientent vers certaines étiologies (Tableau 4). Les PRC larges sont en faveur d'une étiologie granulomateuse telle la sarcoïdose, ou infectieuse par exemple la tuberculose, la toxoplasmose, l'Herpes virus, la syphilis. Ils peuvent aussi être présents au cours de l'ophtalmie sympathique ou au cours d'atteintes lymphomateuses. Les PRC fins, en poussière, se voient au cours de la maladie de Behcet, d'infections débütantes, de la chorioretinopathie de Birdshot, ou au cours de la sarcoïdose très polymorphe.

Précipités rétrocornéens larges	Précipités rétrocornéens fins
Sarcoïdose	Maladie de Behcet
Tuberculose	Sarcoïdose, collagénoses
Infections Toxoplasmose	Infections débütantes
Herpes virus	chorioretinopathie de Birdshot
Syphilis, BK	Lymphomes, Métastases
Ophtalmie Sympathique	
Lymphomes	

Tableau 4 : Vasculites rétinienne et Précipités rétro-cornéens : Principales orientations diagnostiques

La présence de synéchies postérieures est aspécifique ; cependant les synéchies postérieures excluent le diagnostic de chorioretinopathie de Birdshot et sont exceptionnelles au cours des lymphomes primitifs oculo-cérébraux [9].

L'association à des nodules iriens (Tableau 5) orientera le diagnostic vers une sarcoïdose, une tuberculose, une syphilis, ou la lèpre.

L'association à un ou plusieurs foyers rétinien oriente le diagnostic vers une infection : toxoplasmose, toxocarose, les herpes virus, syphilis, tuber-

Vasculites rétiniennes et Nodules iriens
Sarcoïdose
Ophthalmie sympathique
Tuberculose, Syphilis, Lèpre

Tableau 5 : Vasculites rétiniennes et nodules iriens, Principales étiologies

culose, les mycoses en particulier candidose, maladie de Lyme, rickettsiose, cysticercose, onchocercose, leptospirose, brucellose... mais est aussi compatible avec une maladie de Behcet.

L'aspect plus ou moins inflammatoire du vitré oriente également le diagnostic. Un **vitré clair** en présence de vasculites rétiniennes oriente vers la présence de lupus érythémateux disséminé ou de vascularites systémiques par exemple par périartérite noueuse.

L'association à une **névrite optique** expose à un risque relatif de survenue de sclérose en plaque de 14,4% [10]. La névrite optique peut être contemporaine de l'uvéïte mais le plus souvent la précède comme en témoignent l'interrogatoire, la vision des couleurs et les potentiels évoqués visuels.

(b) Les arguments étiologiques apportés par l'angiographie rétinienne en fluorescéine complétée par l'infraçyanine

L'association de **vasculites artérielles et veineuses rétiniennes** est en faveur de certains diagnostics (Tableau 2).

Les anomalies de remplissage du compartiment vasculaire ou stromal choroïdien ont une valeur étiologique.

- Les **nodules choroïdiens**, apparaissant sous forme de lésions rondes hypofluorescentes bien visibles à 10 minutes, s'imprégnant progressivement de colorant, sont présents dans 80% des chorioretinopathies de Birdshot, où ils sont disposés en quinconce et sont plus nombreux que les taches dépigmentées visibles au fond d'œil [5]. Au cours de la sarcoïdose, des nodules de même évolution angiographique sont irrégulièrement disposés dans le fond d'œil et dans l'épaisseur du stroma choroïdien. Certains sont donc muets en fluorescéine, d'autres sont visibles. Au cours de la tuberculose, les lésions choroïdiennes ou rétinio-choroïdiennes

s'imprègnent intensément de colorant. Au cours de l'ophtalmie sympathique des nodules choroïdiens sont visibles avec un retentissement de la perfusion de la choriocapillaire à leur niveau [11]. Au cours d'infections rétinio-choroïdiennes comme la toxoplasmose, de nombreuses lésions hypofluorescentes nodulaires choroïdiennes plus ou moins coalescentes, visibles en dehors du foyer actif chorio-rétinien hypofluorescent qui s'imprègne par les bords, évoquent des infiltrats inflammatoires réactionnels péri-lésionnels [5].

- Un **masquage en motte de la fluorescence choroïdienne** est en faveur d'une infiltration lymphomateuse non hodgkinienne [9].

- Une **ischémie choroïdienne** en secteur qui laisse dans les cas les plus sévères une altération pigmentaire en secteur décrite sous le nom de « syndrome triangulaire » évoque des causes inflammatoires telles les collagénoses (sclérodermie, lupus, périartérite noueuse) et maladie de Wegener [7].

(c) Le terrain du patient

L'âge et le statut immunitaire sont des critères d'orientation étiologique [7]. L'interrogatoire est effectué dès le premier examen de la première poussée d'uvéïte.

Dans l'enfance les étiologies infectieuses sont les plus fréquentes. Chez le jeune adulte se surajoutent les causes dysimmunitaires. Dans la seconde moitié de la vie, le bilan éliminera une néoplasie, en particulier par lymphomes, et des infections, en particulier par toxoplasmose avec des foyers volontiers atypiques et extensifs.

En cas d'immunosuppression, les vasculites rétiniennes occlusives sont souvent d'origine infectieuse favorisée par le nombre de CD4+ et leur fonction avec dans l'ordre, survenue possible de tuberculose, de toxoplasmose, de rétinite à CMV. La syphilis est évoquée quelque soit le niveau des CD4.

(d) Certains signes associés sont évocateurs de certaines étiologies.

La collaboration avec le médecin généraliste et l'interniste est indispensable.

Les **principaux signes associés systémiques évocateurs** de certaines étiologies sont :

- des céphalées récentes évocatrices de méningo-uvéïte ou d'hypertension intracrânienne (thrombophlébite cérébrale, lésion cérébrale associée),

- des dysesthésies en faveur de pathologie démyélinisante,
 - un érythème noueux au cours du Behcet, de la sarcoïdose,
 - des ulcères buccaux (>3poussées/an) en faveur de Behcet, d'entéropathies (Crohn), et de polychondrite atrophiante,
 - des signes pulmonaires en faveur d'une sarcoïdose, tuberculose
 - des signes articulaires rencontrées au cours du Behcet, de la sarcoïdose, de la maladie de Crohn, de Lyme, de Wegener et des collagénoses [2, 4, 12].
- L'association à une lésion cérébrale** est évocatrice de certains diagnostics qui sont résumés **Tableau 6**. La suspicion de ces diagnostics conduit à effectuer une imagerie cérébrale en résonance magnétique rapidement.

COMPLICATIONS DES OCCLUSIONS VEINEUSES RETINIENNES INFLAMMATOIRES

Les complications sont essentiellement représentées par la néovascularisation prérétinienne provoquée par l'hypoxie chronique, aggravée par la production de cytokines par les cellules inflammatoires, nécessitant en plus du traitement spécifique ou aspécifique de l'inflammation, une photocoagulation de tous les territoires ischémiques.

II-5.1.3. CONSIDERATIONS CLINIQUES ET THERAPEUTIQUES SPECIFIQUES

Les étiologies des vasculites veineuses occlusives les plus fréquentes sont la sarcoïdose, la maladie de Behcet, et les causes infectieuses dont en premier lieu la toxoplasmose.

La sarcoïdose est une maladie systémique caractérisée par une inflammation chronique granulomateuse non caséuse pouvant toucher tous les organes. Sont le plus fréquemment atteints les poumons, les ganglions thoraciques, la peau et les yeux. Ubiquitaire, sa pathogénie est liée à une prédisposition génétique qui provoque une augmentation de la réponse immune retardée médiée par les T lymphocytes helper 1, visant à prévenir la dissémination de pathogènes intracellulaires. L'ADN de mycobactéries non-tuberculosis et du virus Herpes 8 ont été retrouvés occasionnellement dans des granulomes sarcoïdiques [13].

L'atteinte oculaire est présente dans un quart des cas de sarcoïdose environ et peut précéder de plu-

Vasculites rétiniennes veineuses et atteinte de la substance blanche en IRM
Sclérose en plaque
Behcet
Lymphome oculo-cérébral
Absès
Sarcoïdose

Tableau 6 : Vasculites rétiniennes veineuses et atteinte de la substance blanche en IRM, Principales étiologies

sieurs années l'atteinte systémique (10 à 20% des cas) [14]. C'est une uvéite polymorphe mais typiquement bilatérale, granulomateuse, pouvant présenter des précipités en graisse de mouton, des nodules conjonctivaux, des nodules du stroma iriens larges et duveteux, des condensations cellulaires inflammatoires rondes déclives sur la hyaloïde postérieure en « œufs de fourmi ou snow-balls », des exsudats déclives en banquise, des vasculites rétiniennes veineuses en larges manchons duveteux dits en « taches de bougie », des vasculites veineuses occlusives (**Fig. 6**), des macroanévrismes. Une choréïdite multifocale disséminée en périphérie moyenne et laissant des cicatrices partiellement pigmentées nummulaires et multiples est évocatrice du diagnostic. Des granulomes peuvent se voir sur la tête du nerf optique ou se situer dans le stroma choréïdien. Volontiers *chronique et hypertensive*, l'atteinte ophtalmologique peut être aiguë et intéresser tous les tissus oculaires, en particulier les glandes lacrymales, ou provoquer une tuméfaction intra-orbitaire.

Le bilan recherche :

- l'élévation de l'enzyme de conversion, du lysozyme sérique
- une lymphadénopathie hilare ou des signes évocateurs au scanner thoracique à haute résolution et faible irradiation
- une négativation de l'intradermo réaction à la tuberculine
- une limitation de la capacité de diffusion du monoxyde de carbone puis un syndrome restrictif aux épreuves fonctionnelles respiratoires
- d'autres sites granulomateux par la scintigraphie

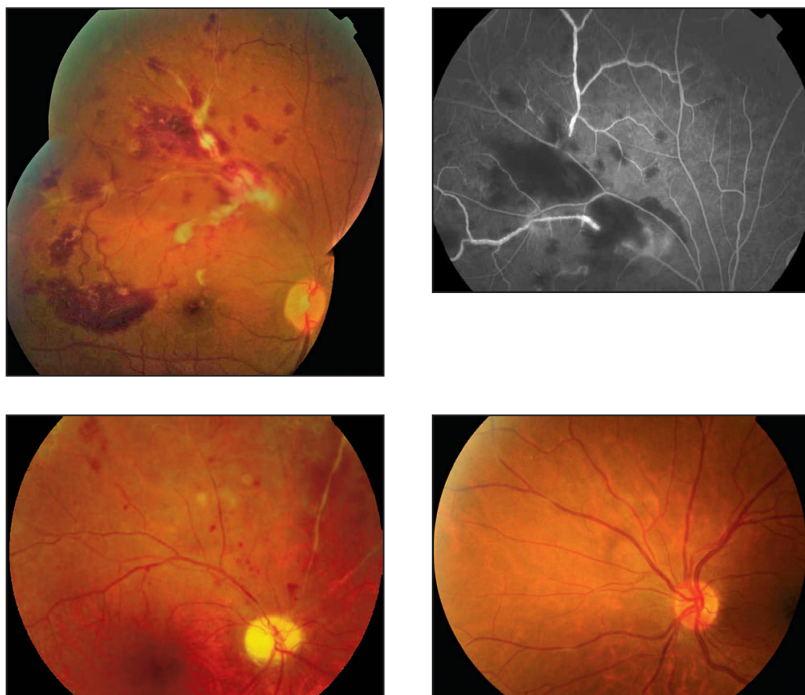


Figure 5 : Homme de 24 ans porteur d'une syphilis avec uvéite postérieure unilatérale se présentant avec un foyer rétinien et des vasculites veineuses occlusives.

5a : rétinographie.

5b : angiographie rétinienne à la fluorescéine.

Figure 6 : Uvéite postérieure bilatérale révélant une sarcoïdose chez une femme de 32 ans.

6a : rétinographie de l'œil droit montrant des vasculites veineuses multiples néovascularisées.

6b : rétinographie de l'œil gauche : vasculites veineuses multiples.

5A	5B
6A	6B

au gallium, de haute sensibilité diagnostique ; l'association d'un enzyme de conversion de l'angiotensine élevé et d'une scintigraphie positive est hautement sensible et spécifique de sarcoïdose (>90%), même en l'absence d'atteinte pulmonaire radiologique [15]. En raison de ces effets irradiants, il est contre-indiqué chez les enfants et les jeunes adultes – des biopsies dirigées sur la conjonctive, la glande lacrymale, les glandes salivaires accessoires, les bronches, et chez l'enfant une biopsie hépatique peut être indiquée [16].

Les lésions sarcoïdiques sont le plus souvent très corticostéroïdiques. Rarement elles nécessitent une association aux immunosuppresseurs tels les thiopurines représentées par l'azathioprine (Imurel®) et le mycophénolate mofétil (Cellcept®), le méthotrexate ou les anticorps anti-TNF [17].

La maladie de Behcet : le diagnostic se fait sur un faisceau d'arguments, majeur représenté par l'aphthose buccale, et mineurs représentés par l'aphthose génitale, des lésions cutanées à type d'érythème noueux, pseudofolliculite, et nodules sous-cutanés, une uvéite, une hypersensibilité cutanée [18]. D'autres lésions sont évocatrices en particulier les phlébites superficielles ou profondes et les arthrites. L'uvéite avec les vasculites veineuses ou mixtes, volontiers occlusives, est l'élément majeur de morbidité de cette maladie. Bien que non inaugurale, elle représente la circonstance de découverte la plus fréquente de la maladie. Ubiquitaire, sa prévalence atteint 300/100 000 en Turquie et est élevée au Japon et sur le pourtour méditerranéen. Elle touche préférentiellement l'homme au cours de la troisième décennie.

La lésion anatomopathologique est une vascularite leucocytoclastique thrombosante.

L'uvéite est typiquement non granulomateuse, synéchiant, parfois avec un hypopyon. Initialement unilatérale, elle se bilatéralise en règle dans les cinq années suivantes [18, 19]. Antérieure, ou plus souvent postérieure avec des vasculites occlusives et des lésions rétinienne superficielles, focales, blanc-jaunâtres, qui disparaissent sans séquelle, et une papillite.

L'évolution non traitée de l'inflammation chronique avec des phases de récurrences peut entraîner une cécité par atrophie optique rétrograde avec des vaisseaux en cordons blanchâtres.

Le traitement par interféron alpha associée à la cor-

ticothérapie représente un progrès thérapeutique majeur ; une réponse oculaire est obtenue dans plus de 90% des cas à 6 semaines, et une absence de récurrences à plus de 2 ans chez environ la moitié des patients après l'arrêt de l'interféron alpha [19]. Les anticorps monoclonaux anti-TNF représentent également un nouvel outil thérapeutique, efficace en quelques jours. L'infliximab (Remicade®) est apparu plus efficace que l'adalimumab (Humira®) ou le récepteur soluble au TNF etanercept (Embril®); les effets secondaires majeurs sont infectieux en particulier par réactivation d'une tuberculose latente [17].

La rétinocoroïdite toxoplasmique par *Toxoplasma gondii* est la première cause en fréquence d'uvéite postérieure, de transmission soit transplacentaire congénitale, soit acquise par ingestion du protozoaire. La forme quiescente kystique (bradyzoïte) se retrouve essentiellement dans la rétine, le système nerveux central et les muscles. Les sources de contamination par ingestion sont multiples à partir de viande peu cuite, des légumes et fruits mal lavés, d'œufs, de lait ou d'eau contaminés, des mains souillées par les fèces des chats, hôtes définitifs du parasite. D'exceptionnels cas de transmission transplacentaire chez des femmes immunocompétentes préalablement séropositives pour la toxoplasmose, remettent en cause le principe d'absence de risque de transmission transplacentaire en cas d'immunisation de la mère et pourrait amener à généraliser les précautions alimentaires pendant la grossesse [20].

Les foyers rétinocoroïdiens sont nécrosants avec des déficits campimétriques séquellaires, des chutes d'acuité visuelle définitives pour les foyers centromaculaires. Les néovaisseaux pré-rétiens peuvent compliquer les vasculites occlusives et les néovaisseaux choroïdiens peuvent compliquer les foyers cicatriciels.

Le traitement de référence associant chez l'adulte le pyriméthamine (Malocide®) 100 mg le premier jour puis 50 mg/j, la sulfadiazine (Adiazine®) de 4 à 6 g/j, et de l'acide folinique, a des effets secondaires majeurs représentés par l'aplasie médullaire pour le pyriméthamine, et le syndrome de Lyell pour la sulfadiazine. C'est pourquoi ce traitement est fréquemment remplacé actuellement par l'association du pyriméthamine, acide folinique avec des macrolides troisième génération tel l'azithromycine

(Zithromax® 500 mg le premier jour puis 250 mg/j), suite à une étude ayant montré une efficacité similaire pour des effets secondaires moindres. Le traitement préventif par cotrimoxazole (Bactrim® forte 1 cp tous les 3 jours pendant 20 mois) a montré son efficacité par la réduction d'un facteur 4 du taux de récurrence et peut être proposé en cas de lésions maculaires menaçantes et récidivantes [21].

RÉFÉRENCES

1. BenEzra D, Dreifuss S, Petropoulos IK. Atteintes vasculaires inflammatoires. In Pournaras CJ (éd), *Pathologies vasculaires oculaires Paris, Société Française d'Ophthalmologie* 2008:447-75.
2. George RK, Walton RC, Whitcup SM, Nussenblatt RB. Primary retinal vasculitis. Systemic associations and diagnostic evaluation. *Ophthalmology* 1996;103:384-9.
3. BenEzra D. Vascularites rétinienne et données étiopathogéniques. In : Meunier (éd), *Les vascularites rétinienne Paris, Bulletin des Sociétés d'Ophthalmologie de France* 2000:23-28.
4. Meunier I, Gawrilow P, Coscas G, Soubrane G. Approche diagnostique et classification des vascularites rétinienne. In : Meunier (éd), *Les vascularites rétinienne Paris, Bulletin des Sociétés d'Ophthalmologie de France* 2000:31-74.
5. Fardeau C, Le Hoang P, Coscas G. Retino-choroidal inflammatory diseases. In : Coscas G (éd) *Atlas of indocyanine green angiography, Elsevier, Paris* 2005: 229-303.
6. Herbolt CP. Posterior uveitis: new insights provided by indocyanine green angiography. *Eye (Lond)* 1998;12 (Pt 5):757-9.
7. Gaudric A, Privat. Ischémie choroïdienne aiguë. In : Pournaras CJ (éd), *Pathologies vasculaires oculaires, Paris, Société Française d'Ophthalmologie* 2008:555-71.
8. Glaacet-Bernard A, Gaudric A, Sterkers M, Coscas G. Pronostic des périphlébitis rétinienne idiopathiques : à propos de 14 cas. *Ophthalmologie* 1989;1: 46-48.
9. Fardeau C, Lee CP, Merle-Beral H, Cassoux N, Bodaghi B, Davi F et al. Retinal fluorescein, indocyanine green angiography, and optic coherence tomography in non-Hodgkin primary intraocular lymphoma. *Am J Ophthalmol* 2009;147:886-94, 94 e1.
10. Towler HM, Lightman S. Symptomatic intraocular inflammation in multiple sclerosis. *Clin Experiment Ophthalmol* 2000;28:97-102.
11. Bernasconi O, Auer C, Zografos L, Herbolt CP. Indocyanine green angiographic findings in sympathetic ophthalmia. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1998;236:635-8.
12. Piette JC, Amoura Z, Frances C. Lupus érythémateux systémique. Syndrome des anti-phospholipides. *Rev Prat* 2003;53:2175-82.
13. Valeyre D. [Sarcoidosis]. *Rev Prat* 2009;59: 1305-11.
14. Heiligenhaus A, Wefelmeyer D, Wefelmeyer E, Rosel M, Schrenk M. The Eye as a Common Site for the Early Clinical Manifestation of Sarcoidosis. *Ophthalmic Res* 2010;46:9-12.
15. Power WJ, Neves RA, Rodriguez A, Pedroza-Seres M, Foster CS. The value of combined serum angiotensin-converting enzyme and gallium scan in diagnosing ocular sarcoidosis. *Ophthalmology* 1995;102:2007-11.
16. Momtchilova M, Pelosse B, Ngoma E, Laroche L. Occlusion de branche veineuse de la rétine associée à une sarcoïdose chez l'enfant : à propos d'un cas. *J Fr Ophthalmol* 2011;34:243-47.
17. Sfrikakis PP. The first decade of biologic TNF antagonists in clinical practice: lessons learned, unresolved issues and future directions. *Curr Dir Autoimmun* 2010;11:180-210.
18. Criteria for diagnosis of Behcet's disease. International Study Group for Behcet's Disease. *Lancet* 1990;335:1078-80.
19. Kotter I, Hamuryudan V, Ozturk ZE, Yazici H. Interferon therapy in rheumatic diseases: state-of-the-art 2010. *Curr Opin Rheumatol* 2010;22:278-83.
20. Kodjikian L, Hoigne I, Adam O, Jacquier P, Aebi-Ochsner C, Aebi C et al. Vertical transmission of toxoplasmosis from a chronically infected immunocompetent woman. *Pediatr Infect Dis J* 2004;23:272-4.
21. Silveira C, Belfort R, Jr., Muccioli C, Holland GN, Victora CG, Horta BL et al. The effect of long-term intermittent trimethoprim/sulfamethoxazole treatment on recurrences of toxoplasmic retinochoroiditis. *Am J Ophthalmol* 2002;134:41-6.

OCCLUSIONS VEINEUSES RETINIENNES ET NEURO-OPHTHALMOLOGIE

Catherine VIGNAL-CLERMONT

Certains affections neuro-ophtalmologiques peuvent se compliquer d'occlusions veineuses rétinienne, qui sont en très grande majorité des occlusions de la veine centrale de la rétine (OVCR). Ces occlusions sont la conséquence d'une réduction de flux dans la veine centrale de la rétine. La gêne au retour veineux rétinien peut être liée à des conditions locales qui déforment la papille et exercent une pression mécanique sur la tête du nerf optique et la lame criblée. C'est le cas dans les drusen de la papille, les dysversions papillaires et surtout l'œdème papillaire : dans la neuropathie optique ischémique antérieure aiguë, mais surtout en cas d'œdème de stase secondaire à une *hypertension intracrânienne*, qu'elle soit d'origine tumorale ou non tumorale (hypertension intracrânienne idiopathique, thrombophlébite cérébrale). Il peut aussi s'agir d'une *compression au niveau du nerf optique intra-orbitaire* avec ou sans œdème papillaire, en cas de méningiome des gaines du nerf optique, de neuropathie optique dysthyroïdienne, de tumeur orbitaire, et surtout dans les fistules carotido-caverneuses où il existe une hyperrépression dans tout le système veineux oculaire.

A l'atteinte du nerf optique peuvent s'ajouter des **facteurs de risque généraux** comme l'hypertension artérielle et/ou le diabète, et des éléments locaux comme l'hypertonie oculaire, qui accompagnent par exemple l'orbitopathie dysthyroïdienne et les fistules carotido-caverneuses.

Nous évoquerons successivement les occlusions veineuses associées aux anomalies de la papille, celles qui surviennent dans le cadre de la pathologie orbitaire, et enfin des OVCR liées à des pathologies cérébrales.

II-5-2.1. OVR ET ANOMALIES PAPILLAIRES

Les *drusen de la papille* [1], les *dysversions papillaires*, et surtout l'*œdème papillaire* des méningiomes des gaines du nerf optique et de l'HIC chronique peuvent être associés comme les occlusions veineuses rétinienne à des shunts optico-ciliaires traduisant un obstacle au retour veineux rétinien [2]. La survenue d'une occlusion veineuse en cas d'anomalie localisée de la tête du nerf optique (drusen, neuropathie optique ischémique antérieure aiguë) est exceptionnelle ; elle a aussi été décrite dans des cas de granulomes papillaires.

II-5-2.2. OVR ET PATHOLOGIE ORBITAIRE

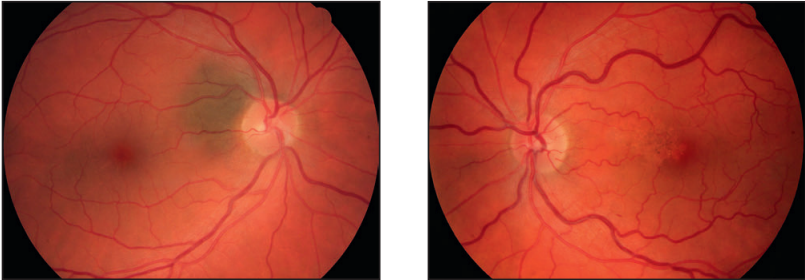
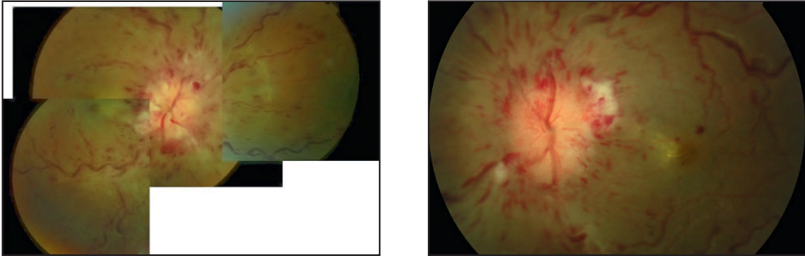
La survenue d'une occlusion veineuse rétinienne dans le cadre d'une inflammation orbitaire est rare en l'absence de vasculite rétinienne [3] ; dans une série rétrospective de 1090 patients avec une occlusion veineuse, Hayreh a mis en évidence chez les patients atteints d'OVCR une augmentation significative ($p < 0,001$) de la prévalence de la dysthyroïdie par rapport à une population contrôle caucasienne nord américaine. Cependant il n'est pas possible d'établir une relation de cause à effet entre orbitopathie dysthyroïdienne et OVCR [4].

En cas de tumeur orbitaire, le processus expansif peut comprimer le nerf optique puis les vaisseaux ophtalmiques, donnant alors un tableau d'occlusion combinée de la veine et de l'artère centrales de la rétine [5].

II-5-2.3. OVR ET PATHOLOGIE CÉRÉBRALE

Une occlusion veineuse rétinienne peut compliquer une *hypertension intracrânienne* chronique et être responsable d'une baisse visuelle brutale dans ce cadre. Une augmentation expérimentale de la pression intracrânienne crée un œdème papillaire, cause un ralentissement du flux axoplasmique, majore la pression dans la veine centrale de la rétine et gêne le retour veineux rétinien [6] ; en cas d'augmentation brutale de la pression intracrânienne, il se produit une atteinte à la fois de la vascularisation artérielle et veineuse qui va précipiter la survenue d'une OVCR [7-9]. Ces *atteintes combinées artérielles et veineuses* souvent associées à des pressions intracrâniennes très élevées peuvent causer des baisse visuelles majeures irréversibles (Fig. 1).

Le tableau ophtalmologique est celui d'un *œdème papillaire bilatéral*, qui peut être asymétrique, auquel est associée une occlusion de la veine centrale de la rétine qui peut être uni ou bilatérale. Les signes fonctionnels d'hypertension intracrânienne associent des céphalées volontiers insomniantes et présentes dès le réveil, des acouphènes parfois pulsatiles et l'interrogatoire retrouve la notion d'éclipses visuelles ayant précédé la baisse visuelle définitive. Ces symptômes conduisent à réaliser une IRM cérébrale avec des temps veineux pour éliminer une tumeur cérébrale, une hydrocéphalie et une thrombophlébite cérébrale. La normalité de l'IRM



Figures 1 : œdème papillaire bilatéral compliqué d'OVCR bilatérale chez une patiente présentant une hypertension intracrânienne idiopathique avec pression du liquide céphalo-rachidien mesurée à 80 cm d'eau lors de la ponction lombaire.

1a : montage de l'œil droit ;
1b : rétinophotographie de l'œil gauche.

Figure 2 : **2a :** fistule carotido caveuse gauche avec dilatation unilatérale des vaisseaux épiscléraux et conjonctivaux « en tête de méduse ».

2b : fond d'œil droit normal.

2c : fond d'œil gauche mettant en évidence des dilatations et tortuosités veineuses avec quelques hémorragies rétinienne, traduisant une rétinopathie de stase veineuse a minima en rapport avec la fistule carotido- caveuse.

1A	1B
2A	
2B	2C

impose de réaliser une ponction lombaire pour mesurer la pression du liquide céphalo-rachidien.

L'hypertension intracrânienne idiopathique survient le plus souvent chez des femmes jeunes (moyenne d'âge 30 ans) ayant un surpoids ou une prise de poids récente. Chez l'homme et l'enfant elle est beaucoup plus rare et associée à la prise de médicaments comme la Vitamine A, les cyclines, la cyclosporine, le lithium, etc. Le traitement repose sur l'acétazolamide et le topiramate ainsi que la dérivation du liquide céphalo-rachidien dans les cas les plus sévères.

D'assez nombreux cas d'OVCR ont été décrits chez des patients porteurs de **fistule carotido-caverneuse**, qu'il s'agisse de fistule directe à fort débit, souvent post traumatique, ou de fistule durable du sujet âgé. En cas de fistule carotido-caverneuse, l'hyperpression dans le sinus caverneux est transmise à la veine ophtalmique supérieure et à veine centrale de la rétine avec souvent simplement constatation d'une turgescence veineuse avec quelques hémorragies rétinienne. L'hypertonie oculaire souvent associée peut précipiter la survenue d'une occlusion veineuse dont le pronostic visuel dépend de l'existence ou non d'un facteur artériel ajouté (ischémie rétinienne). C'est dire qu'il faut être attentif à l'existence de signe de stase veineuse épiscclérale et conjonctivale unilatérale (Fig. 2), d'une discrète exophtalmie et d'un souffle pulsatile audible par le patient [9-11].

En conclusion, les pathologies neuro-ophtalmologiques responsables d'une gêne au retour veineux rétinien peuvent être responsables d'OVCR *mais cette association reste rare*. En cas d'œdème papillaire de stase important, il faut toujours se méfier d'une complication vasculaire rétinienne de ce type qui survient surtout si la pression intracrânienne est très élevée. Par ailleurs, devant une OVCR, il faut rechercher des signes d'hyperpression veineuse oculaire plus généraux (dilatation des vaisseaux épisccléraux en tête de méduse) pouvant témoigner d'une fistule carotido-caverneuse sous jacente.

RÉFÉRENCES

1. Chern S, Magargal LE, Annesley WH. Central retinal vein occlusion associated with drusen of the optic disc. *Ann Ophthalmol* 1991;23:66-9.
2. Eggers HM, Sanders MD. Acquired opticiliary shunt vessels in papilloedema. *Br J Ophthalmol* 1980;64:267-71.
3. Vedantham V, Ramasamy K, Ganesan S, Kim U. Hemiretinal vein occlusion associated with pseudotumour orbit: an observational case report. *Eye (Lond)* 2005;19:353-6.
4. Hayreh SS, Zimmerman B, McCarthy MJ, Podhajsky P. Systemic diseases associated with various types of retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol* 2001;131:61-77.
5. Dumas-Stoeckel S, Gambrelle J, Cornut PL, El Chehab H, Vighetto A, Denis P. Occlusion vasculaire mixte de la veine et de l'artère centrale de la rétine liée à l'envahissement intraoculaire d'un gliome anaplasique optochiasmatique. *J Fr Ophtalmol* 2010;33:564-7.
6. Hayreh MS, Hayreh SS. Optic disc edema in raised intracranial pressure. I. Evolution and resolution. *Arch Ophthalmol* 1977;95:1237-44.
7. Gutgold-Glen H, Kattah JC, Chavis RM. Reversible visual loss in pseudotumor cerebri. *Arch Ophthalmol* 1984;102:403-6.
8. Corbett JJ, Savino PJ, Thompson HS, Kansu T, Schatz NJ, Orr LS et al. Visual loss in pseudotumor cerebri. Follow-up of 57 patients from five to 41 years and a profile of 14 patients with permanent severe visual loss. *Arch Neurol* 1982;39:461-74.
9. Chern S, Magargal LE, Brav SS. Bilateral central retinal vein occlusion as an initial manifestation of pseudotumor cerebri. *Ann Ophthalmol* 1991;23:54-7.
10. Komiya M, Yamanaka K, Nagata Y, Ishikawa H. Dural carotid-cavernous sinus fistula and central retinal vein occlusion: a case report and a review of the literature. *Surg Neurol* 1990;34:255-9.
11. de Keizer R. Carotid-cavernous and orbital arteriovenous fistulas: ocular features, diagnostic and hemodynamic considerations in relation to visual impairment and morbidity. *Orbit* 2003;22:121-42.

Quand demander une imagerie cérébrale et/ou orbitaire devant une occlusion de la veine centrale de la rétine ?

- Devant une exophtalmie et / ou des anomalies palpébrales évoquant une orbitopathie dysthyroïdienne
- S'il existe un œdème papillaire bilatéral et / ou des signes d'hypertension intracrânienne (céphalées, acouphènes, antécédents d'éclipses visuelles) : la normalité de l'imagerie impose la réalisation d'une ponction lombaire avec mesure de la pression du liquide céphalo-rachidien
- Devant un œdème papillaire unilatéral qui s'aggrave progressivement et se complique d'une occlusion combinée artérielle et veineuse des vaisseaux rétiens
- Devant des signes faisant suspecter une fistule carotido-caverneuse : acouphènes pulsatiles, dilatation des vaisseaux épisccléraux en tête de méduse homo-latéraux, exophtalmie : imagerie cérébrale et orbitaire avec des séquences vasculaires.

MIGRAINE et CAUSES DIVERSES

Julien Tilleul, Benjamin Guigui, Agnès Glacet-Bernard

II-5-3. MIGRAINE ET CAUSES DIVERSES

II-5-3.1. MIGRAINE ET VASOSPASME

La migraine a été peu étudiée dans les OVR. Dans la littérature, la migraine a été d'abord évoquée comme un facteur associé potentiel chez les sujets jeunes [1-3]. La grande étude prospective de Klein de la Beaver Dam Study [4] retrouve pour la première fois une association statistiquement significative entre OBV et migraine (présente dans 14,9% des OVR) avec un odds ratio de 1,99 (1,08-3,67) pour les OBV, lien qui a été retrouvé dans une récente étude française [5] (la migraine était retrouvée dans 47% des OBV, avec un odds ratio de 2,6 [1,15-5,78] et dans 21% des OVCR).

Le lien unissant ces 2 pathologies reste obscur. Il pourrait consister en un vasospasme dans différents territoires vasculaires [6]. En effet, il semble exister un continuum entre migraine et certains accidents vasculaires cérébraux vasospastiques, qui pourraient tous deux être favorisés par une hypoperfusion. La migraine est aussi associée à d'autres accidents vasculaires oculaires comme les neuropathies ischémiques antérieures ou les occlusions artérielles rétinienne.

Une méta-analyse récente a retrouvé un risque multiplié par 2 de faire un accident vasculaire cérébral ischémique en cas de migraine avec aura (risque relatif de 2,16, intervalle de confiance 1,53-3,03) [7]. De manière intéressante, l'*endothéline 1*, qui est un vasoconstricteur dont la concentration s'élève dans différents syndromes vasospastiques et dans la migraine [8], a été retrouvée augmentée dans les OVR avec des taux encore plus élevés dans les formes ischémiques [9]. L'hypothèse d'un spasme transitoire de l'artère centrale de la rétine semble peu probable car il n'existe a priori pas de récepteurs sympathiques dans les artérols rétinienne. Cependant, un *spasme en amont de l'artère ophtalmique* pourrait donner une hypoperfusion dans le secteur d'aval et retentir sur la circulation rétinienne. De plus, des anomalies anatomiques ou des particularités dans les mécanismes de régulation pourraient exister, comme l'a mis en évidence un cas clinique rapportant un spasme de l'artère centrale de la rétine authentifié pendant une angiographie à la fluorescéine [10]. L'association plus

importante avec les OBV suggère éventuellement des modifications artérielles locales retentissant sur la veinule adjacente par l'intermédiaire de la gaine adventicielle commune.

La migraine doit être distinguée d'autres syndromes douloureux, comme d'éventuelles poussées subaiguës d'hypertonie oculaire chez des patients présentant un angle étroit pouvant donner des céphalées étiquetées à tort comme « migraines » et pouvant classiquement se compliquer d'OVR. D'autres céphalées peuvent entrer dans le cadre nosologique aux contours flous des *algies vasculaires de la face*. De nombreux patients décrivent des céphalées parfois périorbitaires ayant débuté quelques jours avant l'OVR et se poursuivant par la suite. Peu de publications ont décrit et analysé ces douleurs.

D'autres études sont nécessaires pour confirmer l'association entre migraine et OVR avec éventuellement confirmation par un examen neurologique ; l'exploration de cette voie pourrait aider à mieux comprendre la physiopathologie de la maladie et peut-être à avoir un rôle préventif ou thérapeutique.

II-5-3.2. ALTITUDE ET HYPOXIE

Des situations extrêmes d'hypoxie pourraient également favoriser la survenue d'une occlusion veineuse rétinienne : au cours d'un séjour prolongé en *haute altitude* (6 semaines de campement sur le mont Everest entre 5300 et 8200m), la survenue d'œdème papillo-rétinien, d'hémorragies et même d'occlusion de la veine centrale de la rétine a été décrite [11].

Une récente étude a d'ailleurs montré que la *réponse à l'hypoxie* semblait altérée chez des patients présentant une OVR en comparaison à des contrôles sains : les premiers présentaient, en condition d'hypoxie, une diminution de la saturation en oxygène au repos par rapport aux témoins, et, à l'effort en hypoxie, une élévation plus importante de leurs pressions artérielles systolique et diastolique [12]. Un article a d'autre part souligné le *rôle de l'intolérance à l'hypoxie* dans la survenue de la neuropathie optique ischémique antérieure aiguë non artéritique, de physiopathologie proche des OVR, chez un patient qui avait fait un trekking

à une altitude de plus de 2500m [13].

Les auteurs extrapolent les risques liés à l'hypoxie des altitudes extrêmes à ceux des *voyages en avion*. Dans des conditions normales, la pressurisation de la cabine (appelée « altitude cabine ») correspond, pour la majorité des avions modernes, à une altitude comprise entre 1800 et 2200 mètres (2400 m pour un airbus A 320). A cette « altitude », la baisse de la pression en oxygène est modérée (de 20 à 25%) correspondant à une saturation du sang artériel en oxygène de 90 à 92%. Il peut arriver au cours du vol que la pression cabine chute (équivalent de 3400m : le voyant « attachez vos ceintures » s'allume ; équivalent de 4200m : les masques à oxygène sont présentés) ; ces situations sont généralement de courte durée et sans conséquences. Cependant, chez un patient fragile, une situation d'hypoxie surtout prolongée pourrait décompenser une insuffisance respiratoire ou cardiaque.

Sur le plan oculaire, il est peu probable qu'un voyage en avion déclenche une OVR chez un patient ayant une intolérance à l'hypoxie, en l'absence de pathologie cardiovasculaire associée. Cependant, la situation d'hypoxie relative présente dans les vols long-courrier, surtout si elle est prolongée, pourrait potentiellement jouer un rôle d'accélérateur dans la manifestation des signes d'une OVR débutante chez ces patients, et éventuellement accentuer la souffrance rétinienne liée à l'hypoxie.

II-5-3.3. LE STRESS

Le stress est aussi fréquemment retrouvé parmi les situations associées à la survenue d'une OVR : décès d'un proche, surmenage, burn out... Cependant, ce paramètre ne semblait pas plus fréquent que chez les témoins dans une étude cas-témoins récente et chez les sujets jeunes [2, 5].

Le stress peut induire des modifications métaboliques telles qu'une altération du système nerveux sympathique [14], une élévation de la pression artérielle [15], parfois une élévation de l'hématocrite (et donc une augmentation de la viscosité sanguine par le biais de l'agrégation érythrocytaire) [16-18] et une élévation de toutes les fractions du cholestérol [19], notamment chez des patients jeunes présentant des signes de vasospasme en microscopie capillaire. Ces anomalies induites par le stress pourraient donc faire le lit des facteurs de risque classique des OVR.

II-5-3.4. BAS DEBIT, ETAT DE CHOC, DESHYDRATATION, DIVERS

Un syndrome de choc, une décompensation cardiaque, une hypotension artérielle (chirurgicale ou iatrogène), une déshydratation, les suites d'une anesthésie générale, les suites d'une transplantation cœur-poumons, etc., sont des situations à risque par l'intermédiaire d'un bas débit associé parfois à une hémococoncentration [20-22]. Une OVR a aussi été décrite après une séance de sauna, situation possible de bas débit [5]. Une OVCR a également été décrite chez une jeune femme de 21 ans atteinte d'anorexie mentale avec aménorrhée et anémie [23].

Des occlusions de la veine centrale de la rétine ont aussi été rapportées chez des coureurs de fond [24, 25] et pourraient être expliquées par une perturbation de l'adaptation hémothéologique et de l'agrégation érythrocytaire au décours d'un *effort physique intense* chez ces patients. Plusieurs cas ont aussi été observés au décours d'effort intensif chez des jeunes cyclistes [5], chez qui la prise d'érythropoïétine avait été suspectée, mais non confirmée (voir chapitre II-4-3).

Une OBV survenue au cours d'une *plongée sous-marine* a été interprétée comme un accident de décompression [26]. L'association d'une OVCR à une *surdité brutale* a été expliquée par des anomalies circulatoires communes dans la rétine et la cochlée [27].

D'autres publications rapportent la survenue d'OVCR parfois bilatérale compliquant un *état infectieux pseudo-grippal*, une *vaccination*, une *hyper-éosinophilie* [28, 29] ; les états infectieux ou inflammatoires sévères sont responsables d'hyperviscosité par augmentation à la fois des éléments figurés du sang et de la charge protéique. Certains *cancers* s'accompagnent d'un état d'hypercoagulabilité, parfois responsable d'OVCR bilatérale [30, 31].

II-5-3.5. LA GROSSESSE

La grossesse et la période du post-partum est parfois une période critique sur le plan hémodynamique, hormonal et métabolique. Un cas d'OVCR a été décrit sans troubles de la coagulation identifiés avec résolution spontanée sans traitement après l'accouchement [32]. Parfois, la diminution physiologique de la protéine S pendant la grossesse peut être incriminée.

Le risque est d'autant plus grand en cas de pré-

éclampsie compliquée de HELLP syndrome (Hemolysis, Elevated Liver enzymes and Low Platelet count) qui associe anémie hémolytique, cytolysé hépatique et thrombopénie [33]. Un cas d'OVCR a été rapporté chez une jeune femme présentant un syndrome des ovaires polykystiques [34].

II-5-3.6. VARIATIONS SAISONNIÈRES ET ÉVÉNEMENTS NOCTURNES

Dans la littérature, la *variation saisonnière* des OVR reste controversée. Une première étude britannique sur le sujet, en 1987, avait retrouvé un pic de survenue des OVCR entre septembre et février et incriminait le rôle du froid, comme pouvant élever la viscosité sanguine [35]. Une étude taïwanaise plus récente, s'appuyant sur une large base de données, a retrouvé un pic de survenue des OVR (aussi bien OVCR qu'OBV) en janvier [36]. Cependant, ce caractère saisonnier n'a pas été confirmé par Hayreh [37].

La *prise de connaissance des symptômes le matin au réveil* est une notion classique et a été chiffrée à 77% pour les OVCR et 33% des OBV [5]. Ceci avait aussi été montré par Oh en 2007, mais uniquement pour les OBV [38]. La découverte matinale des symptômes suggère que des événements nocturnes pourraient jouer un rôle important dans le déclenchement de cette affection, comme par exemple : l'*apnée du sommeil* généralement sous-estimée, les modifications hémodynamiques nocturnes incluant l'*hypotension* et parfois des *pics d'hypertension artérielle*, les modifications du tonus oculaire qui tend à augmenter lors du décubitus, d'éventuelles poussées à minima de fermeture de l'angle irido-cornéen, etc.

Par ailleurs, les patients décrivent fréquemment une *aggravation matinale des symptômes* visuels, vrai-

semblablement en rapport avec la fluctuation nyctémérale de l'œdème maculaire, maximal en fin de nuit (voir chapitre I-2).

II-5-3.7. CAUSES IATROGENES

Certains médicaments ont été incriminés dans le déclenchement des OVCR : les *diurétiques*, par leur effet hypovolémiant pouvant induire une hémococoncentration, les *contraceptifs oraux* (voir chapitre II-4-4), la *phénylpropanolamine* en pulvérisation nasale par son effet vasoconstricteur, l'acide *tranexamique* par son activité anti-fibrinolytique. Ces cas correspondent habituellement à des formes bénignes, rapidement régressives à l'arrêt du traitement en cause.

La *salazopyrine* a été incriminée comme facteur déclenchant d'OVCR [39] par altération directe des parois veineuses. Sous traitement par *interféron alpha*, des OVR ont également été rapportées sans que la relation de cause à effet soit certaine [40, 41]. L'utilisation ponctuelle de *vasodilatateurs* (comme les inhibiteurs de la phosphodiesterase prescrits dans les troubles de l'érection) a été incriminée dans la survenue d'OVCR ainsi que dans celle d'occlusion vasculaire de la tête du nerf optique, qui présente beaucoup de similitude avec les OVR. Contrairement aux artères choroïdiennes, les artères rétiniennes ne répondent pas à la vasodilatation induite par cette classe de vasodilatateur, qui sont par ailleurs connu pour induire une hyperpression veineuse [5, 42, 43].

L'administration de *fortes doses d'immunoglobulines* peut induire une hyperviscosité à l'origine d'un tableau d'OVCR bilatérale, observé chez un garçon de 17 ans en aplasie médullaire traité pour leucémie aigüe [44].

CAUSES LOCALES

Benjamin GUIGUI, Agnès GLACET-BERNARD

II-5-4. CAUSES LOCALES

II-5-4.1. PATHOLOGIE ORBITAIRE

Compression externe rétrobulbaire

Les états pathologiques modifiant les parois vasculaires peuvent induire des perturbations hémodynamiques et favoriser une occlusion veineuse. Ainsi une compression externe peut entraîner une élévation de la pression veineuse avec ralentissement du débit sanguin et turgescence veineuse au fond d'œil, parfois associée à une diminution de la perfusion de l'artère centrale de la rétine. Le tableau associant une *occlusion combinée de la veine et de l'artère centrales de la rétine* est caractéristique d'une compression externe rétro bulbaire au niveau du nerf optique.

L'origine de la compression peut être une *tumeur, une infection dans les cas d'abcès orbitaire, une ophtalmopathie dysthyroïdienne, une cause neuro-ophtalmologique (méningiome de l'apex orbitaire, syndrome de la selle turcique vide, etc., voir chapitre II-5-2)*. Un jeune homme de 32 ans a présenté une OVCR associée à une occlusion de l'artère centrale de la rétine secondaire à une pseudotumeur inflammatoire intra-orbitaire qui comprimait le nerf optique [45]. Ce même tableau combiné a aussi été observé chez un jeune patient avec un lymphome de type B systémique non-hodgkinien de bas-grade avec infiltration du nerf optique [46].

Une **fracture de l'orbite** peut également précéder de plusieurs semaines un accident oculusif rétinien. La présence de tissu fibreux cicatriciel ou d'un cal osseux, des modifications de la vascularisation de l'orbite avec hyperpression veineuse pourraient être des facteurs déclenchants de l'occlusion veineuse (**Fig. 1**). Une OVR peut également survenir au moment d'une **contusion oculaire** sévère, l'onde de choc pouvant provoquer une interruption de la circulation dans l'artère et la veine centrale de la rétine (**Fig. 2**) [47, 48]. A l'interrogatoire, la notion de traumatisme ou de contusion oculaire était retrouvée dans 14% des cas [5].

II-5-4.2. PATHOLOGIE PAPILLAIRE

Les **drusen de la papille** sont également incriminés dans la survenue d'OVCR chez des patients jeunes,

sans que l'on connaisse la relation exacte entre ces deux affections [49].

Le cas d'un homme de 43 ans présentant une OVCR de l'œil droit et des drusen de la papille bilatéraux a été rapporté. Aucune autre étiologie locale ou systémique de l'occlusion veineuse n'a été identifiée. Après 10 ans de suivi et en l'absence de tout antécédent médical, les auteurs concluent que la compression externe secondaire aux drusen de la papille peut être à l'origine de l'OVCR [50]. Austin présente un autre cas de volumineux drusen de la papille avec rétinopathie de stase. Le suivi à long terme montre une aggravation de la rétinopathie avec œdème maculaire cystoïde responsable de baisse de vision [51].

Le diagnostic de drusen de la papille peut être rendu difficile par la présence de l'œdème papillaire ; l'échographie mode B permet de bien mettre en évidence les drusen calcifiés au niveau de la papille et plus profondément dans le nerf optique (voir chapitre III-1-7).

Une **dysversion papillaire** a aussi été évoquée comme facteur favorisant l'occlusion [52, 53]. Les changements de trajectoires vasculaires sur le bord d'une papille pathologique pourraient induire des turbulences pouvant conduire à l'accident oculusif.

II-5-4.3. CHIRURGIE OPHTALMOLOGIQUE

Les **suites opératoires d'une chirurgie ophtalmologique** sont régulièrement citées dans les étiologies des OVR. La *trabéculéctomie* semble être une chirurgie particulièrement à risque [54, 55]. On retrouve fréquemment de petites hémorragies rétinienues après une chirurgie filtrante. Des hémorragies massives avec retard circulatoire sont plus rares. Les auteurs incriminent les modifications brutales du trajet des vaisseaux rétinienus sur le bord d'une papille glaucomateuse excavée au moment de l'hypotonie induite par la chirurgie filtrante, qui provoquerait une avancée relative de la papille par rapport au pôle postérieur.

L'augmentation de la pression intraoculaire est également un facteur favorisant, cela peut être le cas après *injection intravitréenne* de corticoïde (cas décrits après injection de 0,1 ml de triamcinolone

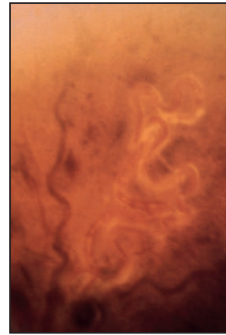
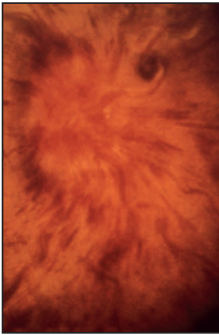
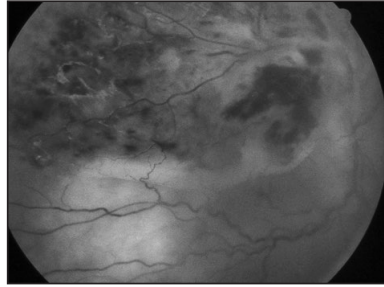
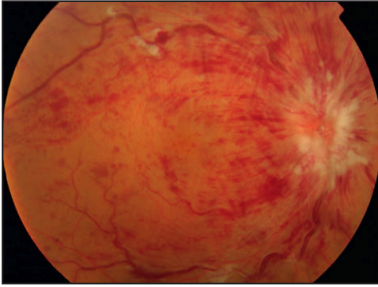


Figure 1 : OVCR survenant chez un homme jeune sans facteurs de risque vasculaire, quelques semaines après une fracture de l'orbite (acuité réduite à compter les doigts). L'abondance des nodules cotonneux à la papille, l'importance des tortuosités et l'aspect sombre et boudiné des veines semblent témoigner de l'importance de l'hyperpression veineuse (acuité visuelle réduite à compter les doigts).

Figure 2 : Aspect combiné d'OVCR et d'occlusion artérielle chez un garçon de 14 ans, suite à une contusion oculaire.

Figure 3 : Anévrisme cirsoïde compliqué d'OVCR chez une jeune femme (vision réduite à compter les doigts). Le tableau d'OVCR est marqué avec important œdème papillaire et hémorragies abondantes (3A). La communication artério-veineuse anormale de grade 2 est facilement visible en moyenne périphérie nasale supérieure (3B).

1	2
3A	3B

chez un patient atteint de DMLA), ou encore après anesthésie rétro-bulbaire ou péri-bulbaire, ou après LASIK [5, 56].

II-5-4.4. LONGUEUR AXIALE, HYPERMETROPIE ET OBV

Ce facteur de risque a été retrouvé dans plusieurs études [57-59]. Dans une étude portant sur 354 patients porteurs d'OBV et autant de témoins, l'hypermétropie était plus fréquente de manière statistiquement significative chez les patients porteurs d'OBV et la myopie plus rare que dans la population générale, avec un odds-ratio de 3,42 (1,62-7,2) en comparaison à l'emmétropie et de 5,3 (2,1-13,3) en comparaison à la myopie [58].

Le résultat était superposable si l'on considérait la longueur axiale, plus courte de manière significative dans les OBV (en moyenne 23,36mm versus 22,76mm) que chez les témoins [59]. Le lien unissant OBV et hypermétropie reste obscur, un confinement des vaisseaux dans un globe court et une sclère épaisse ayant été incriminés [58]. Cependant, Simons, dans un groupe de 36 OBV, n'a pas retrouvé ce facteur de risque dans les OBV [60].

II-5-4.5. COMMUNICATIONS ARTÉRIO-VEINEUSES CONGÉNITALES DE LA RÉTINE

Les communications artério-veineuses congénitales de la rétine sont des malformations vasculaires caractérisées par une anastomose artério-veineuse directe sans lit capillaire normal intermédiaire. Elles semblent survenir préférentiellement chez la femme et sont diagnostiquées fortuitement à l'occasion d'un examen systématique ou devant une complication. De nombreux termes ont été employés pour désigner ces lésions : *hémangiome racémeux*, *anévrisme artério-veineux* ou *cirsoïde*, *fistule* ou *anastomose artério-veineuse*. Le terme « angiome » est impropre car il n'existe pas d'angiome intermédiaire entre l'artère et la veine anastomosées.

Ces anomalies rares sont congénitales mais non héréditaires, unilatérales et de sévérité variable, classée selon Archer et coll. en 3 grades de sévérité croissante selon le calibre des vaisseaux concernés par l'anastomose [61]. Le grade I est caractérisé par l'interposition d'un réseau capillaire anormal ou d'une artériole entre une artère et une veine rétinienne ; les complications sont rares et il s'agit le plus souvent de découvertes ophtalmologiques fortuites. Le grade II correspond à une communication

artério-veineuse à plein canal de vaisseaux de plus gros calibre, sans interposition d'artérioles ou de capillaires anormaux. La fonction visuelle est généralement conservée mais les complications à type d'hémorragie ou d'exsudation sont plus fréquentes. Le grade III regroupe des malformations artério-veineuses rétinienne étendues et complexes pour lesquelles il est impossible de distinguer au fond d'œil les artères des veines, avec une altération fréquente de la fonction visuelle.

Ces lésions peuvent être isolées et purement rétinienne, ou associées à des malformations vasculaires similaires au niveau cérébral et/ou cutané. Le syndrome neuro-oculo-cutané a été décrit par Bonnet en 1937 sous le nom de *syndrome de Bonnet-Dechaume-Blanc* [62], puis par *Wylburn-Mason* en 1943. Ces anomalies cérébrales associées sont exceptionnelles dans les grades I et II, mais beaucoup plus fréquentes dans les grades III (de l'ordre de 80 %)

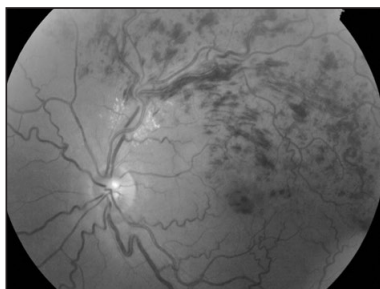
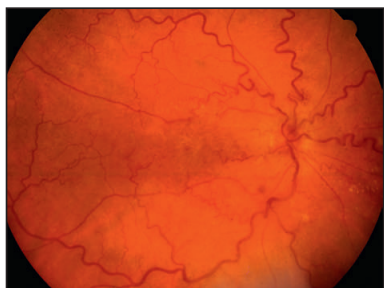
Les *anévrismes cirsoïdes* sont habituellement des malformations non évolutives, mais un certain nombre de complications peuvent survenir : exsudation avec décollement séreux rétinien, hémorragie rétinienne, occlusion veineuse centrale ou de branche, hémorragie intravitréenne spontanée ou par néovascularisation secondaire à une occlusion veineuse, glaucome néovasculaire. Les mécanismes de ces complications sont variables : augmentation de débit au niveau de l'anastomose à plein canal donnant exsudation et hémorragies, bas débit, phénomène de vol vasculaire dans les autres territoires, perturbations hémodynamiques, etc.

Plusieurs cas d'OVCR ou d'OBV associées à une communication artério-veineuse rétinienne congénitale ont été rapportés [63-65] (Fig. 3). Il n'existe pas de traitement spécifique à ce type d'occlusion ; le laser direct sur la communication artério-veineuse anormale est inefficace vu l'importance du débit sanguin à ce niveau.

II-5-4.6. TORTUOSITES VASCULAIRES CONGÉNITALES

Lorsque le bilan étiologique reste négatif, ce qui survient dans 17% des cas environ, il est possible d'incriminer la présence de tortuosités vasculaires anormales congénitales, ce qui reste un diagnostic d'élimination.

D'après Walters et Spalton, chez les sujets jeunes sans antécédents médicaux et sans facteurs de



4A	4B
5A	5B
5C	

Figure 4 : OVCR survenue chez une patiente de 62 ans sans facteurs de risque vasculaire, qui présente des tortuosités veineuses congénitales bilatérales (acuité visuelle de 6/10). L'OVCR est survenue sur l'œil droit qui présente les tortuosités les plus marquées.

Figure 5 : Occlusion de branche veineuse associée à des croisements artérioveineux très nombreux et des tortuosités veineuses congénitales (sinuosité bilatérale et symétrique sous la papille).

risques d'OVCR, une anomalie congénitale de la veine centrale de la rétine serait à l'origine de la maladie [66]. Cette anomalie se situe au niveau ou en arrière de la lame criblée, non visible cliniquement, causant une turbulence du flux sanguin et favorisant la formation de thrombus. Il s'agit d'OVCR unilatérale, classiquement moins sévère et de bon pronostic (la classique papillo-phlébite du sujet jeune [1]. Il n'est pas rare d'observer des tortuosités veineuses ou artérielles anormales chez les patients ayant une OVR (Fig. 4), et leur responsabilité dans la genèse de l'occlusion semble tout à fait plausible, seules des études anatomo-pathologiques pourraient confirmer ce point. Des tortuosités anormales à la papille ont également été incriminées dans la survenue d'une double occlusion veineuse temporaire inférieure et nasale supérieure dans un même œil [67].

En matière d'occlusion de branche veineuse rétinienne, la survenue d'une occlusion au niveau d'un croisement artério-veineux serait directement corrélée au nombre de croisements au niveau des arcades vasculaires (vaisseaux de premier ordre, Figure 5), principalement ceux où l'artère surcroise la veine [68-72]. La présence d'une bifurcation veineuse située à moins d'un demi-diamètre papillaire d'un croisement artérioveineux sur une branche principale a également été identifié récemment comme facteur prédisposant [73].

L'anatomie des vaisseaux rétiens a donc un impact direct sur la circulation sanguine et peut parfois constituer un facteur favorisant à l'occlusion veineuse.

RÉFÉRENCES

1. Fong AC, Schatz H. Central retinal vein occlusion in young adults. *Surv Ophthalmol* 1993;37:393-417.
 2. Messerli J, Flammer J. Central vein thrombosis in younger patients. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 1996;208:303-5.
 3. Glacet-Bernard A, Gaudric A, Touboul C, Coscas G. Occlusion de la veine centrale de la rétine avec occlusion d'une artère cilio-rétinienne. A propos de 7 cas. *J Fr Ophthalmol* 1987;10:269-77.
 4. Klein R, Moss SE, Meuer SM, Klein BE. The 15-year cumulative incidence of retinal vein occlusion: the Beaver Dam Eye Study. *Arch Ophthalmol* 2008;126:513-8.

5. Tilleul J, Glacet-Bernard A, Coscas G, Soubrane G, Souied E. Circonstances de survenue des occlusions veineuses rétinienne. *J Fr Ophthalmol* 2011;34:318-24.
 6. Flammer J, Pache M, Resink T. Vasospasm, its role in the pathogenesis of diseases with particular reference to the eye. *Prog Retin Eye Res* 2001;20:319-49.
 7. Schurks M, Rist PM, Bigal ME, Buring JE, Lipton RB, Kurth T. Migraine and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2009;339:b3914.
 8. Hasselblatt M, Kohler J, Volles E, Ehrenreich H. Simultaneous monitoring of endothelin-1 and vasopressin plasma levels in migraine. *Neuroreport* 1999;10:423-5.
 9. Iannaccone A, Letizia C, Pazzaglia S, Vingolo EM, Clemente G, Pannarale MR. Plasma endothelin-1 concentrations in patients with retinal vein occlusions. *Br J Ophthalmol* 1998;82:498-503.
 10. Catier A, Paques M, Gaudric A. Retinal vasospasm in a case of impending central retinal vein occlusion. *Retina* 2003;23:415-7.
 11. Butler FK, Harris DJ, Jr., Reynolds RD. Altitude retinopathy on Mount Everest, 1989. *Ophthalmology* 1992;99:739-46.
 12. Mauget-Fayssse M, Germain-Pastene M. Hypoxia tolerance and retinal vein occlusion: a pilot evaluation. *Eur J Ophthalmol* 2009;19:86-90.
 13. De Bats F, Gambrelle J, Feldman A, Mauget-Fayssse M, Germain-Pastene M, Denis P. Survenue d'une neuropathie optique ischémique antérieure aigüe bilatérale en haute altitude: rôle de l'intolérance à l'hypoxie. *J Fr Ophthalmol* 2010;33:724-7.
 14. Lambert E, Dawood T, Straznicki N, Sari C, Schlaich M, Esler M et al. Association between the sympathetic firing pattern and anxiety level in patients with the metabolic syndrome and elevated blood pressure. *J Hypertens* 2010;28:543-50.
 15. Das S, O'Keefe JH. Behavioral cardiology: recognizing and addressing the profound impact of psychosocial stress on cardiovascular health. *Curr Atheroscler Rep* 2006;8:111-8.
 16. de Boer D, Ring C, Wood M, Ford C, Jessney N, McIntyre D et al. Time course and mechanisms of mental stress-induced changes and their recovery: hematocrit, colloid osmotic pressure, whole blood viscosity, coagulation times, and hemodynamic activity. *Psychophysiology* 2007;44:639-49.
 17. Patterson SM, Marsland AL, Manuck SB, Kameleva M, Muldoon MF. Acute hemocoagulation during psychological stress: assessment of hemorheologic factors. *Int J Behav Med* 1998;5:204-12.
 18. Stoltz J. Les grands déterminants de la viscosité sanguine : étiologie des syndromes d'hyperviscosité. *Conv Méd* 1982;1:225-31.

19. Muldoon MF, Herbert TB, Patterson SM, Kameleva M, Raible R, Manuck SB. Effects of acute psychological stress on serum lipid levels, haemoconcentration, and blood viscosity. *Arch Intern Med* 1995;155:615-20.
20. Alghadyan AA. Retinal vein occlusion in Saudi Arabia: possible role of dehydration. *Ann Ophthalmol* 1993;25:394-8.
21. Francis PJ, Stanford MR, Graham EM. Dehydration is a risk factor for central retinal vein occlusion in young patients. *Acta Ophthalmol Scand* 2003;81:415-6.
22. Allinson RW, Limstrom SA, Sethi GK, Copeland JG. Central retinal vein occlusion after heart-lung transplantation. *Ann Ophthalmol* 1993;25:58-63.
23. Shibuya Y, Hayasaka S. Central retinal vein occlusion in a patient with anorexia nervosa. *Am J Ophthalmol* 1995;119:109-10.
24. Gaudard A, Varlet-Marie E, Monnier JF, Janbon C, Quere I, Bressolle F et al. Exercise-induced central retinal vein thrombosis: possible involvement of hemorheological disturbances. A case report. *Clin Hemorheol Microcirc* 2002;27:115-22.
25. Labriola LT, Friberg TR, Hein A. Marathon runner's retinopathy. *Semin Ophthalmol* 2009;24:247-50.
26. Merle H, Drault JN, Gerard M, Alliot E, Mehdaoui H, Elisabeth L. Occlusion veineuse rétinienne et plongée sous-marine. *J Fr Ophthalmol* 1997;20:456-60.
27. Glacet-Bernard A, Roquet W, Coste A, Peynegre R, Coscas G, Soubrane G. Central retinal vein occlusion and sudden deafness: a possible common pathogenesis. *Eur J Ophthalmol* 2001;11:197-9.
28. Schiemann U, Steins M, Knospe V, Riedasch M, Domschke W, Stoll R. Coincidence of cytomegalovirus retinitis and central retinal vein occlusion in a patient with hemophilia B and AIDS. *AIDS Patient Care STDS* 1999;13:7-9.
29. Devin F, Roques G, Disdier P, Rodor F, Weiller PJ. Occlusion of central retinal vein after hepatitis B vaccination. *Lancet* 1996;347:1626.
30. Segev F, Segev A, Livne A, Assia EI, Mekori YA. Bilateral central retinal vein occlusion in a patient with occult colon cancer. *Arch Ophthalmol* 2001;119:1552-3.
31. Adrean SD, Schwab IR. Central retinal vein occlusion and renal cell carcinoma. *Am J Ophthalmol* 2003;136:1185-6.
32. McLoone EM, Best RM. Pregnancy-related papillophlebitis. *Eur J Ophthalmol* 2004;14:65-6.
33. Gonzalvo FJ, Abecia E, Pinilla I, Izaguirre LB, Oliván JM, Honrubia FM. Central retinal vein occlusion and HELLP syndrome. *Acta Ophthalmol Scand* 2000;78:596-8.
34. Salzmann J, Jagger J. Central retinal vein occlusion associated with the polycystic ovarian syndrome. *Int J Clin Pract* 1997;51:339-41.
35. Lavin MJ, Dhillon BJ. Cyclic variation in onset of central retinal vein occlusion. *Br J Ophthalmol* 1987;71:18-20.
36. Ho JD, Tsai CY, Liou SW, Tsai RJ, Lin HC. Seasonal variations in the occurrence of retinal vein occlusion: a five-year nationwide population-based study from Taiwan. *Am J Ophthalmol* 2008;145:722-28.
37. Hayreh SS, Zimmerman MB, Podhajsky P. Seasonal variations in the onset of retinal vein occlusion. *Br J Ophthalmol* 1992;76:706-10.
38. Oh J, Oh IK, Huh K. Diurnal variation of the incidence of symptomatic branch retinal vein occlusion. *Ophthalmologica* 2007;221:251-4.
39. Duncker G, Gronemeyer U, Kolenda KD. Toxic phlebitis of the retina in therapy with salazosulfapyridine (Azulfidine). *Fortschr Ophthalmol* 1985;82:288-9.
40. Sene D, Toutou V, Bodaghi B, Saadoun D, Perlemuter G, Cassoux N et al. Intraocular complications of IFN-alpha and ribavirin therapy in patients with chronic viral hepatitis C. *World J Gastroenterol* 2007;13:3137-40.
41. Akyuz F, Akyuz U, Kocaman O, Kaymakoglu S. Rare complication of interferon alpha therapy: retinal vein thrombosis. *Acta Gastroenterol Belg* 2005;68:394-5.
42. Pinto LM, Morekar S, Mahashur AA. Central retinal vein occlusion in a patient after being commenced on sildenafil citrate for pulmonary arterial hypertension. *Indian J Chest Dis Allied Sci* 2009;51:249-51.
43. Levin LA, Danesh-Meyer HV. Hypothesis: a venous etiology for nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. *Arch Ophthalmol* 2008;126:1582-5.
44. Oh KT, Boldt HC, Danis RP. Iatrogenic central retinal vein occlusion and hyperviscosity associated with high-dose intravenous immunoglobulin administration. *Am J Ophthalmol* 1997;124:416-8.
45. Foroozan R. Combined central retinal artery and vein occlusion from orbital inflammatory pseudotumour. *Clin Experiment Ophthalmol* 2004;32:435-7.
46. Shukla D, Arora A, Hadi KM, Kumar M, Baddeley S, Kim R. Combined central retinal artery and vein occlusion secondary to systemic non-Hodgkin's lymphoma. *Indian J Ophthalmol* 2006;54:204-6.
47. Noble MJ, Alvarez EV. Combined occlusion of the central retinal artery and central retinal vein following blunt ocular trauma: a case report. *Br J Ophthalmol* 1987;71:834-6.
48. Dalma-Weiszhausz J, Meza-de Regil A, Martinez-Jardon S, Oliver-Fernandez K. Retinal vascular occlusion following ocular contusion. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2005;243:406-9.
49. Gallagher MJ, Clearkin LG. Drug or drusen? Central retinal vein occlusion in a young healthy woman with disc drusen. *Eye (Lond)* 2000;14 (Pt 3A):401-2.

50. Chern S, Magargal LE, Annesley WH. Central retinal vein occlusion associated with drusen of the optic disc. *Ann Ophthalmol* 1991;23:66-9.
51. Austin JK. Optic disc drusen and associated venous stasis retinopathy. *J Am Optom Assoc* 1995;66:91-5.
52. Lureau MA, Glacet-Bernard A, Coscas G. Occlusion de la veine centrale de la rétine bilatérale et anticoagulant circulant. *J Fr Ophtalmol* 1995;18:468-72.
53. Giuffrè G. Tilted discs and central retinal vein occlusion. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1993;231:41-2.
54. Papadaki T, Vitanova V, Zacharopoulos I, Tsimbaris M. Central retinal vein occlusion after uncomplicated glaucoma filtering procedure combined with phacoemulsification. *Semin Ophthalmol* 2009;24:254-5.
55. Suzuki R, Nakayama M, Satoh N. Three types of retinal bleeding as a complication of hypotony after trabeculectomy. *Ophthalmologica* 1999;213:135-8.
56. Tabbara KF, El-Sheikh HF, Vera-Cristo CL. Complications of laser in situ keratomileusis (LASIK). *Eur J Ophthalmol* 2003;13:139-46.
57. Rath EZ, Frank RN, Shin DH, Kim C. Risk factors for retinal vein occlusions. A case-control study. *Ophthalmology* 1992;99:509-14.
58. Majji AB, Janarthanan M, Naduvilath TJ. Significance of refractive status in branch retinal vein occlusion. A case-control study. *Retina* 1997;17:200-4.
59. Timmerman EA, de Lavalette VW, van den Brom HJ. Axial length as a risk factor to branch retinal vein occlusion. *Retina* 1997;17:196-9.
60. Simons BD, Brucker AJ. Branch retinal vein occlusion. Axial length and other risk factors. *Retina* 1997;17:191-5.
61. Archer DB, Deutman A, Ernest JT, Krill AE. Arteriovenous communications of the retina. *Am J Ophthalmol* 1973;75:224-41.
62. Bonnet M, Dechaume J, Blanc E. L'anévrisme cirsoïde de la rétine (l'anévrisme racémeux), ses relations avec l'anévrisme cirsoïde de la face et l'anévrisme cirsoïde du cerveau. *Bull Mem Soc Fr Ophtalmol* 1938;51:521-24.
63. Khairallah M, Allagui M, Chachia N. Communication artério-veineuse rétinienne congénitale et occlusion de la veine centrale de la rétine. *J Fr Ophtalmol* 1993;16:117-21.
64. Zylbermann R, Rozenman Y, Silverstone BZ, Ronen S, Berson D. Central retinal vein occlusion in a case of arteriovenous communication of the retina. *Ann Ophthalmol* 1984;16:825-8.
65. Shah GK, Shields JA, Lanning RC. Branch retinal vein obstruction secondary to retinal arteriovenous communication. *Am J Ophthalmol* 1998;126:446-8.
66. Walters RF, Spalton DJ. Central retinal vein occlusion in people aged 40 years or less: a review of 17 patients. *Br J Ophthalmol* 1990;74:30-5.
67. Khan J, Chong V. Two retinal vein occlusions in a patient with venous tortuosity at the optic disc. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2007;245:313-4.
68. Weinberg D, Dodwell DG, Fern SA. Anatomy of arteriovenous crossings in branch retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol* 1990;109:298-302.
69. Zhao J, Sastry SM, Sperduto RD, Chew EY, Remaley NA. Arteriovenous crossing patterns in branch retinal vein occlusion. The Eye Disease Case-Control Study Group. *Ophthalmology* 1993;100:423-8.
70. Sekimoto M, Hayasaka S, Setogawa T. Type of arteriovenous crossing at site of branch retinal vein occlusion. *Jpn J Ophthalmol* 1992;36:192-6.
71. Feist RM, Ticho BH, Shapiro MJ, Farber M. Branch retinal vein occlusion and quadratic variation in arteriovenous crossings. *Am J Ophthalmol* 1992;113:664-8.
72. Staurengchi G, Lonati C, Aschero M, Orzalesi N. Arteriovenous crossing as a risk factor in branch retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol* 1994;117:211-3.
73. Caissie M, Giavedoni L, Wong DT, Berger A, Boyd S, Altomare F et al. Branch Retinal Vein Occlusion: A Possible New Anatomical Risk Factor. *Invest Ophthalmol Vis Sci (ARVO)* 2010:poster#3572.

FORMES FAMILIALES

Jean-François GIRMENS

II-5-5. FORMES FAMILIALES

Bien que relativement fréquentes, et potentiellement cécitantes, les occlusions veineuses rétinienne (OVR) ont une physiopathologie encore mal connue. Notamment, les OVR ne sont pas « réputées » comme étant des affections familiales : il n'existe que 4 références à ce sujet dans la littérature depuis 1966, à propos de 4 familles d'au moins 2 membres atteints [1-4], impliquant 11 patients au total (**Tableau**).

Pourtant, au sein d'une consultation spécialisée sur les OVR, 34 familles (avec au moins 2 membres atteints) ont pu être identifiées [5].

Première famille identifiée

Le cas index, consultant pour une occlusion de la veine centrale de la rétine de l'œil gauche survenue alors qu'il était âgé de 28 ans, avait dans ses ascendants familiaux maternels 3 autres cas d'OVCR (**Fig. 1**) : 2 atteintes bilatérales (mère à 56 puis 57 ans, et oncle à 72 puis 77 ans), et une asymptomatique, suspectée sur la présence d'une boucle vasculaire papillaire (**Fig. 2**) : cela confirme l'importance de l'examen systématique de tous les membres de familles.

Au cours du suivi de ces patients, nous avons également vu apparaître chez le cas index une bilatéralisation (**Fig. 3**). Au total, 4 yeux sur les 7 atteints ont une acuité visuelle inférieure à 20/200. Aucun facteur de risque commun n'a pu être mis en évidence.

Etude en cours

Depuis l'identification de cette première famille, tout patient consultant pour OVR dans plusieurs centres spécialisés, est interrogé à la recherche d'apparenté(s) atteint(s). Dans l'affirmative, une fois vérifiée la réalité du deuxième cas, il est proposé au cas index de demander à tous les membres de sa famille de venir consulter.

Cette étude, clinique, est donc la première étape d'un éventuel futur génotypage.

Caractéristiques des OVR familiales

Depuis 2005, 34 familles avec 2 cas ou plus d'occlusion veineuse rétinienne (dont 9 avec 3 cas au

moins) ont été identifiées et sont en cours d'exploration. Cela représente 85 patients atteints, dont 13 de manière bilatérale (soit 98 yeux atteints).

Les OVR observées dans ces familles semblent se différencier des occlusions « isolées » ou « sporadiques » par plusieurs caractères :

- elles semblent concerner plus volontiers les femmes (47 femmes pour 38 hommes) et affecter des sujets globalement plus jeunes (19 patients (22%) de moins de 50 ans au moment de l'occlusion, dont 10 (12%) atteints avant 30 ans).

- les occlusions sont principalement des OVCR (92, pour 6 OBVR) et semblent plus fréquemment bilatérales : 13 patients sur 85, soit 15% (à rapprocher des 5% de bilatéralisation dans les formes isolées),

- surtout, les patients atteints semblent l'être de plus en plus tôt au fil des générations. Ainsi, si l'on s'intéresse à la différence d'âge de survenue de l'OVR entre 2 générations successives, elle survient en moyenne 17,5 années plus tôt d'une génération à la suivante (écart-type : 9,2 – Intervalle de confiance de 95% entre 12 et 23).

Commentaires

Un tel regroupement d'occlusions veineuses rétinienne n'est pas en soi une preuve de l'existence d'une prédisposition génétique aux OVR. En effet, compte-tenu du petit nombre de cas rapportés, cela pourrait être une simple *coïncidence*.

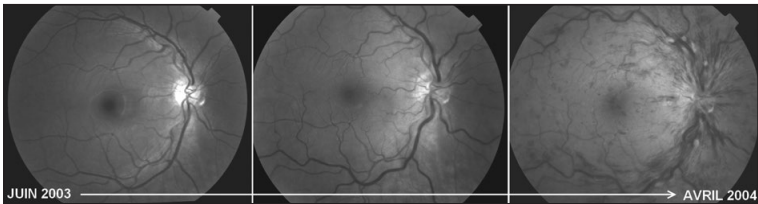
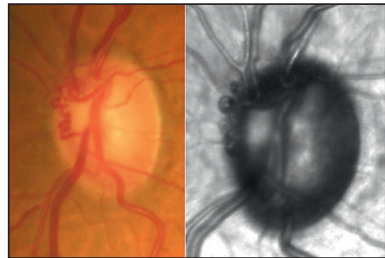
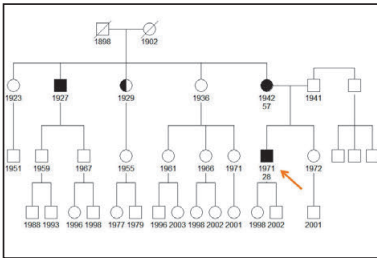
Une histoire familiale d'OVR pourrait également faire évoquer un *facteur environnemental commun* (mais, à ce jour, aucun n'est connu pour favoriser les OVR), ou la transmission d'un *facteur de risque commun* (nous n'en avons retrouvé aucun au sein de ces familles, contrairement à 3 familles sur les 4 rapportées dans la littérature, **Tableau**).

Ceci plaide donc en faveur de l'existence d'une *mutation génétique, spécifique aux OVR*, dont la transmission pourrait être autosomique dominante. Le fait que l'atteinte survienne de plus en plus tôt au fil des générations pourrait évoquer un phénomène d'anticipation génétique.

Le grand nombre de formes bilatérales pose la question d'une *éventuelle prévention* chez les patients atteints d'un côté : il est dès à présentrai-

Référence	Age de survenue (1 ^{ère} génération)	Age de survenue (2 ^e génération)	Pathologies associées
Castella et Othenin-Girard, 1992	67	38 ; 41	Hyperliprotéinémie type II
Bhagat et al., 1999	46	17	-
Peris-Martinez et al., 2002	38 ; 41 (jumeaux)	-	Mutation 20210G→A du facteur II
Puska et al., 2005	66 ; 41 ; ?	29	Glaucome, mutation Thr377Met de la myociline

Tableau : Les cas d'occlusions veineuses rétiniennes rapportés dans la littérature.



1	2
3	

Figure 1 : Arbre généalogique de la première famille identifiée
Figure 2 : Aspect de boucle vasculaire papillaire chez une tante du cas-index.
Figure 3 : Evolution du fond d'œil controlatéral du cas-index, témoignant de la bilatéralisation de l'atteinte.

sonnable de leur proposer un contrôle strict des facteurs de risque connus, même si les preuves manquent encore pour en affirmer l'efficacité.

Conclusion

L'identification et l'exploration de ces 34 familles d'OVR est la première étape d'un projet plus ambitieux (génotypage), qui pourrait déboucher sur une meilleure connaissance de la physiopathogénie de cette pathologie potentiellement cécitante.

Si l'hypothèse d'une cause génétique pour ces cas est correcte, la détermination du mode de transmission nécessite la collection de données additionnelles. Ainsi, afin d'étoffer le nombre de familles, il est important de penser à vérifier les antécédents familiaux des patients atteints d'OVR, d'autant plus s'ils ont moins de 50 ans et/ou que l'atteinte est bilatérale.

RÉFÉRENCES

1. **Castella A, Othenin-Girard P.** Familial occlusion of central veins associated with type II familial hyperlipoproteinemia. *Klinische Monatsblätter Für Augenheilkunde* 1992;200:346-48.
2. **Bhagat N, Goldberg MF, Gascon P, Bell W, Haberman J, Zarbin MA.** Central retinal vein occlusion: report of two familial cases. *Eur J Ophthalmol* 1999;9:181-95.
3. **Peris-Martínez C, Díaz-Llopis M, Menezo JL.** Idiopathic central retinal vein occlusion in 2 siblings with the 20210 G→A prothrombin variant. *Archives of Ophthalmology* 2002;120:1752-54.
4. **Puska P, Lemmelä S, Kristo P, Sankila E-M, Järvelä I.** Penetrance and phenotype of the Thr377Met Myocilin mutation in a large Finnish family with juvenile- and adult-onset primary open-angle glaucoma. *Ophthalmic Genetics* 2005;26:17-23.
5. **Girmens JF, Scheer S, Héron E, Sahel JA, Tournier-Lasserve E, Paques M.** Familial central retinal vein occlusion. *Eye (London, England)* 2008;22:308-10.

FACTEURS PROTECTEURS

Julien TILLEUL, Agnès GLACET-BERNARD

II-6 FACTEURS PROTECTEURS

Traitements hormonaux

A l'inverse de la contraception œstro-progestative, incriminée dans la survenue d'occlusions veineuses rétinienne et dans d'autres accidents vasculaires de la femme jeune (voir chapitre II-4-4), plusieurs études épidémiologiques ont mis en évidence le rôle protecteur du traitement hormonal substitutif de la ménopause [1, 2].

Activité physique

Une activité physique, qu'elle soit ancienne ou actuelle, a été identifiée comme facteur protecteur d'OVCR dans plusieurs études américaines, et notamment pour les formes ischémiques dans l'étude « Eye disease case-control study group » [1, 3, 4].

Cette association n'a toutefois pas été retrouvée (exercice physique régulier plus de 3 fois par semaine) dans la population japonaise [5]. Vu l'importance des facteurs de risque cardiovasculaire dans la survenue des OVR, il est probable que l'exercice physique prévienne celles-ci de la même manière qu'il prévient les événements cardiovasculaires en général.

Alcool

La consommation modérée d'alcool, qu'elle soit ancienne ou actuelle, a été retrouvée comme facteur protecteur des OVR dans plusieurs études épidémiologiques, en particulier pour les OVCR non ischémiques [1,3]. Sperduto *et coll.* avaient retrouvé cet effet protecteur à la fois pour les OBV et les OVCR [4]. Cependant, d'autres études n'ont pas confirmé ces résultats, que la consommation étudiée soit appréciée de manière qualitative ou quantitative [5-7].

RÉFÉRENCES

1. Risk factors for central retinal vein occlusion. The Eye Disease Case- Control Study Group. *Arch Ophthalmol* 1996;114:545-54.
2. Koizumi H, Ferrara DC, Brue C, Spaide RF. Central retinal vein occlusion case-control study. *Am J Ophthalmol* 2007;144:858-63.
3. Risk factors for branch retinal vein occlusion. The Eye Disease Case-control Study Group. *Am J Ophthalmol* 1993;116:286-96.
4. Sperduto RD, Hiller R, Chew E, Seigel D, Blair N, Burton TC *et al.* Risk factors for hemiretinal vein occlusion: comparison with risk factors for central and branch retinal vein occlusion: the eye disease case-control study. *Ophthalmology* 1998;105:765-71.
5. Yasuda M, Kiyohara Y, Arakawa S, Hata Y, Yonemoto K, Doi Y *et al.* Prevalence and systemic risk factors for retinal vein occlusion in a general Japanese population: the Hisayama study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010;51:3205-9.
6. Cheung N, Klein R, Wang JJ, Cotch MF, Islam AFM, Klein BEK *et al.* Traditional and Novel Cardiovascular Risk Factors for Retinal Vein Occlusion: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Investigative ophthalmology & visual science* 2008;49:4297-302.
7. Xu L, You QS, Jonas JB. Prevalence of alcohol consumption and risk of ocular diseases in a general population: the Beijing Eye Study. *Ophthalmology* 2009;116:1872-9.

CHAPITRE III

SIGNES CLINIQUES ET EVOLUTION

SEMIOLOGIE

Agnès GLACET-BERNARD

III-1-1. SIGNES CLINIQUES

Sur le plan clinique, les occlusions veineuses rétinienne sont caractérisées par une *grande variabilité de leur symptomatologie* et de leurs modalités évolutives. L'aggravation progressive du tableau d'occlusion peut survenir dans la moitié des cas environ, ce qui rend globalement le pronostic médiocre, avec par exemple, dans la moitié des OVCR, une acuité finale inférieure ou égale à 1/10. Cette menace évolutive souligne l'importance d'une bonne connaissance de la sévérité des signes cliniques et l'intérêt d'une surveillance clinique très régulière au cours des premiers mois.

On peut définir un ensemble de signes cliniques schématiquement commun à toutes les formes cliniques, bien que chaque signe puisse se présenter avec une intensité variable [1].

III-1-1.1. LES SIGNES FONCTIONNELS.

L'occlusion veineuse survient dans la grande majorité des cas chez une personne âgée de plus de 50 ans qui présente un ou plusieurs facteurs de risque vasculaire (voir chapitre II).

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 [2]. La baisse d'acuité visuelle est au départ modérée : elle

se manifeste par un *brouillard visuel prédominant le matin*, compatible avec une vision relativement conservée. Le flou visuel peut régresser spontanément, mais dans la plupart des cas, il s'accroît progressivement au cours des premières semaines pour conduire à une baisse franche de l'acuité visuelle, plus ou moins sévère. Parfois, le trouble visuel est méconnu du patient qui ne constate son problème oculaire qu'au moment d'une poussée évolutive donnant une baisse significative de sa vision. Plus rarement, la baisse de la vision est brutale, réduisant d'emblée la vision à compter les doigts.

Cette *baisse visuelle brutale et marquée* fait suspecter une OVCR ischémique d'emblée, de pronostic très sévère. Heureusement, d'autres situations peuvent conduire à une baisse visuelle rapide et majeure, mais ne partagent pas le mauvais pronostic des formes ischémiques (**Tableau 1**).

Si l'acuité visuelle est un élément simple et important qui peut orienter le diagnostic de la forme clinique et de la sévérité, elle doit être complétée par les autres examens cliniques et paracliniques pour mieux préciser le risque évolutif.

L'interrogatoire recherchera également les facteurs de risques associés, la présence de migraine ou de céphalées, des signes évocateurs d'une apnée de sommeil, etc. (voir chapitre II).

Diagnostic de la baisse visuelle	Réversibilité	Pronostic
Forme ischémique d'emblée	Non	Le plus sévère Risque de GNV++
Ralentissement circulatoire majeur transitoire (forme avec blanc pérvineulaire)	Oui	Souvent bon
Occlusion d'une artère chilorétinienne	Oui	Souvent bon (mais persistance d'un scotome paracentrale)
Ischémie maculaire isolée	Non	Mauvais pour la vision Pas de risque de GNV
Hémorragie maculaire dense	Oui	Réservé
Hémorragie prérétinienne (intravitréenne ou rétro-hyaloïdienne)	Oui	Souvent bon

Tableau 1 : Causes de baisse d'acuité visuelle inférieure ou égale à 1/10 à la phase initiale des OVCR

III-1-1.2. L'EXAMEN CLINIQUE DU SEGMENT ANTÉRIEUR

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 rechercher minutieusement les premiers signes de rubéose irienne avant la dilatation pupillaire (voir chapitre III-2-3.).

Cet examen est également fondamental pour la recherche d'un glaucome chronique sous-jacent très fréquent (voir chapitre II-2), en sachant que la tension oculaire est habituellement diminuée à la phase aiguë dans l'œil atteint d'OVCR.

III-1-1.3. L'EXAMEN DU FOND D'ŒIL

L'examen du fond d'œil permet souvent de diagnostiquer une occlusion veineuse face à l'association de la *tétrade caractéristique décrite par le Gabriel Coscas*, associant dilatations et tortuosités veineuses, hémorragies rétinienne, œdème rétinien et nodules cotonneux [1].

Dans les publications plus récentes, le diagnostic d'OVCR repose généralement sur l'association d'une dilatation de l'ensemble des veines rétinienne associée à des tortuosités accentuées, et d'hémorragies rétinienne disséminées dans les 4 quadrants (Fig. 1).

Les *dilatations veineuses et les tortuosités* accentuées sont le résultat d'une distension pariétale des veines, extensibles, sous l'effet de l'hyperpression veineuse liée à l'obstacle à la circulation sanguine. Elles pourraient donc être un *marqueur de l'intensité de l'obstacle veineux*. Il semble être de bon pronostic d'observer leur disparition spontanée ou sous l'effet d'un traitement, bien que ce point n'ait pas fait l'objet d'étude précise. De même, le caractère *sombre* des veines dilatées pourrait correspondre au caractère désaturé du sang, témoignant de l'hypoxie en rapport avec l'importance du ralentissement circulatoire.

Les *hémorragies rétinienne* reflètent la sévérité de l'OVCR. Les hémorragies de la phase aiguë sont *superficielles en flammèches*, disposées le long des fibres optiques. Elles prédominent au pôle postérieur, autour de la papille, et sont habituellement associées à des hémorragies ponctuées, disséminées au pôle postérieur jusqu'en périphérie (Fig. 1). Elles témoignent de l'hyperpression veineuse et de la rupture de la barrière hémato-rétinienne interne. Avec le temps, ces hémorragies se résorbent pro-

gressivement et perdent leur caractère en flammèches, tout en restant superficielles.

Dans un 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. 2). Ces hémorragies profuses indiquent une souffrance de la paroi veineuse d'origine ischémique. Ces hémorragies sont de siège plus profond et peuvent gêner considérablement la réalisation d'un traitement par photocoagulation au laser. Dans certains cas, la prise concomitante d'un *traitement anticoagulant* peut donner également une forme très hémorragique mimant une forme ischémique.

Les hémorragies intra-rétiniennes peuvent parfois être *collectées dans les logettes* d'œdème maculaire cystoïde et sédimenter dans ce milieu liquidien, donnant un niveau horizontal bien reconnaissable « en nid de pigeon » (voir figure X du chapitre III-1-3.) qui peut confirmer le diagnostic d'OMC dès l'examen clinique.

Une hémorragie peut aussi être observée *dans la cavité vitréenne*. Au stade aigu, il est fréquent d'observer une suffusion hémorragique dans le vitré, prédominant devant le pôle postérieur et à la partie inférieure du vitré. Ces hémorragies précoces ne sont pas le signe d'une complication néovasculaire, mais témoignent de l'importance de l'hyperpression veineuse, et parfois d'une souffrance ischémique des parois veineuses.

A un stade plus tardif de l'évolution, l'hémorragie intravitréenne doit faire systématiquement rechercher une néovascularisation pré-papillaire ou pré-rétinienne, assez fréquente au décours des OBV. Ces hémorragies sont parfois collectées dans l'espace rétro-hyaloidien, donnant aussi un aspect typique en « nid de pigeon » (voir figure X du chapitre III-1-3.).

Les *nodules cotonneux* correspondent au gonflement des fibres optiques par accumulation de matériel axoplasmique. Ils témoignent classiquement de *l'occlusion d'une artériolaire pré-capillaire*, correspondant à une composante ischémique de l'OVCR. Ces zones de non-perfusion sont bien mises en évidence par l'angiographie à la fluorescéine. Souvent, cet accident ischémique focal conduit à la dégénérescence des fibres optiques concernées par l'occlusion artériolaire, ce qui donnera après quelques semaines un déficit fasciculaire bien visible sur le cliché en lumière bleue (Fig. 3).

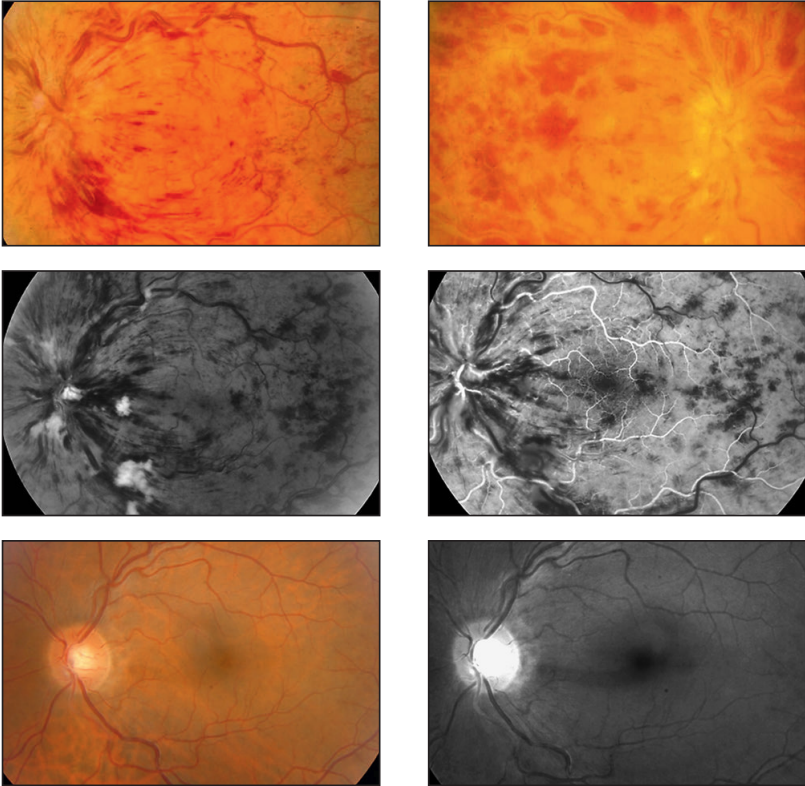


Figure 1 : Tableau typique d'OVCR avec présence d'hémorragies superficielles en flammèches dans la couche des fibres optiques dans les 4 quadrants, dilatations et tortuosités veineuses, œdème papillo-rétinien.

Figure 2 : Hémorragies rétinienne profondes, en plaques, dessinant les trajets vasculaires, caractéristiques des formes ischémiques. A noter l'aspect très pale de la rétine en dehors des zones hémorragiques.

Figure 3 : Nodule cotonneux typique à la phase aigüe d'une OVCR (1/10 P14).

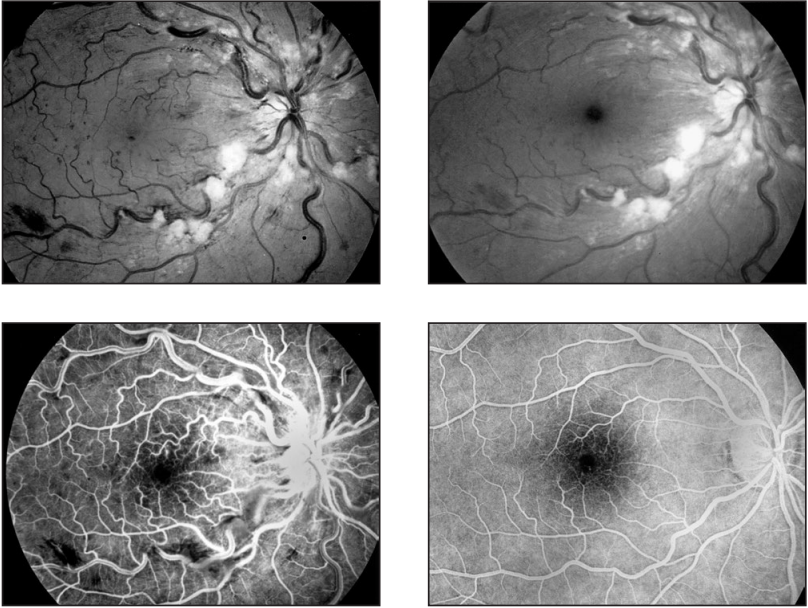
3a : cliché anérythro montrant de gros nodules cotonneux près de la papille, en particulier un nodule inter-papillo-maculaire.

3b : sur l'angiographie, on distingue de petits territoires ischémiques témoignant de l'occlusion d'artérioles pré-capillaires correspondant aux nodules cotonneux.

3c : récupération quasi-totale après 6 mois, après traitement par hémomodulation.

3d : un déficit arciforme est visible en inter-papillo-maculaire, correspondant à la disparition des fibres optiques passant par le nodule cotonneux initial, pouvant expliquer la récupération visuelle partielle et un scotome paracentral (6/10 P2f).

1	2
3a	3b
3c	3d



4A	4B
4C	4D

Figure 4 : OVCR récente chez une femme de 47 ans, sous traitement progestatif (acuité visuelle de 3/10). De nombreux nodules cotonneux sont visibles sur le cliché vert (a) et bleu (b) le long des arcades vasculaires, associés aux tortuosités veineuses. L'angiographie montre qu'il s'agit d'une forme bien perfusée (c) qui va récupérer ad integrum (d) avec une acuité remontant à 10/10.

Lorsque le nodule cotonneux est en position inter-papillo-maculaire, le déficit fonctionnel correspondant concerne la zone centrale ou paracentrale, ce qui explique son mauvais pronostic visuel.

Parfois, le nodule cotonneux n'a aucune connotation ischémique. La souffrance des fibres optiques peut être *d'origine uniquement mécanique*, lorsque le trajet des fibres optiques est déformé par les tortuosités très marquées imprimées par les veines rétiniennes [3].

Le mécanisme de formation de ces nodules cotonneux est similaire à ce qui est observé dans certaines membranes épitréiniennes, lorsque des tractions tangentielles fortes sont transmises par la membrane à la rétine superficielle. Dans les OVCR, ces nodules cotonneux sont donc situés le long des veines de gros calibre du pôle postérieur, (Fig. 4).

L'œdème rétinien est constant et lié à la rupture de la barrière hémato-rétinienne interne. Il consiste en une infiltration *extracellulaire* de fluide s'accumulant préférentiellement dans la couche de Henlé (plexiforme externe). Dans la région maculaire, l'œdème prend rapidement un aspect *cystoïde* aboutissant à l'image classique en pétale de fleur. Dans les OVCR, *l'œdème papillaire* est constant.

Il peut être très marqué et, s'il prédomine par rapport aux autres signes cliniques, donne l'aspect caractéristique de papillo-phlébite, assez fréquent chez les sujets jeunes (voir chapitre III-2-4.1.).

Dans les cas où la composante ischémique est très marquée, un *œdème rétinien intracellulaire*, de type ischémique, s'ajoute, se traduisant par un épaississement blanchâtre et plus opaque de la rétine. L'aspect pâle de la rétine contraste avec les hémorragies profondes fréquentes dans ces formes ischémiques.

La présence *d'exsudats lipidiques* n'est pas habituelle mais peut être observée après quelques semaines ou quelques mois d'évolution, dans les formes où l'œdème maculaire ou papillaire est particulièrement important. Ces exsudats lipidiques semblent survenir plus volontiers s'il existe une hyperlipidémie sous-jacente [4] et également chez les patients diabétiques. Il convient de distinguer les exsudats lipidiques qui témoignent de l'aggravation de l'exsudation et ceux qui accompagnent la résorption de l'œdème [5].

L'examen du fond d'œil peut aussi déceler d'autres anomalies : *modification du calibre artériel* en rapport avec l'artériosclérose, signes de croisement, excavation glaucomateuse de la papille (difficile d'apprécier étant donné l'œdème papillaire et à rechercher en particulier dans l'œil adelphe), drusen de la papille, communication artério-veineuse anormale, et parfois séquelles d'occlusion veineuse controlatérale.

Dans les *formes anciennes*, l'examen clinique peut retrouver la présence d'une circulation collatérale facilement visible sur la papille sous l'aspect de boucles pré-papillaires (dans les OBV, les circulations de suppléance sont plus facile à observer sur l'angiographie), des lésions maculaires séquellaires à type de remaniements pigmentaires, d'atrophie ou de fibrose, un macroanévrisme artériel pouvant résulter d'une OBV ancienne, etc. (voir chapitre III-2-4.).

RÉFÉRENCES

1. Coscas G, Dhermy P. Occlusions veineuses rétinienne. *Rapport de la Société française d'ophtalmologie*, Masson éd, Paris 1978.
2. Tilleul J, Glacet-Bernard A, Coscas G, Soubrane G, Souied E. Circonstances de survenue des occlusions veineuses rétinienne. *J Fr Ophtalmol* 2011;34:318-24.
3. Paques M, Pournaras C J. Sémiologie des occlusions veineuses rétinienne, dans «Pathologies Vasculaires Oculaires». CJ. Pournaras. Rapport de la Société Française d'Ophtalmologie, Elsevier-Masson edn. Paris; 2008 ; 614-617.
4. Brown GC. Central retinal vein obstruction with lipid exudate. *Arch Ophthalmol* 1989;107:1001-5.
5. Christoffersen N, Sander B, Larsen M. Precipitation of hard exudate after resorption of intraretinal edema after treatment of retinal branch vein occlusion. *Am J Ophthalmol* 1998;126:454-6.

ANGIOGRAPHIES ET RETINOPHOTOGRAPHIES DANS LES OCCLUSIONS VEINEUSES RETINIENNES

Gabriel COSCAS, Dagmar KUHN, Agnès GLACET-BERNARD

III-1-2.1. L'APPORT DE L'ANGIOGRAPHIE A LA FLUORESCENCE

A l'heure où de nouvelles explorations dites « non-invasives », sont devenues indispensables pour l'évaluation des pathologies de la rétine, l'**angiographie**, qui a connu ses heures de gloire dès les années 1970 [1], reste un examen essentiel pour analyser et suivre toutes les pathologies vasculaires rétinienne et, en particulier, les *occlusions veineuses rétinienne*.

C'est le seul examen qui visualise directement les vaisseaux rétinienne et surtout les *capillaires*, analyse la *dynamique* du remplissage des vaisseaux par le colorant, met en évidence les *conséquences de l'occlusion vasculaire* sur le lit capillaire maculaire et périphérique et, à plus long terme, objective le remodelage vasculaire ainsi que les *circulations de suppléance* et leur *perméabilité*.

L'angiographie constitue donc le « Gold Standard » pour *poser le diagnostic* d'occlusion veineuse, qui est basé sur le retard de remplissage veineux. Elle permet également une plus grande précision dans le diagnostic en décelant précisément le site de l'occlusion, elle permet d'*éliminer les diagnostics différentiels, parfois épineux*, (principalement l'ischémie chronique du globe oculaire, mais aussi la neuropathie optique ischémique antérieure aigüe, la rétinopathie hypertensive, les téléangiectasies maculaires, la maladie de Coats, la dégénérescence maculaire liée à l'âge), tout en précisant des *associations pathologiques* particulières où l'intrication de différents signes peut compliquer le diagnostic (comme la survenue d'une OVR au cours d'une rétinopathie diabétique ou d'une vascularite, l'association à une occlusion artérielle cilioretinienne, etc.).

Si l'angiographie est souvent indispensable au diagnostic précis de l'OVR, elle permet également d'établir un bilan précis de la gravité de l'atteinte du lit capillaire dont l'*intérêt pronostique* est un-

niquement reconnu [2-7] ; l'angiographie permet aussi de reconnaître la présence d'un *œdème maculaire*, sa localisation et son degré et d'en suivre l'évolution.

III-1-2.2. INTERET DES RETINOPHOTOGRAPHIES

Le *cliché en couleur* apporte certes immédiatement des informations importantes sur l'abondance et le type des hémorragies, la turgescence et les tortuosités des veines rétinienne et le caractère foncé, désaturé du sang veineux (**Fig. 1a**), mais il ne faut pas négliger l'apport des rétinophotographies monochromatiques.

Le *cliché en lumière verte (anérythre)* apportera un contraste maximum pour l'analyse des vaisseaux et des hémorragies (couleur complémentaire du vert, **Fig. 1b**). Il est aussi utile pour mettre en évidence, par contraste, les aspects fugaces de blanc péricaveulaire [8, 9].

Le *cliché en lumière bleue* analyse particulièrement, grâce à ses courtes longueurs d'onde, les modifications de la surface rétinienne et du pigment xanthophylle : nodules cotonneux, aspect de blanc péricaveulaire, logettes d'œdème maculaire cystoïde, développement d'une membrane épirétinienne, déficit dans la couche des fibres optiques, paroi fibrosée d'un macroanévrisme, etc. (**Fig. 1c**).

Le *cliché en lumière rouge* , comme le cliché *en infrarouge* (**Fig. 1d**), donne une bonne évaluation de l'épithélium pigmentaire. C'est également le cas du cliché en *auto fluorescence* . Il permet donc de repérer les modifications pigmentaires centro-maculaires tardives secondaires à un œdème maculaire chronique et aussi les cicatrices de photocoagulation au laser.

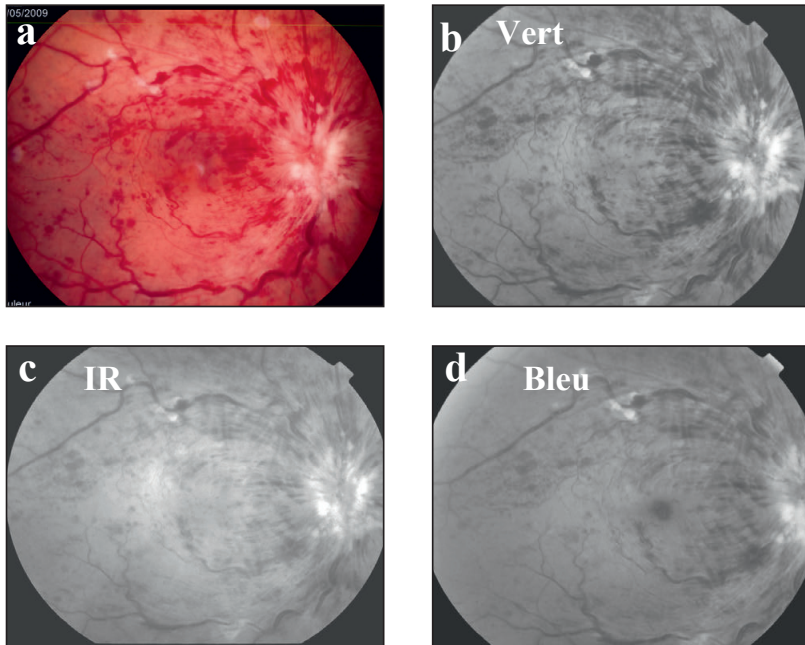


Figure 1 : Occlusion de la veine centrale
a) Clichés en lumière blanche et monochromatiques,
b) anérythre,
c) bleue,
d) et infra rouge (IR).

1a	1b
1c	1d

III-1-2.3. LA SEMIOLOGIE DE L'ANGIOGRAPHIE A LA FLUORESCEINE

Le retard veineux.

L'angiographie objective le retard du remplissage veineux, dès le stade initial de la maladie. La gêne à la circulation de retour entraîne une dilatation veineuse et un ralentissement du flux sanguin, particulièrement bien analysable en vidéo-angiographie [10]. Un retard artériel modéré accompagne souvent le retard veineux.

Dans les formes d'OVCR associée à une occlusion d'une artère cilio-rétinienne, le ralentissement majeur du remplissage artériel dans le secteur cilio-rétinien est décelable au tout début du remplissage vasculaire, à ne pas manquer sur les temps précoces de l'angiographie (**Fig. 2**). L'origine de l'artère cilio-rétinienne est bien visible sur le bord de la papille à partir duquel elle part en hameçon.

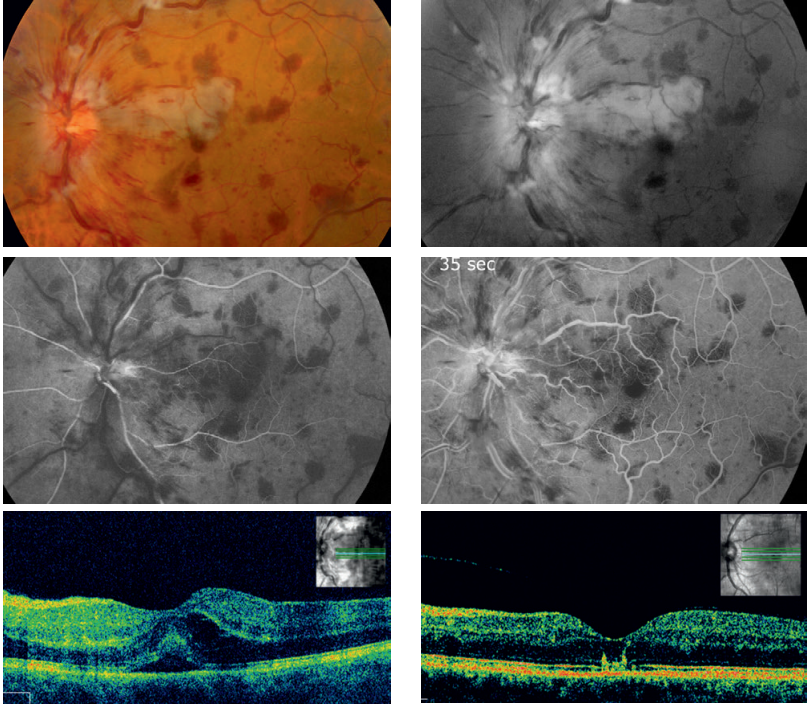


Figure 2 : OVCR associée à une occlusion artérielle cilio-rétinienne.

a et b) Sur les clichés couleur et vert, le territoire de l'artère cilioretinienne apparaît blanchâtre, ischémique, avec une macula partiellement rouge cerise, par contraste.

c et d) Les temps très précoces de l'angiographie mettent en évidence l'artère cilioretinienne qui démarre en hameçon sur le bord temporal de la papille, et dont le remplissage est retardé (à 20 secondes).

e) Dans la zone inter-papillo-maculaire, l'OCT retrouve aux temps précoces une hyper-reflectivité des couches internes,

f) qui deviennent atrophiques après quelques semaines.

2a	2b
2c	2d
2e	2f

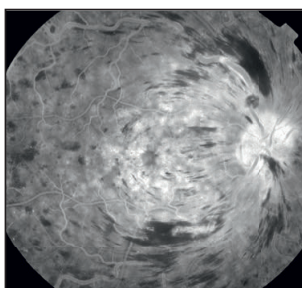
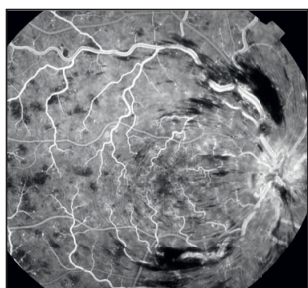
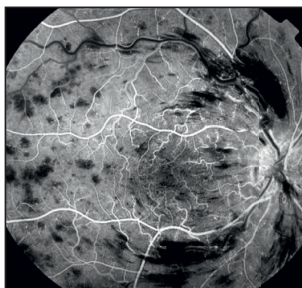
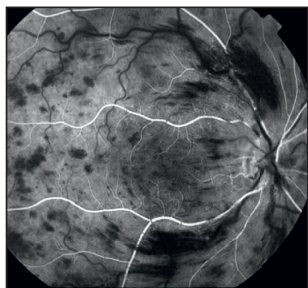
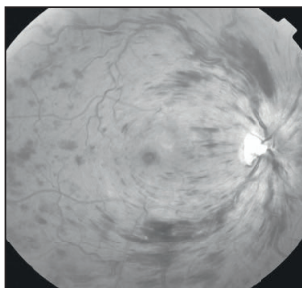
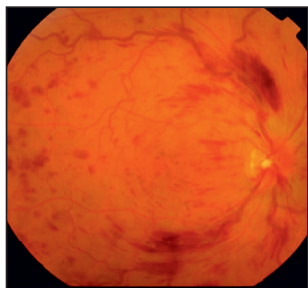


Figure 3 : OVCR de forme bien perfusée.

L'angiographie met en évidence le retard de remplissage du secteur veineux, la capillaropathie à prédominance œdémateuse et l'œdème maculaire cystoïde.

Dans d'autres cas, le remplissage artériel peut être ralenti de manière transitoire, comme c'est le cas des formes avec blanc péricapillaire qui sont caractérisées par un ralentissement circulatoire marqué à la période tout à fait initiale de l'occlusion, mais qui peut être rapidement réversible, d'où le caractère fugace de la coloration blanche.

Le **temps de transit artério-veineux** est défini comme la différence entre le temps de début du remplissage artériel et celui du début du remplissage veineux, (bien identifié par le **temps veineux laminaire** où le colorant commence à dessiner les contours de la lumière veineuse sous forme de deux rails parallèles).

Ce temps de transit artério-veineux s'affranchit des imprécisions possibles dans le déclenchement du chronomètre. Ce temps de transit normal est d'environ 1 à 2 secondes.

Il faut cependant savoir qu'un malaise vagal peut allonger anormalement le transit artério-veineux du fait d'une bradycardie impromptue. Une pulsatilité du remplissage veineux peut aussi être observée à ce stade, témoignant de l'élévation de la pression veineuse.

Coloration des parois veineuses

Aux temps tardifs, une imprégnation de la paroi des gros troncs veineux du pôle postérieur, est souvent visible, sans phénomène de diffusion. Cette coloration des parois veineuses témoigne de la souffrance pariétale secondaire à la distension des vaisseaux et se distingue d'une vascularite par son aspect global, homogène et non segmentaire.

Capillaropathie œdémateuse et capillaropathie ischémique

Quand l'ensemble du lit capillaire rétinien et des veinules est dilaté avec une perméabilité vasculaire anormale et avec présence d'une diffusion de colorant aux temps tardifs, matérialisant l'œdème rétinien et son importance, il existe une **capillaropathie œdémateuse**.

Le lit capillaire maculaire est cependant altéré et le degré de son atteinte va déterminer le pronostic visuel. La rupture de l'arcade anastomotique péri-fovéolaire est particulièrement bien identifiable à l'examen angiographique avec un champ compris entre 30 et 60 degrés. La papille est hyperhémée et œdémateuse. (Fig. 3)

La **capillaropathie ischémique** se définit par la présence de territoires, plus ou moins étendus, de non-perfusion du lit capillaire. L'arbre artériel (ou ses ramifications), paraît grêle et irrégulier. On retrouve un aspect en « arbre mort », avec des spicules hérisant les artérioles et montrant l'interruption brutale de la circulation sanguine en amont. (Fig. 4).

Une hyperfluorescence pariétale avec discret phénomène de diffusion peut être visible en périphérie rétinienne dans les territoires ischémiques.

Généralement, l'ischémie rétinienne commence par l'extrême **périphérie** (Fig. 5) et progresse vers le centre. Il est donc indispensable de réaliser des clichés périphériques avec 4 à 8 champs.

Toutefois, l'ischémie n'est pas seulement périphérique mais concerne aussi, bien souvent la macula, avec rupture de l'arcade et un élargissement plus ou moins grand de la zone avasculaire centrale. C'est la **maculopathie ischémique**, qui peut être accentuée, de pronostic sévère et atteignant préférentiellement les patients âgés et hypertendus.

En fait, l'angiographie montre que l'un des deux mécanismes, œdème ou ischémie, peut être prédominant, mais qu'ils sont presque toujours associés et intriqués et se modifient au cours de l'évolution, surtout dans les OVCR.

Le remodelage vasculaire.

Très rapidement après le déclenchement, s'installent des **circulations de suppléance** plus ou moins efficaces. L'angiographie permet d'en faire le bilan, d'analyser les séquelles ou de juger de l'évolutivité des lésions liées à l'occlusion veineuse. La dilatation de certains rameaux capillaires permet un drainage collatéral du sang veineux, traduit par la présence de pontages ou shunts veino-veineux.

Dans les OBV, ces anastomoses « haut-bas » sont bien visibles sur le **raphé horizontal** et de part et d'autre du site de l'occlusion où des vaisseaux de pontage peuvent apparaître.

Dans les OVCR, des **boucles veineuses pré-papillaires** peuvent apparaître et se développer après quelques semaines ou mois. Elles seront parfois un signe de diagnostic rétrospectif [11]. Dans le champ rétinien, des **dilatations micro-ou macro-anévrysmales**, souvent associées aux territoires de non-perfusion du lit capillaire, peuvent apparaître, respon-

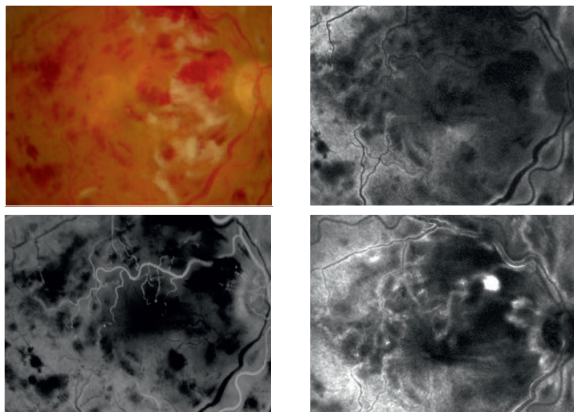


Figure 4 : OVCR : Forme Ischémique sévère.
 Désertification du lit capillaire et retard circulatoire majeur. Noter le « blanc péri-veinulaire » en anérythre.

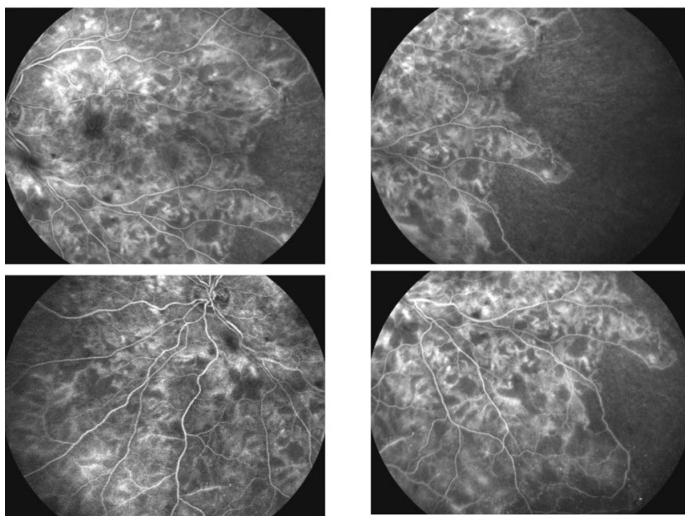


Figure 5 : OVCR de forme mixte.
 Importants territoires ischémiques en périphérie, dépistés par l'angiographie car cliniquement silencieux.

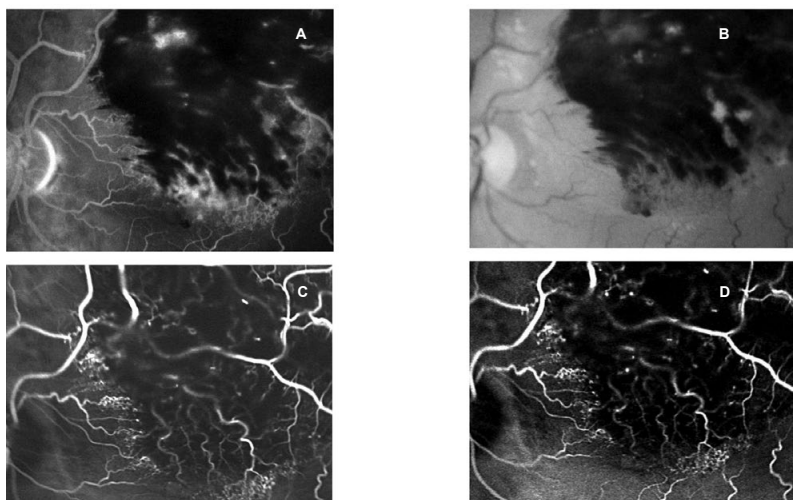


Figure 6 : OBV très hémorragique-
a et b) : Cliché en vert et angiographie à la fluorescéine - Les hémorragies créent un masquage de la fluorescence, gênant l'examen du lit capillaire.
c et d) : L'angiographie en ICG montre plus nettement le réseau vasculaire

sables d'une exsudation souvent importante, puis pouvant parfois s'oblitérer spontanément. Ces circulations de suppléance et ces micro-anévrysmes peuvent être responsables d'un œdème maculaire persistant

Les séquelles.

Après plusieurs mois, lorsque l'œdème maculaire s'est prolongé et aussi sous l'effet de l'ischémie, la macula peut être le siège de *remaniements accentués* de l'épithélium pigmentaire.

Ces altérations profondes, mal visibles à l'examen du fond d'œil, sont très faciles à reconnaître sur l'angiographie sous forme d'une plage centrale hyperfluorescente, par effet fenêtre, sans diffusion, avec parfois quelques amas de pigment.

Ces altérations s'associent à un scotome central irréversible de pronostic visuel sévère, même après régression de l'œdème, et doivent être prises en compte dans les indications thérapeutiques

III-1-2.4. APPORT DE L'ANGIOGRAPHIE AU VERT D'INDOCYANINE (SLO-ICG)

Même si les occlusions veineuses restent une pathologie essentiellement rétinienne, l'angiographie en SLO-ICG peut apporter des informations utiles en explorant la circulation rétinienne et choroïdienne, mettant en évidence les voies de suppléance optico-ciliaires [12].

A la phase initiale des OBV, l'angiographie en SLO-ICG a pu aussi permettre de bien identifier le croisement pathologique lorsqu'il était recouvert par d'épaisses hémorragies rétinienne, en vue de l'indication d'une chirurgie d'adventicectomie (**Fig. 6**) [13].

Après plusieurs mois d'évolution, l'angiographie en SLO-ICG peut aider à l'identification de dilatations capillaires, micro ou macro-anévrysmes, responsables d'une exsudation parfois marquée et, éventuellement, guider le traitement par photocoagulation focale de ces ectasies (**Fig. 7**).

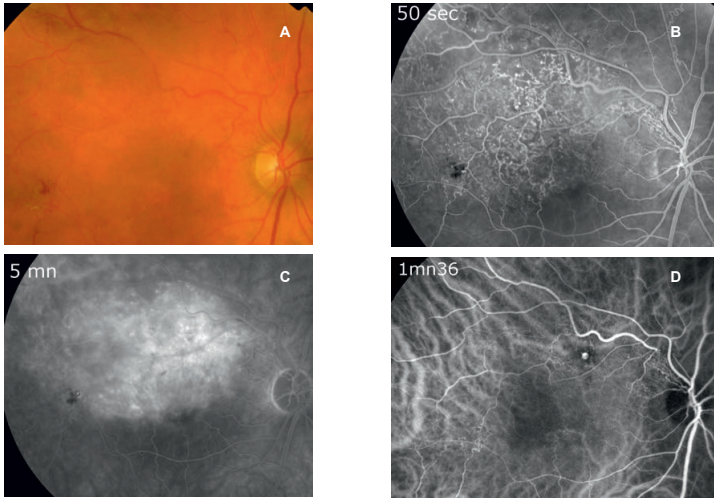


Figure 7 : OBV avec un œdème maculaire persistant et volumineux.

a à c) : Angiographie à la fluorescéine mettant en évidence les dilatations capillaires et les suppléances avec diffusions. d) : L'angiographie en ICG permet plus facilement de retrouver des macro-anévrysmes responsables de diffusions accentuées.

III-1-2.5. COMMENT FAIRE UNE ANGIOGRAPHIE POUR UNE OVR, SUR QUEL APPAREIL ?

Au cours de l'exploration des OVR, les premières secondes du remplissage des vaisseaux rétiniens (et aussi choroïdiens) apportent des informations très utiles, qu'il ne faut pas « rater ». L'enregistrement en vidéo-angiographie de la première séquence de l'angiographie, obtenu avec de nombreux appareils actuellement, peut apporter une meilleure précision pour cette évaluation et objectiver le caractère pulsatile du remplissage veineux.

Des logiciels de traitement d'image peuvent aider à la mesure automatisée du transit artério-veineux et de la vitesse du sang circulant dans les veinules et les capillaires [14]. Les clichés périphériques sont évidemment indispensables à une bonne évaluation angiographique de toute OVR car ils renseignent sur d'éventuels territoires non-perfusés qui commencent généralement par les zones périphériques : pour évaluer le remplissage des capillaires, ces clichés doivent être réalisés précocement, juste après la phase de remplissage artério-veineux et

confrontés avec des clichés tardifs, où les diffusions d'une néovascularisation pré-rétinienne sera plus facile à repérer.

Pour bien analyser la rétine dans son ensemble, le choix d'un angiographe avec champ supérieur à 30° est souhaitable. La meilleure qualité d'image du lit capillaire au pôle postérieur et en périphérie est obtenue avec les angiographes de champ allant de 40 à 60°, pour inclure la papille et toute la macula.

L'angiographie avec un « grand champ » peut se révéler particulièrement utile pour l'examen de la périphérie, comme le grand angle du SLO ou encore l'ultra-grand champ. En étendant les limites d'exploration jusqu'à la périphérie rétinienne, ces techniques permettent une amélioration de la détection des zones ischémiques, pouvant ainsi influencer la classification, le pronostic et les indications thérapeutiques précoces. La surface analysée a été calculée et serait multipliée par 2,8 par rapport à l'exploration classique avec 7 champs (Fig. 8), [15].

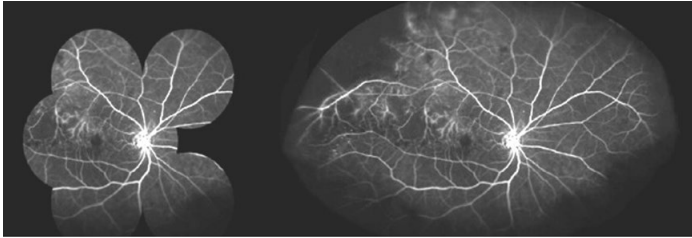


Figure 8 : L'angiographie en ultra-grand champ permet d'analyser une surface rétinienne plus grande, multipliée par 2,8 par rapport à l'angiographie classique avec 7 champs. Image tirée de la publication de Pariltis et col. (15).

Cependant, l'utilisation de ces appareils peut avoir des limites. Si dans les OBV, les territoires ischémiques sont facilement identifiés en comparaison au lit capillaire sain adjacent, il n'en est pas de même pour les OVCR, et l'utilisation de grands champs peut gêner l'interprétation de la perfusion de la rétine périphérique.

III-1-2.6. QUAND DEMANDER UNE ANGIOGRAPHIE ?

Etant donné le nombre important de présentations cliniques différentes, il n'est pas possible d'établir un calendrier-type de suivi avec des examens angiographiques systématiques. D'autres examens complémentaires ont d'ailleurs complété l'angiographie dans certaines indications, comme l'OCT pour la surveillance de l'œdème maculaire, en

apportant une quantification de l'œdème beaucoup plus précise que l'appréciation de la diffusion aux temps tardifs de l'angiographie.

L'angiographie reste néanmoins incontournable à certaines étapes de l'évolution des OVR.

Une angiographie de départ semble indispensable, même si le diagnostic est souvent évoqué dès l'examen du fond d'œil, pour mieux préciser ce diagnostic (site précis de l'occlusion, forme clinique), faire le point des pathologies éventuellement associées et évaluer le retentissement de l'occlusion sur le lit capillaire (degré d'ischémie). La gravité de l'OVR sera établie sur un faisceau d'arguments principalement tirés de l'examen clinique et de l'angiographie. Le *calendrier de suivi du patient* sera déterminé selon cette première évaluation pronostique.

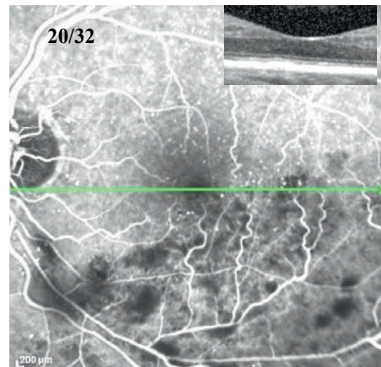
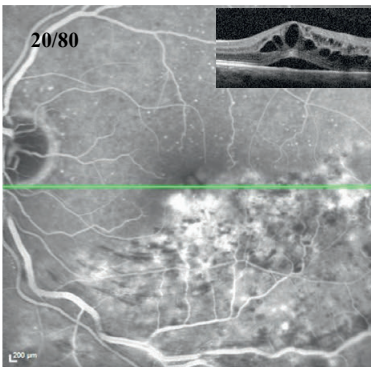


Figure 9 : OBV - Suivi évolutif, sous traitement par IVT. Régression de l'œdème mais conversion en forme ischémique.

Au cours du suivi, une angiographie sera demandée en cas de modification majeure de la symptomatologie, en particulier en cas d'aggravation franche des symptômes faisant craindre une conversion en forme ischémique (Fig. 9).

Chaque fois qu'une thérapeutique particulière est envisagée, l'angiographie est aussi indispensable, par exemple pour éliminer une ischémie maculaire majeure et irréversible qu'il faut savoir rechercher avant l'indication d'injections intra-vitréennes. De même, l'angiographie sera indispensable pour repérer la topographie des territoires ischémiques avant l'indication d'une photocoagulation pan rétinienne ou d'un traitement laser « en grille » maculaire.

REFERENCES

1. Coscas G, Dhermy P. Occlusions veineuses rétinienne. *Rapport de la Société française d'ophtalmologie*, Masson éd, Paris 1978.
2. Argon scatter photocoagulation for macular edema in branch vein occlusion. *Am J Ophthalmol* 1984;98:271-82.
3. A randomized clinical trial of early panretinal photocoagulation for ischemic central vein occlusion. The Central Vein Occlusion Study Group N report. *Ophthalmology* 1995;102:1434-44.
4. Natural history and clinical management of central retinal vein occlusion The Central Vein Occlusion Study Group. *Arch Ophthalmol* 1997;115:486-91.
5. Hayreh SS. Classification of central retinal vein occlusion. *Ophthalmology* 1983;90:458-74.
6. Glacet-Bernard A, Coscas G, Chabanel A, Zourdaini A, Lelong F, Samama MM. Prognostic factors for retinal vein occlusion: prospective study of 175 cases. *Ophthalmology* 1996;103:551-60.
7. Quinlan PM, Elman MJ, Bhatt AK, Mardesich P, Enger C. The natural course of central retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol* 1990;110:118-23.
8. Browning DJ. Patchy ischemic retinal whitening in acute central retinal vein occlusion. *Ophthalmology* 2002;109:2154-9.
9. Paques M, Gaudric A. Perivenular macular whiteening during acute central retinal vein occlusion. *Arch Ophthalmol* 2003;121:1488-91.
10. Paques M, Naoun K, Garmyn V, Laurent P, Gaudric A. Conséquences circulatoires des occlusions veineuses rétiniennes : intérêt de l'angiographie dynamique. *J Fr Ophthalmol* 2002;25:898-902.
11. Meyer L, Sahel J, Flament J. Oblitération de la veine centrale de la rétine et anastomoses opto-ciliaires. Un diagnostic angiographique. *J Fr Ophthalmol* 1999;22:310-4.
12. Paques M, Garmyn V, Catier A, Naoun K, Vicaut E, Gaudric A. Analysis of retinal and choroidal circulation during central retinal vein occlusion using indocyanine green videoangiography. *Arch Ophthalmol* 2001;119:1781-7.
13. Harino S, Oshima Y, Tsujikawa K, Ogawa K, Grunwald JE. Indocyanine green and fluorescein hyperfluorescence at the site of occlusion in branch retinal vein occlusion. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2001;239:18-24.
14. Reim M, Wolf S. [Video fluorescence angiography for studying the hemodynamics of the eye]. *Fortschr Ophthalmol* 1989;86:744-50.
15. Parlitsis GJ, Aaker GD, Wessel MM, Cho M, D'Amico DJ, Kiss S. Ultra-widefield angiography improves the detection and classification of retinal vascular occlusions. *ARVO 2010:poster #287*.

TOMOGRAPHIE EN COHERENCE OPTIQUE

Gabriel COSCAS, Alain ZOURDANI, Agnès GLACET-BERNARD

L'avènement de la tomographie en cohérence optique (OCT) constitue sans doute une réelle révolution en ophtalmologie. En effet, rares sont les explorations qui ont connu un aussi grand intérêt et un aussi grand développement avec une utilisation pratique très large et quotidienne.

L'OCT s'est rapidement développée comme une méthode « non invasive » d'**imagerie optique pour le diagnostic médical** en ophtalmologie, en permettant, sur des coupes antéro-postérieures, la visualisation *in vivo* des microstructures internes de la rétine.

A l'instar des autres affections de la rétine, la pathologie vasculaire rétinienne a grandement bénéficié de ces progrès, complémentaires de l'angiographie qui reste indispensable pour visualiser le lit vasculaire et capillaire rétinien, en permettant d'en définir les aspects cliniques, d'illustrer leurs modalités évolutives, d'évaluer leur pronostic et d'apprécier les résultats des différentes thérapeutiques.

L'**examen OCT** est une technique non agressive, et d'une utilisation aisée. Il permet, en temps réel et instantanément, la visualisation des microstructures tissulaires de la rétine sur une ou plusieurs coupes

antéro-postérieures. Les images sont obtenues en deux ou en trois dimensions et représentent les variations de ces réflexions (et diffusions) de la lumière, soit dans un plan de *section (antéro-postérieur ou frontal)*, soit dans un *volume* de tissu.

L'évaluation des **variations d'épaisseur** de la rétine grâce à l'OCT a connu, ces dernières années, un développement remarquable grâce à la *facilité apparente* de sa réalisation et de son interprétation, qui en a fait un « test d'efficacité » de la thérapeutique.

Le développement de l'**OCT Spectral-Domain** a permis d'améliorer la résolution, (de l'ordre de 4 μm) et grâce au *moyennage*, d'acquérir plus rapidement les images et d'éliminer les artefacts liés aux mouvements. Les données obtenues semblent plus quantifiables et plus fiables.

Les coupes sont devenues évocatrices des coupes histologiques. L'analyse des couches internes et plus encore des **couches externes de la rétine** est rendue possible par les **progrès technologiques** récents permettant une imagerie à *très haute définition* et surtout à *grande vitesse* et en *volume*. Les systèmes de « Eye Tracking » autorisent un suivi

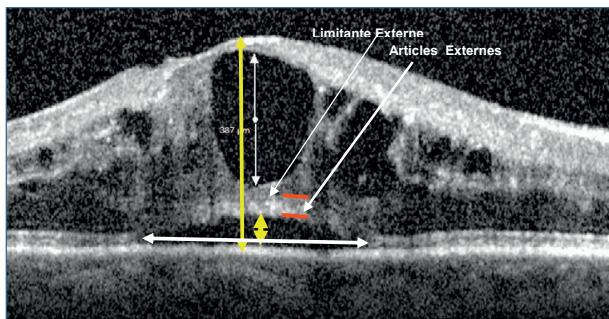


Figure 1 : Œdème maculaire cystoïde en SD-OCT.

Mesures d'épaisseur: de la Limitante interne à l'EP, de la hauteur de la logette centrale, de l'extension en largeur et hauteur du DSR. Noter la visibilité de la limitante externe

évolutif précis et fiable, associé à la comparaison avec les autres méthodes d'imagerie [1].

La pathologie des occlusions veineuses rétinienne comporte un trouble brutal de la dynamique circulatoire. Ce trouble de la dynamique circulatoire est parfaitement bien visible sur les vidéo-angiographies rétinienne qui permettent, outre sa visualisation directe, d'apprécier son retentissement et de quantifier le retard circulatoire. L'examen en OCT permet, pour sa part, d'apprécier les conséquences des troubles de la perméabilité vasculaire en visualisant l'exsudation et l'œdème rétinien qui en résultent, ou aussi les conséquences de la non-perfusion et de l'ischémie.

L'examen en SD-OCT permet donc de quantifier les modifications de l'épaisseur de la rétine et le volume de l'œdème maculaire cystoïde. Il fournit des informations supplémentaires, sur la localisation du liquide accumulé : soit principalement dans les couches rétinienne, soit dans l'espace sous-rétinien. (Fig. 1)

L'OCT Spectral-Domain appréciera aussi l'intégrité de la *limitante externe* ainsi que celle de l'Interface entre les *segments internes et externes des photorécepteurs*. Ces informations seront utiles pour le pronostic et le suivi thérapeutique des occlusions veineuses rétiniennes.

III-1-3.1. L'ŒDÈME MACULAIRE EN OCT

L'œdème maculaire (OM) est un des signes majeurs des OVR, particulièrement bien analysé en OCT.

L'œdème maculaire est le résultat de l'**accumulation de fluides dans les couches rétinienne, tout autour de la fovéa**. Cet œdème contribue à une

diminution d'acuité visuelle centrale liée à l'altération des relations fonctionnelles cellulaires dans la rétine et s'accompagne d'une *réaction inflammatoire secondaire*.

L'œdème maculaire est associé, dans la plupart des cas, à une altération de la barrière hémato-rétinienne (BHR) identifiée en angiographie à la fluorescéine par les *diffusions de fluorescéine*. L'augmentation de la teneur en eau et l'*accumulation de fluide* dans le tissu rétinien, caractérisant l'œdème maculaire, peut être intracellulaire ou extracellulaire, associée le plus souvent à une accumulation sous rétinienne de fluide (DSR), décelée grâce à l'OCT [2].

L'augmentation d'épaisseur maculaire.

Cette modification d'épaisseur est facilement mise en évidence sur les coupes passant par le centre de la fovéa : la ligne de profil antérieur est soulevée et modifiée et la mesure de sa distance par rapport à la ligne de profil postérieur (l'EP) permet de quantifier l'augmentation d'épaisseur liée à l'accumulation liquidienne et à l'œdème maculaire.

Le signe le plus précoce de l'œdème maculaire central est l'*effacement de la dépression fovéale*. L'augmentation de l'œdème donnera à cette ligne de profil antérieur une forme en dôme, plus ou moins volumineux.

Paradoxalement, les œdèmes maculaires les plus volumineux sont observés dans les formes ischémiques [3, 4] (voir Chapitre III-4).

Dans notre étude sur 50 cas consécutifs, l'OM était présent à l'examen initial dans 86% des cas, (moyenne : 617µm -de 295 à 939), majeur dans 64% , associé à une désorganisation des couches

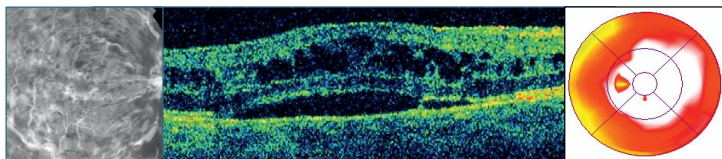


Figure 2 : OVR bien perfusée.

- a) Angiographie à la fluorescéine montrant les dilatations et diffusions et l'œdème diffus.
 b) OCT Time-Domain : augmentation d'épaisseur, logettes et DSR
 c) Cartographie

rétiniennes dans 24% et associé à un DSR dans 64% .

L'œdème rétinien diffus ou cystoïde

Cette différenciation a d'abord été clinique, en particulier en biomicroscopie et en angiographie (perméabilité anormale de l'ensemble du lit capillaire rétinien), puis a été précisée grâce à la sémiologie en OCT.

Dans l'œdème rétinien diffus, l'épaisseur rétinienne augmente de manière modérée sans collection pseudo-kystique ou cystoïde. Les couches plexiforme externe et nucléaire externe augmentent d'épais-

seur, du fait de l'infiltration liquidienne et apparaissent hypo réfléchives.

Cet œdème peut être étendu à *tout le pôle postérieur et à toute la macula* et sera responsable de baisse de vision. L'OM peut être localisé à un secteur de la macula (dans les OBV), ce qui sera bien précisé sur la cartographie maculaire [1, 2]. (Fig. 2) Cependant, l'amélioration de la définition des images, obtenue maintenant en OCT Spectral-Domain de dernière génération, permet de découvrir des micro-logettes associées à cet OM diffus et qui étaient souvent mal visualisées avec les OCT Time-Domain.

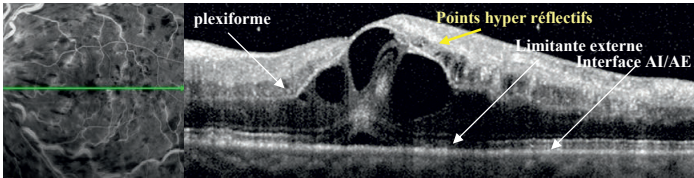


Figure 3 : Aspect typique d'une OVCR bien perfusée . EP: Normal; Interface bien visible mais épaissie au centre ; DSR localisé, minime, central; Limitante externe normale, bien visible sauf au centre ; Nucléaire externe élargie et refoulée ; Logettes centrales volumineuses séparées par des piliers (des cellules de Müller). Noter les points hyper réfléchifs et les zones denses intra rétiniennes (évocatrices d'une réaction inflammatoire)

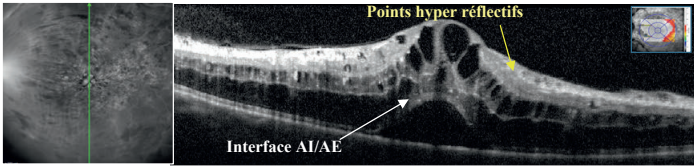


Figure 4 : OVCR bien perfusée- Evolution spontanée : 3ème mois.

EP: Normal; Interface : bien visible, épaissie ; DSR assez notable, central, bombé en dôme; Limitante externe mal visible; Nucléaire externe élargie ; Logettes péri-centrales, s'étendant vers la périphérie, sur plusieurs couches; Logettes centrales volumineuses, séparées par des piliers (Müller). Noter la zone dense centrale et les Points Hyper Réfléctifs

Dans l'œdème maculaire cystoïde, l'accumulation liquidienne se voit sous forme d'espaces arrondis ou ovalaires, intra-rétiniens et optiquement vides, donc hyporéfléctifs (à contenu liquidien). Ces logettes cystoïdes se forment à l'intérieur de la rétine, le plus souvent au sein de la rétine externe, au niveau de la *plexiforme externe* (couche des fibres de Henlé) et parfois dans la couche plexiforme interne.

Au début, ces logettes sont souvent d'emblée volumineuses, peu nombreuses, séparées par des piliers des cellules de Müller. Le DSR est très localisé à ce stade, minime et pointu. Dès ce stade existent de nombreux points hyper-réfléctifs (évocateurs d'une réaction inflammatoire) (Fig. 3 et 4).

Après quelques semaines d'évolution spontanée,

les logettes restent volumineuses au centre mais deviennent plus nombreuses et plus petites en s'étendant vers la périphérie. Elles s'observent sur plusieurs couches, jusque dans la nucléaire interne. *Les points hyper-réfectifs persistent ou augmentent.*

Cet aspect d'atteinte initiale des couches externes semble être caractéristique des OVR. [3]. Elle pourrait être expliquée par l'anatomie des capillaires rétiniens.

Les conséquences d'une hyperpression brutale dans

le secteur veineux sont tout d'abord observées au niveau des veinules post-capillaires qui se situent dans le réseau profond situé au niveau de la plexiforme externe. Les fluides extracellulaires gagnent ensuite les couches plus internes et se répartissent dans toute la rétine.

L'œdème est d'intensité variable et l'OCT a montré qu'il est très souvent associé à un décollement séreux rétinien (voir plus loin).

L'œdème maculaire diffère peu selon les formes cli-

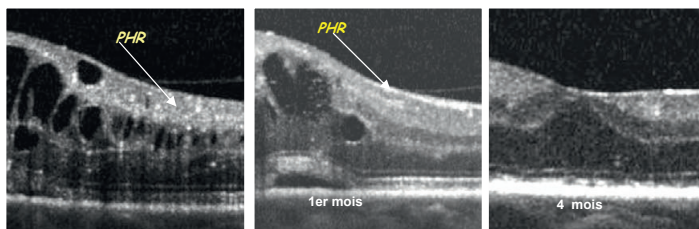


Figure 5 : Points Hyper- Réfectifs.

Points hyper-réfectifs, très fins mais bien visibles, assez nombreux, adjacents aux espaces cystoïdes et à l'accumulation de fluides mais souvent disséminés jusque dans les couches internes. Régression rapide dès la première injection intravitréenne de stéroïdes, parallèlement à l'évolution favorable de l'œdème.

niques d'OVCR ou d'OBVR, tout en restant évidemment localisé au territoire de drainage altéré. La cartographie évalue assez bien les contours de l'œdème et précisera si l'œdème s'étend ou non à la zone centrale de la macula.

III-1-3.2. LES COUCHES INTERNES DE LA RETINE NEUROSENSORIELLE Les Points Hyper- Réfectifs

Les examens en SD-OCT ont permis de détecter

des signes additionnels, sous forme de points hyper-réfectifs, très fins mais bien visibles, assez nombreux,

Ils sont adjacents aux espaces cystoïdes et à l'accumulation de fluides mais souvent disséminés jusque dans les couches internes.

Présents dès le début et dans les formes aiguës ou récidivantes, ces points hyper-réfectifs, diminuent et disparaissent sous l'effet du traitement et constituent un **test d'efficacité** ou de récurrence (Fig. 5)

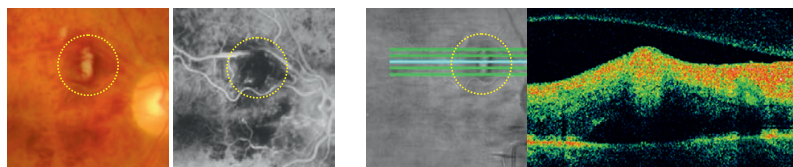


Figure 6 : Nodules cotonneux

Les nodules dysoriques ou **nodules cotonneux** sont superficiels et résultent de l'accumulation de matériel axoplasmique dans les fibres optiques (voir **Chapitre III-1**). En OCT, ces nodules se manifestent par une forte hyper-réflexivité anormale au sein des couches de la rétine interne (**Fig. 6**) associée à une augmentation plus ou moins importante de l'épaisseur de cette couche.

Les Formes Ischémiques

Dans certaines formes cliniques, dites avec « blanc périciliaire », existe une ischémie rétinienne accentuée mais habituellement transitoire (voir **Chapitre III-2-3.2**). En OCT, les conséquences de cette ischémie apparaissent après quelques jours sous forme d'un amincissement rétinien avec une hyper-réflexivité modérée aux dépens des couches de la rétine interne où se trou-

vent les cellules ganglionnaires [5].

Les formes non perfusées majeures, à l'opposé, s'accompagnent en règle d'un *œdème très accentué et d'un profond bouleversement de toutes les couches rétinienne*.

Elles évoluent d'une manière très sévère avec une *fausse régression de l'épaisseur* qui est une **atrophie** majeure et irréversible des couches internes, bien visible après quelques mois (**Fig. 7 et 8**)

III-1-3.3. LES COUCHES POSTERIEURES DE LA RETINE NEUROSENSORIELLE

L'OCT Spectral-Domain a permis d'améliorer la résolution des images et d'analyser, non seulement les couches internes mais aussi et surtout les **couches externes de la rétine** :

La *couche nucléaire externe* qui se présente comme

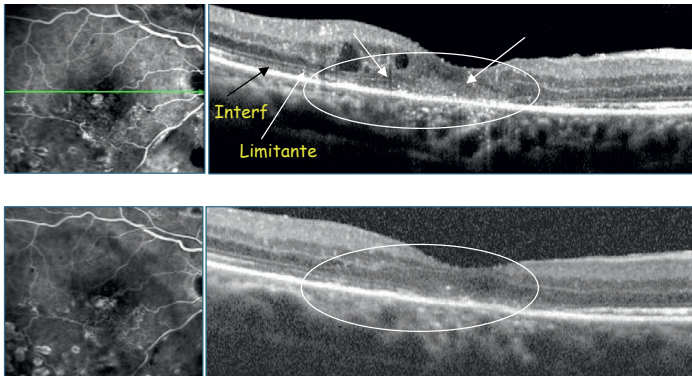


Figure 7 : OBV ischémique : altération sévère des couches externes.

Régression de l'œdème dès la première IVT et régression des points hyper-réfléchifs mais persistance de la disparition de l'Interface et de la limitante externe et altération de la nucléaire externe, expliquant la mauvaise récupération visuelle malgré la bonne réponse sur l'œdème lui-même.

une large bande hypo réfléchive, correspondant aux noyaux des photorécepteurs, elle est délimitée en dedans par la plexiforme externe et, vers l'extérieur, par la *membrane limitante externe* (fine ligne bien visible mais faiblement réfléchive) sur laquelle sont apposées les extrémités des cellules de Müller.

Juste en arrière de cette ligne de la Limitante externe, apparaît une mince bande, plus fortement hyper-réfléchive qui correspond à une différence de réflectivité au niveau de cette *Interface entre les segments internes et les segments externes des photorécepteurs*.

Ces deux lignes permettent donc d'individualiser deux bandes hyporéfléctives qui correspondent aux Articles Internes et aux Articles Externes des photorécepteurs

L'intégrité de la membrane Limitante Externe et de l'Interface entre articles internes et articles externes des photorécepteurs sont souvent définis comme des éléments de bon pronostic dans les OVR (voir Chapitre III-4) [6, 7].

Certes, lorsque l'œdème est important, ces couches sont difficilement analysables car le signal semble s'épuiser en traversant la rétine interne très épaissie. Ces structures redeviennent visibles lorsque l'œdème disparaît, par exemple sous l'effet d'un traitement anti-œdémateux. (Fig. 7).

Ainsi, dès que l'effet anti-œdémateux du traitement commence à apparaître, l'analyse des couches externes, associée à l'étude des points hyper-réfléctifs, prend toute sa valeur pronostique et indicatrice pour les décisions de re-injection.

III-1-3.4. LE DECOLLEMENT SEREUX RETINIEN

Les examens en OCT ont permis de découvrir,

mieux qu'en biomicroscopie, la présence très fréquente d'une *accumulation sous-rétinienne* de liquide, avec un décollement séreux rétinien (DSR).

Ce DSR, dans les OVR, se traduit par la présence d'un espace hypo-réfléctif qui sépare l'épithélium pigmentaire de la rétine neurosensorielle. Dans les OVR, ce DSR est toujours rétro fovéal et associé à un œdème maculaire, souvent important.

Aux stades initiaux, ce DSR est petit, localisé et de forme pointue ; l'accumulation liquidienne se fait essentiellement dans la couche de Henlé, sous forme de grosses logettes, séparées par des piliers des fibres de Müller qui prennent alors une direction antéro-postérieure [8].

Au bout de quelques semaines, le DSR devient plus volumineux, de forme bombée, en dôme et s'étend largement à toute la région fovéale, en même temps que les logettes et les points hyper-réfléctifs sont les plus nombreux. (Fig. 3 et 4)

Ce DSR régresse progressivement sous l'effet du traitement. Il semble que le décollement séreux rétinien lui-même n'a pas d'incidence sur le pronostic visuel des OVR.

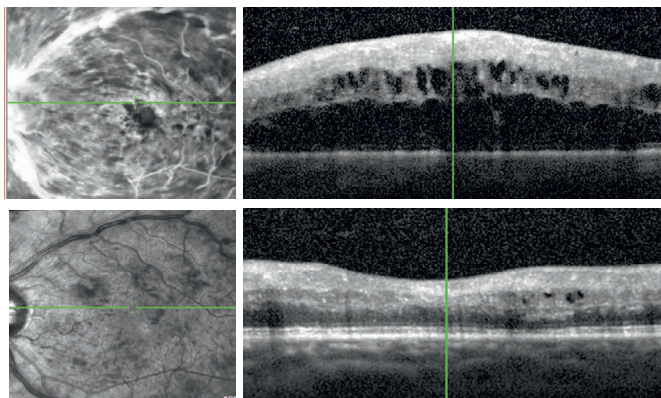


Figure 8 a et b : OVR à composante ischémique.

a) Phase initiale b) Régression de l'œdème. Désorganisation de l'architecture rétinienne fovéale, avec une hyper-réfléctivité modérée des couches résiduelles et, en OCT, une diminution d'épaisseur correspondant à l'atrophie. Noter les logettes persistantes évoquant des lacunes dégénératives, traduisant la mort et la disparition cellulaire

L'accumulation d'un matériel modérément réfléchitif est parfois visible au sein du décollement séreux rétinien ou à la partie postérieure de volumineuses logettes centrales. Ce matériel n'est pas clairement identifié, il pourrait s'agir ou de fibrine ou de séquelle d'hémorragie

III-1-3.5. EPITHELIUM PIGMENTAIRE ET COUCHES POSTERIEURES

Dans les OVR récentes, la bande de l'EP est le plus souvent normale, sauf dans les cas où existe (ou apparaît) une composante ischémique sévère. Même dans ces cas, l'atteinte de l'EP est tardive, souvent le résultat d'un œdème maculaire prolongé à composante ischémique et réagissant mal au traitement. Elle peut associer différents degrés d'atrophie de l'épithélium pigmentaire à des remaniements majeurs des couches externes et internes avec amincissement fovéal.

III-1-3.6. SIGNES TARDIFS : DESORGANISATION ARCHITECTURALE, ATROPHIE

Dans les formes évoluées d'OVR, la chronicité de l'œdème et l'ischémie conduisent à la destruction de l'architecture de la rétine. La couche des photorécepteurs et la couche nucléaire externe peuvent totalement disparaître, avec désorganisation de l'architecture rétinienne et avec une hyper-réflexivité modérée des couches résiduelles et avec, en OCT, une diminution d'épaisseur correspondant à l'atrophie (Fig. 8 a et b).

Dans certains cas, malgré un remaniement architectural profond, une certaine augmentation d'épaisseur persiste avec présence de plages hypo-réflexives, donnant à la rétine un aspect de gruyère (Fig. 8b). Ces plages peuvent correspondre à des logettes persistantes mais plutôt à des lacunes dégénératives, traduisant la mort et la disparition cellulaire.

III-1-3.7. HEMORRAGIES

La présence de sang est observée en OCT comme un milieu hyper-réflexif. Les hémorragies rétinienne superficielles *en flammèches* sont généralement d'une épaisseur très faible et de contours irréguliers, et ne sont pas visibles sur les coupes. Les collections *hématisques intra rétiniennes* peu-

vent par contre être observées, comme la présence de sang dans le tissu rétinien (Fig. 9) ou dans une logette d'œdème maculaire cystoïde (Fig. 10) ou une hémorragie rétro-hyaloiidienne

Par contre, l'infarctissement hémorragique, ressemblant cliniquement à un hématome intra-rétinien, se manifeste par une volumineuse augmentation d'épaisseur hypo-réflexive.

Le signal est en fait rapidement absorbé par l'hyper-réflexivité de la couche hématisque et ensuite, l'hypo-réflexivité apparente n'est qu'un affaiblissement du signal, comme on l'observe aussi dans les œdèmes volumineux.

III-1-3.8. EXUDATS LIPIDIQUES

Des exsudats lipidiques peuvent apparaître dans les cas d'œdème volumineux, prolongés et en voie de résorption et sont visibles sous forme de petites plages hyper-réflexives à contours nets, prédominant dans les couches les plus externes de la rétine

III-1-3.9. MODIFICATION DE L'INTERFACE VITREO-RETINIENNE

L'examen en OCT ne doit pas négliger l'analyse fine de la surface rétinienne, à la recherche de tractions vitro-rétiniennes [9, 10] et surtout de la présence d'une **membrane épimaculaire** qui semble assez fréquemment observée dans les formes traitées, au cours des mois ou des trimestres de la surveillance (Fig. 11).

III-1-3.10. QUANTIFICATION DE L'ÉPAISSEUR MACULAIRE (ET NON DE L'ŒDÈME MACULAIRE)

Les mesures automatiques de l'épaisseur de la rétine permettent une appréciation quantitative assez précise et relativement reproductible, qui permet principalement de surveiller l'évolution de l'œdème maculaire (ou plutôt de la présence anormale de fluide), signe capital des OVR.

Pourtant, l'épaisseur ne rend pas seulement compte de l'œdème : elle peut être augmentée par un infarctissement hémorragique de la rétine et diminuée par l'atrophie des différentes couches au stade tardif de l'évolution ou encore par la persistance de logettes dégénératives.

Une autre limitation dans cette quantification est le

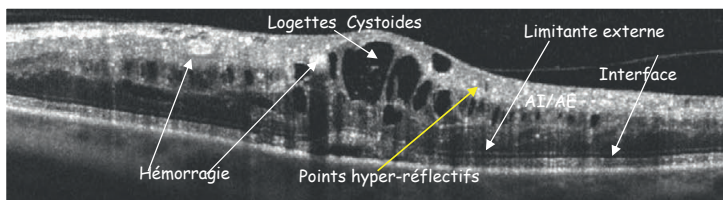


Figure 9 : OM au cour d'une OBV bien perfusée- Noter la présence de quelques hémorragies intra rétinienne, associées aux logettes cystoïdes , au DSR modéré et aux nombreux points hyper-réfléctifs

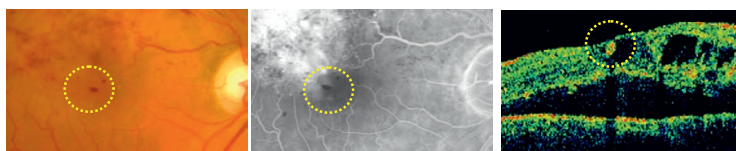


Figure 10 : Hémorragie dans une logette fovéale au cours d'une OBV bien perfusée

Noter la sédimentation de sang à la partie inférieure de la logette, en nid de pigeon (la coupe OCT est verticale du bas vers le haut)

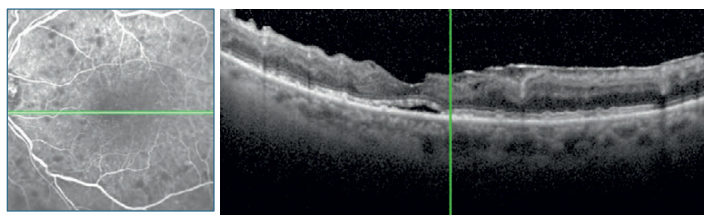


Figure 11. Développement d'une membrane épimaculaire, avec quelques plis de rétraction. OVCR, bien perfusée, traitée par IVT, avec régression rapide de l'œdème

fait que, dans les œdèmes maculaires des OVR qui sont parfois extrêmement volumineux, les repérages automatiques sont trompés par le changement majeur de forme de la rétine et donnent des résultats totalement erronés.

Heureusement, des mesures manuelles ponctuelles à l'aide de clipper sont possibles et les dernières générations d'OCT-SD permettent de replacer des lignes de repères. Mais ceci ne permet cependant

pas toujours, selon les différents logiciels, de retrouver une chiffre correct de l'épaisseur centrale (sauf si l'on procède manuellement sur chaque coupe, ce qui est très long).

Malgré ces limitations, la quantification de l'œdème maculaire a été une des premières utilisations de l'OCT. Cette quantification a été possible dès les premières générations d'OCT en Time-Domain (Stratus* OCT) en mesurant l'OM entre deux lignes de référence (limitante interne et l'épithélium pig-

mentaire). La reproductibilité de ces mesures a été démontrée. Cette cartographie ne donne qu'une moyenne de l'épaisseur rétinienne dans chacun des neuf secteurs prédéterminés de la macula.

La quantification avec l'OCT dit « Spectral Domain » est beaucoup plus précise, avec très peu d'artéfacts, car obtenue en peu de temps et sur de nombreuses coupes. L'amélioration de la résolution et de la vitesse d'examen permet l'obtention d'images en trois dimensions et en volume qui peuvent devenir un indicateur du suivi thérapeutique [11]. Cette quantification pourra guider les différents traitements sélectionnés.

III-1-3.11. EVOLUTION ET SUIVI THERAPEUTIQUE

L'OCT trouve effectivement pleinement son intérêt dans le suivi de la maladie, pour évaluer l'évolution spontanée ainsi que les résultats de la thérapeutique ainsi que pour détecter précocement toute persistance ou reprise évolutive.

L'importance de l'épaississement rétinien donne également une indication pronostique, permettant de suspecter une forme ischémique d'OVCr si l'épaisseur rétinienne (sans celle du DSR) dépasse 700µ [3]. Dans les OBV, une augmentation d'épaisseur rétinienne dans les 3 premiers mois serait en faveur d'une OBV ischémique [4].

Certains OCT Spectral-Domain utilisent un système automatique d'Eye-Tracking qui permet d'utiliser les premières images comme référence pour la surveillance ultérieure, en plaçant exactement la ligne de scan à la même position sur les nouvelles images du fond d'œil.

Le test d'efficacité le plus souvent et facilement utilisé consiste à mesurer et rechercher les variations d'épaisseur et la persistance ou réapparition de fluides intra ou sous rétinien [12].

En conclusion, l'avènement de l'OCT et du SD-OCT constitue une réelle révolution en ophtalmologie. Cette technique aisée et non agressive a connu un développement rapide et remarquable avec une amélioration continue, jusqu'à actuellement la 4^{ème} génération d'OCT, en l'espace d'une dizaine d'années d'évolution à peine. L'OCT a permis une avancée dans les connaissances et une amélioration de l'évaluation des traitements grâce à un diagnostic plus précis et grâce à l'analyse fine des couches externes et de leur altérations.

RÉFÉRENCES

1. Coscas G, Coscas F, Vismara S, Zourdani A, Li Calzi C. Tomographie en Cohérence Optique et Dégénérescence liée à l'âge. *Rapport annuel des Sociétés d'Ophtalmologie de France, Groupe CIEL éd. 2008 (version anglaise, Springer, éd. 2009)*
2. Coscas G, Cunha-Vaz J, Soubrane G. Macular edema: definition and basic concepts. *Dev Ophthalmol* 2010;47:1-9.
3. Martinet V, Guigui B, Glacet-Bernard A, Zourdani A, Coscas G, Soubrane G et al. Macular edema in retinal vein occlusion: correlation study between optical coherence tomography, fluorescein angiography and visual acuity. *ARVO 2008;poster #D1003.*
4. Shroff D, Mehta DK, Arora R, Narula R, Chauhan D. Natural history of macular status in recent-onset branch retinal vein occlusion: an optical coherence tomography study. *Int Ophthalmol* 2008;28:261-8.
5. Sarda V, Nakashima K, Wolff B, Sahel JA, Paques M. Topography of patchy retinal whitening during acute perfused retinal vein occlusion by optical coherence tomography and adaptive optics fundus imaging. *Eur J Ophthalmol* 2011.
6. Ota M, Tsujikawa A, Murakami T, Yamaike N, Sakamoto A, Kotera Y et al. Foveal photoreceptor layer in eyes with persistent cystoid macular edema associated with branch retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol* 2008;145:273-80.
7. Ota M, Tsujikawa A, Kita M, Miyamoto K, Sakamoto A, Yamaike N et al. Integrity of foveal photoreceptor layer in central retinal vein occlusion. *Retina* 2008;28:1502-8.
8. Tsujikawa A, Sakamoto A, Ota M, Kotera Y, Oh H, Miyamoto K et al. Serous retinal detachment associated with retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol* 2010;149:291-301 e5.
9. Ophir A, Trevino A, Martinez MR. Extrafoveal vitreous traction associated with branch retinal vein occlusion. *Eur J Ophthalmol* 2010;20:733-39.
10. Martinez MR, Ophir A. Extrafoveal traction in retinal vein occlusion using spectral domain optical coherence tomography. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2011;249:811-20.
11. Yamaike N, Tsujikawa A, Ota M, Sakamoto A, Kotera Y, Kita M et al. Three-dimensional imaging of cystoid macular edema in retinal vein occlusion. *Ophthalmology* 2008;115:355-62 e2.
12. Coscas G, Coscas F, Zucchiatti I, Glacet-Bernard A, Soubrane G, Souied E. SD-OCT pattern of retinal venous occlusion with cystoid macular edema treated with Ozurdex(R). *Eur J Ophthalmol* 2011;e-pub ahead of print.

ECHO-DOPPLER COULEUR OPHTHALMIQUE

Sophie ARSENE

III-1-4 ECHO-DOPPLER COULEUR OPHTHALMIQUE

L'imagerie par Doppler couleur représente une avancée en ultrasonographie qui permet simultanément une imagerie bi-dimensionnelle de la structure et du flux sanguin. Le Doppler par ultrasons est une méthode de détection des modifications de fréquence du son réfléchi par le flux sanguin, permettant une *estimation des vitesses sanguines* et non pas du débit sanguin car la section des vaisseaux n'est pas connue.

L'information Doppler est une surimpression en

couleur selon une échelle conventionnelle [1]. C'est une méthode sélective, indolore, non invasive, adaptée à l'ophtalmologie avec une première description dans la littérature par Erickson en 1989 [2]. Elle est indépendante du statut des milieux oculaires et permet l'analyse des vaisseaux orbitaires et notamment ceux du pédicule central de la rétine [3-5], avec une mesure des vitesses d'écoulement du sang au niveau des vaisseaux rétro-bulbaires (l'artère ophtalmique et ses branches, les vaisseaux ciliaires, l'artère et la veine centrale de la rétine) (Fig. 1).

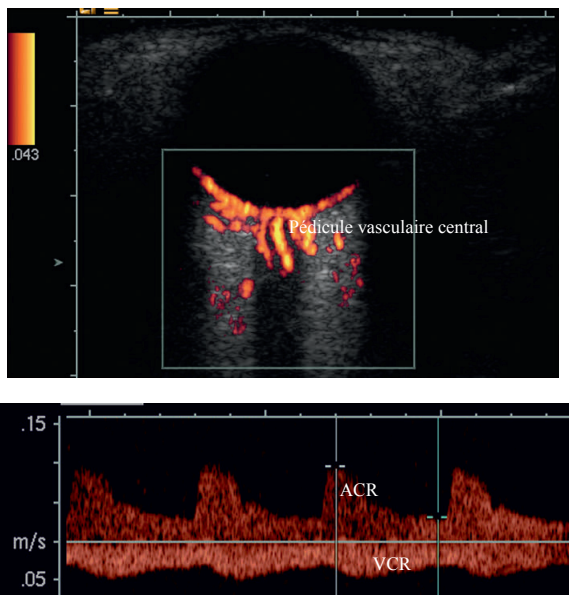


Figure 1 : Echo-Doppler couleur du pédicule vasculaire central rétinien (œil sain)

Enregistrement dans l'artère centrale de la rétine (ACR) de la vitesse systolique maximum (VSM) en cm/sec, de la vitesse télédiastolique (VTD), de l'indice de résistance de Pourcelot ($IR = \frac{VSM - VTD}{VSM}$).

Enregistrement dans la veine centrale de la rétine (VCR) de la vitesse veineuse maximum (VCRmax) et de la vitesse veineuse minimum (VCRmin).

Les premières publications sur les résultats de l'écho-Doppler couleur (EDC) dans les occlusions veineuses rétinienne (OVR) datent de 1993 avec la publication de Baxter [4]. Dans toutes ces publications, le *retentissement hémodynamique initial* est rapporté, avec une diminution des vitesses veineuses dans la veine centrale de la rétine (VCR) de

l'œil atteint. Par contre les résultats divergent sur les modifications ou non des résistances vasculaires au niveau de l'artère centrale de la rétine (ACR) et sur les variations obtenues des vitesses veineuses, selon le type et la forme d'OVR [4, 6-9] (Fig. 2 et 3).

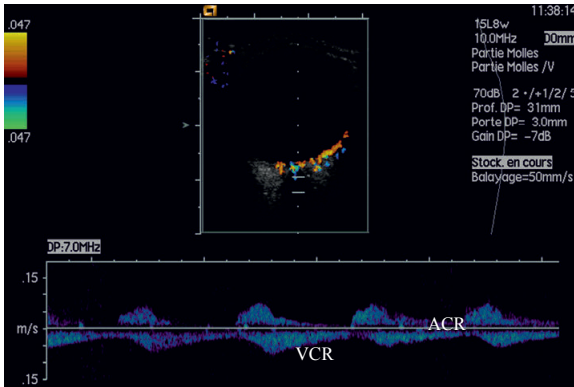


Figure 2 : Enregistrement de l'ACR et de la VCR de l'œil atteint d'OVR, en phase initiale

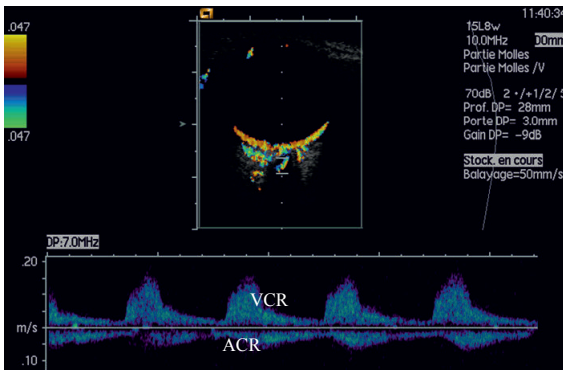


Figure 3 : Enregistrement de l'ACR et de la VCR de l'œil adelphe d'OVR
Les vitesses veineuses dans la VCR et les vitesses artérielles sont plus faibles dans l'œil atteint que dans l'œil adelphe.

L'EDC dans les OVR a permis de montrer une *réduction persistante des vitesses veineuses* dans la VCR de l'œil atteint à un an d'évolution, mais par contre des données vélocimétriques qui se sont normalisées pour l'ACR dès le sixième mois de suivi [10].

L'EDC a permis aussi de confirmer l'amélioration initiale des conditions hémodynamiques dans la VCR après traitement de l'OVR par hémodilution normovolémique, en parallèle des effets visualisés sur l'amélioration du temps artério-veineux à l'angiographie rétinienne à la fluorescéine [11].

L'intérêt de l'EDC dans l'étude des *facteurs pronostiques* de passage d'une forme d'OVR non ischémique à une forme ischémique a été démontré récemment, avec un rôle protecteur des vitesses veineuses élevées initialement, même dans les formes d'occlusion de branche veineuse rétinienne [12, 13].

En conclusion, l'écho-Doppler couleur peut permettre ainsi de connaître le retentissement hémodynamique des OVR à la phase initiale et de suivre leur évolution au niveau des vitesses veineuses de la VCR. Mais cet examen ne se pratique pas de façon courante, principalement parce que c'est une technique qui reste opérateur-dépendant, et aussi parce qu'il n'a pas été retrouvé de valeur-seuil minimale pour la vitesse veineuse dans la VCR, qui aurait pu être un marqueur de pronostic fonctionnel ou d'évolutivité.

REFERENCES

- Pourcelot L.** Applications cliniques de l'examen Doppler transcutané. *Inserm* 1974;34:213-40.
- Erickson SJ, Hendrix LE, Massaro BM, Harris GJ, Lewandowski MF, Foley WD et al.** Color Doppler flow imaging of the normal and abnormal orbit. *Radiology* 1989;173:511-6.
- Lieb WE, Flaharty PM, Ho A, Sergott RC.** Color Doppler imaging of the eye and orbit. A synopsis of a 400 case experience. *Acta Ophthalmol Suppl*:50-4.
- Baxter GM, Williamson TH.** Color Doppler flow imaging in central retinal vein occlusion: a new diagnostic technique? *Radiology* 1993;187:847-50.
- Tranquart F, Berges O, Koskas P, Arsene S, Rossazza C, Pisella PJ et al.** Color Doppler imaging of orbital vessels: personal experience and literature review. *J Clin Ultrasound* 2003;31:258-73.
- Williamson TH, Baxter GM.** Orbital colour Doppler imaging. *Eye (Lond)* 1994;8 (Pt 1):147-8.
- Baxter GM, Williamson TH.** The value of serial Doppler imaging in central retinal vein occlusion: correlation with visual recovery. *Clin Radiol* 1996;51:411-4.
- Tranquart F, Arsene S, Giraudeau B, Piquemal R, Eder V, Le Lez ML et al.** Initial color Doppler findings in retinal vein occlusion. *J Clin Ultrasound* 2000;28:28-33.
- Keyser BJ, Duker JS, Brown GC, Sergott RC, Bosley TM.** Combined central retinal vein occlusion and cilioretinal artery occlusion associated with prolonged retinal arterial filling. *Am J Ophthalmol* 1994;117:308-13.
- Arsene S, Giraudeau B, Le Lez ML, Pisella PJ, Pourcelot L, Tranquart F.** Follow up by colour Doppler imaging of 102 patients with retinal vein occlusion over 1 year. *Br J Ophthalmol* 2002;86:1243-7.
- Tranquart F, Arsene S, Aubert-Urena AS, Desbois I, Audrerie C, Rossazza C et al.** Doppler assessment of hemodynamic changes after hemodilution in retinal vein occlusion. *J Clin Ultrasound* 1998;26:119-24.
- Williamson TH, Baxter GM.** Central retinal vein occlusion, an investigation by color Doppler imaging. Blood velocity characteristics and prediction of iris neovascularization. *Ophthalmology* 1994;101:1362-72.
- Arsene S, Vierron E, Le Lez ML, Herault B, Gruel Y, Pisella PJ et al.** Conversion from nonischemic to ischemic retinal vein occlusion: prediction by venous velocity on color Doppler imaging. *Eur J Ophthalmol* 2009;19:1009-16.

RETINAL VESSELS ANALYZER

Constantin J. POURNARAS

3-1-5. RETINAL VESSELS ANALYZER

La plupart des pathologies systémiques, comme l'hypertension et le diabète, entraînent des altérations au niveau du *diamètre des vaisseaux rétiens*. Ces modifications anatomiques sont associées à des altérations de la régulation du débit pouvant être identifiées par des stimulations entraînant une augmentation de l'activité métabolique rétinienne, comme la stimulation lumineuse par flicker. Par conséquent, l'évaluation précise du diamètre vasculaire rétinien devient indispensable pour la compréhension de la progression des microangiopathies ischémiques.

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 [1], la calorimétrie [2], la désaturation du krypton radioactif [3], les microsphères marquées par substances radioactives [4], l'élimination de l'hydrogène [5] et de l'iodoantipyrine I^{125} [6], la fluxmétrie à laser Doppler [7], l'imagerie du flux sanguin par phénomène speckle [8, 9] et la libération ciblée de la fluorescéine encapsulée dans des liposomes [10].

3-1-5.1. DIAMETRE DES VAISSEAUX RETINIENS

Jusqu'à récemment, le diamètre des vaisseaux rétiens 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 [11, 12]. L'introduction de l'Analyseur de Vaisseaux Rétiens (RVA, Imedos, Jena, Germany) [13, 14] permet actuellement une mesure des vaisseaux rétiens 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 (RVA, Imedos, Jena, Germany).

Le RVA se base sur le principe d'absorption de la

lumière à une longueur d'onde de 400-620 nm par les érythrocytes des vaisseaux, alors que le tissu environnant la réfléchit. Un contraste optimal est obtenu par l'éclairage du fond de l'œil à travers un filtre vert.

Ainsi, on peut considérer que le *RVA mesure la largeur de la colonne sanguine* dans les vaisseaux sélectionnés.

L'interprétation des images peut être altérée par des opacités ou des changements anatomiques de la paroi vasculaire, ce qui complique l'analyse. Pour

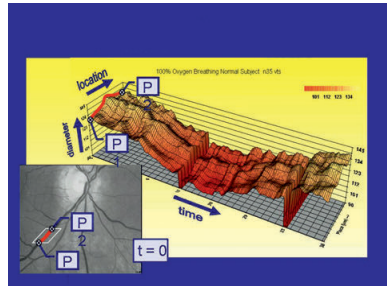


Figure 1. A. Le RVA comporte une caméra permettant d'imager le fond de l'œil sur un moniteur vidéo, un capteur à charge couplée pour une acquisition d'images électroniques ainsi qu'un ordinateur pour déterminer et archiver les diamètres (RVA, Imedos, Jena, Germany). B. Variation temporelle du diamètre d'une veine rétinienne mesuré par RVA sur la portion veineuse incluse entre les marques P₁ et P₂. La constriction de la veine est due à l'inhalation par le sujet d'oxygène pur à 100%. L'effet est réversible après l'arrêt de l'inhalation d'oxygène.

surmonter ce problème, le RVA utilise un algorithme d'adaptation basé sur la variation du contraste de luminosité qui compense les perturbations survenant lors des mesures.

Le vaisseau est balayé 25 fois par seconde à l'intérieur d'une fenêtre rectangulaire d'une longueur de 1,5 mm environ 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. 1). Lors de la stimulation flicker, il a été mis en évidence qu'elle entraîne une augmentation du diamètre des vaisseaux rétinien et une augmentation du débit rétinien et du nerf optique [15]. Avec des vaisseaux ayant un diamètre > 90 microns, 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 2 heures) et à long terme (2 semaines). Ce coefficient est de 1,5% et 2,8% respectivement [14].

3-1-5.2. APPLICATION CLINIQUE

Les mesures des changements du diamètre des vaisseaux, mis à part l'intérêt pour l'étude de la physiologie des vaisseaux rétinien, ont permis d'établir une corrélation entre les changements de diamètre

des vaisseaux rétinien et des stades évolutifs de pathologies systémiques. En particulier, des augmentations incontrôlées de la pression systémique se manifestent par une *vasoconstriction artériolaire généralisée* [16]. D'une manière similaire, il a été démontré que les changements de diamètre des vaisseaux rétinien ont une *valeur prédictive* du risque de développement de maladies coronariennes, d'accidents ischémiques cérébraux, et de la mortalité associée [17, 18]. De surcroît, les études Beaver Dam Eye Study et Blue Mountains Eye Study ont confirmé cette corrélation [19].

Finalement, l'évaluation du changement de diamètre vasculaire peut être *influencée par les divers traitements*. En particulier, une vasoconstriction des vaisseaux rétinien a été observée suite à l'application de traitements par photocoagulation chez les patients diabétiques [20]. En plus de la vasoconstriction, la *régulation de la circulation rétinienne* chez les patients présentant une rétinopathie diabétique proliférante est améliorée, en particulier parmi ceux qui ont développé une régression de la néovascularisation [21]. Ces résultats doivent, bien entendu, être confirmés par des études incluant un plus grand nombre de patients.

Chez les patients présentant une occlusion de branche veineuse rétinienne (OBV), une *vasoconstriction veineuse* observée *après une photo coagulation* maculaire a été corrélée avec *l'évolution de la fonction visuelle* [22]. Dans un cadre d'OBV, les études expérimentales ont mis en évidence une hypoxie tissulaire [23] ; la *vasoconstriction* serait

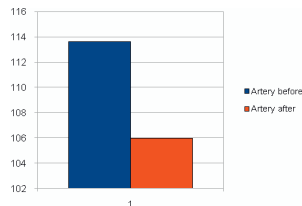
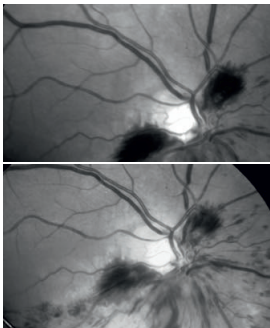


Figure 2. Variation du diamètre de l'artère rétinienne temporale supérieure, mesurée par le RVA, avant (a) et après (b) une injection intra-vitréenne de ranibizumab. Une vasoconstriction d'environ 6,7 % est mesurée. Valeurs moyennes avant et après traitement : 113,62 µm ± 1,74 et 105,98 µm ± 2,43 respectivement (c).

liée à la restauration d'une PO₂ tissulaire physiologique au niveau de la rétine interne, occasionnée par la photocoagulation [24, 25]. L'évaluation des changements de diamètre des vaisseaux serait un indicateur précoce de l'efficacité du traitement, compatible avec l'idée que la restauration d'une bonne oxygénation de la rétine entraînerait une diminution de l'expression du VEGF [26].

Par ailleurs, *suite à un traitement anti-VEGF* (ranibizumab) chez les patients présentant une OBV, les études ont évalué la réponse des vaisseaux rétinien (Fig. 2). Ainsi, une vasoconstriction artérielle et veineuse a été observée dans les territoires rétinien non affectés, et une réduction de la vitesse circulatoire dans le segment rétrobulbaire de l'artère centrale de la rétine dans les yeux affectés, suite à l'injection intra-vitréenne de ranibizumab.

Ces observations soutiennent l'hypothèse selon laquelle ce traitement induirait une vasoconstriction chez les patients atteints d'OBV [27]. Cet effet a déjà été rapporté chez les patients ainsi traités pour dégénérescence maculaire liée à l'âge exsudative [28].

Des études à long terme, incluant un grand nombre de patients, sont nécessaires pour déterminer si la constriction des vaisseaux rétinien observée suite au traitement anti-VEGF peut affecter le succès thérapeutique quand il est appliqué pour le traitement de microangiopathies occlusives rétinien.

RÉFÉRENCES

1. Bill A. Intraocular pressure and blood flow through the uvea. *Arch Ophthalmol* 1962;67:336-48.
2. Armaly MF, Araki M. Effect of ocular pressure on choroidal circulation in the cat and Rhesus monkey. *Invest Ophthalmol* 1975;14:584-91.
3. Friedman E, Kopal HH, Smith TR. Retinal and Choroidal Blood Flow Determined with Krypton-85 Anesthetized Animals. *Invest Ophthalmol* 1964;66:539-47.
4. Alm A, Bill A. 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* 1973;15:15-29.
5. Yu DY, Alder VA, Cringle SJ. The validity of hydrogen clearance measurements of retinal blood flow. *Experimental Eye Research* 1990;50:533-39.
6. Sossi N, Anderson DR. Effect of elevated intraocular pressure on blood flow. Occurrence in cat optic nerve head studied with iodoantipyrine I 125. *Arch Ophthalmol* 1983;101:98-101.
7. Kiel JWS, A. P. Autoregulation of choroidal blood flow in the rabbit. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1992;33:2399-410.
8. Sugita A, Hamasaki M, Higashi R. Regional difference in fenestration of choroidal capillaries in Japanese monkey eye. *Jpn J Ophthalmol* 1982;26:47-52.
9. Suzuki Y, Masuda K, Ogino K, Sugita T, Aizu Y, Asakura T. Measurement of blood flow velocity in retinal vessels utilizing laser speckle phenomenon. *Jpn J Ophthalmol* 1991;35:4-15.
10. Guran T, Zeimer RC, Shahidi M, Mori MT. Quantitative analysis of retinal hemodynamics using targeted dye delivery. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1990;31:2300-06.
11. Delori FC, Fitch KA, Feke GT, Deupree DM, Weiter JJ. Evaluation of micrometric and microdensitometric methods for measuring the width of retinal vessel images on fundus photographs. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology* 1988;226:393-99.
12. Rassam SM, Patel V, Brinckmann-Hansen O, Engvold O, Kohner EM. Accurate vessel width measurement from fundus photographs: a new concept. *British Journal of Ophthalmology* 1994;78:24-29.
13. Nagel E, Munch K, Vilser W. Measurement of the diameter of segments of retinal branch vessels in digital fundus images - An experimental study of the method and reproducibility. *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde* 2001;218:616-20.
14. Kube T, Felgten N, Pache M, Herrmann J, Hansen LL. Angiographic findings in arteriovenous dissection (sheathotomy) for decompression of branch retinal vein occlusion. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol* 2005;243:334-38.
15. Riva CE, Logean E, Falsini B. Visually evoked hemodynamical response and assessment of neurovascular coupling in the optic nerve and retina. *Prog Retin Eye Res* 2005;24:183-215.
16. Wong TY, Mitchell P. The eye in hypertension. *Lancet* 2007;369:425-35.
17. Penfold PL, Wong JG, Gyory J, Bilson FA. Effects of triamcinolone acetonide on microglial morphology and quantitative expression of MHC-II in exudative age-related macular degeneration. *Clin Experiment Ophthalmol* 2001;29:188-92.
18. Wong TY, Klein R, Sharrett AR, Duncan BB, Couper DJ, Tielsch JM et al. Retinal arteriolar narrowing and risk of coronary heart disease in men and women. The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Jama* 2002;287:1153-9.
19. Wang JJ, Liew G, Klein R, Rochtchina E, Knudtson MD, Klein BE et al. Retinal vessel diameter and cardiovascular mortality: pooled data analysis from two older populations. *Eur Heart J* 2007;28:1984-92.

20. Mendrinis E, Mangioris G, Papadopoulou DN, Dosso AA, Pournaras CJ. Retinal vessel analyzer measurements of the effect of panretinal photocoagulation on the retinal arteriolar diameter in diabetic retinopathy. *Retina*;30:555-61.
21. Grunwald JE, Brucker AJ, Petrig BL, Riva CE. Retinal blood flow regulation and the clinical response to panretinal photocoagulation in proliferative diabetic retinopathy. *Ophthalmology* 1989;96:1518-22.
22. Luksch A, Maar N, Tittl M, Ergun E, Findl O, Stur M et al. Evaluation of pulsatile choroidal blood flow in branch retinal vein occlusion. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2002;240:548-50.
23. Pournaras CJ, Tsacopoulos M, Strommer K, Gilodi N, Leuenberger PM. Experimental retinal branch vein occlusion in miniature pigs induces local tissue hypoxia and vasoproliferative microangiopathy. *Ophthalmology* 1990;97:1321-8.
24. Pournaras CJ, Tsacopoulos M, Strommer K, Gilodi N, Leuenberger PM. Scatter photocoagulation restores tissue hypoxia in experimental vasoproliferative microangiopathy in miniature pigs. *Ophthalmology* 1990;97:1329-33.
25. Yu DY, Cringle SJ, Su E, Yu PK, Humayun MS, Dorin G. Laser-induced changes in intraretinal oxygen distribution in pigmented rabbits. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46:988-99.
26. Pournaras CJ, Miller JW, Gragoudas ES, Husain D, Munoz JL, Tolentino MJ et al. Systemic hyperoxia decreases vascular endothelial growth factor gene expression in ischemic primate retina. *Arch Ophthalmol* 1997;115:1553-8.
27. Sacu S, Pemp B, Weigert G, Matt G, Garhofer G, Prunte C et al. Response of retinal vessels and retrolubar hemodynamics to intravitreal anti-VEGF treatment in eyes with branch retinal vein occlusion. *Invest Ophthalmol Vis Sci*;52:3046-50.
28. Papadopoulou DN, Mendrinis E, Mangioris G, Donati G, Pournaras CJ. Intravitreal ranibizumab may induce retinal arteriolar vasoconstriction in patients with neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2009;116:1755-61.

ELECTRORETINOGRAPHIE

Patricia HAYMANN-GAWRILOW, Joëlle MARCIANO

III-1-6. ELECTRORETINOGRAPHIE

Modifications et apports de l'électrorétinogramme dans les occlusions de la veine centrale de la rétine et dans les occlusions de branche veineuse.

L'électrorétinogramme (ERG) global (aussi appelé Ganzfeld) teste l'activité du système des cônes et du système des bâtonnets dans leur ensemble. L'ERG ISCEV (International Society of Clinical Electrophysiology of Vision) est actuellement le « gold standard » de l'ERG global, et consiste en une séquence successive de stimuli prédéterminés permettant d'explorer à la fois l'activité du système des cônes et du système des bâtonnets, de manière isolée ou conjointe. Son but est de standardiser les acquisitions entre les différents centres pour permettre de comparer les données. L'ISCEV est l'organisme de référence en électrophysiologie ophtalmologique. Toutes les procédures sont référencées et détaillées sur son site (www.iscev.org).

III-1-6. 1. ERG ET OCCLUSION DE LA VEINE CENTRALE DE LA RETINE (OVCR)

Depuis les années 1980, l'ERG global a été utilisé dans le but de trouver une valeur prédictive dans l'évolution de la maladie.

Dès 1989, dans une grande série de 149 yeux atteints d'OVCR, Hayreh établit qu'une diminution de 60% ou plus de l'amplitude de l'onde b en ERG photopique et scotopique avait une bonne valeur prédictive d'ischémie rétinienne [1] (Fig. 1 et 2). Pour Larsson, dans les 14 premiers jours d'une OVCR, l'ERG global permettrait de mieux prédire le risque de néovascularisation du segment antérieur que l'angiographie à la fluorescéine, avec 3% d'erreur pour l'ERG et 28% d'erreur pour l'angiographie [2].

En 1994, Matsui et collaborateurs avaient corrélé les amplitudes de l'onde b en ERG scotopique, photopique et en ERG flicker (qui teste spécifiquement le système des cônes) avec l'angiographie en fluorescéine [3]. Les amplitudes de l'onde b étaient d'autant plus faibles que l'étendue en surface des zones d'exclusion capillaire était importante, l'exclusion capillaire étant un marqueur d'ischémie rétinienne.

En 1998, Larsson et Andreasson mettent en évidence l'intérêt du retard du temps de culmination de l'onde b en ERG-Flicker comme facteur prédictif d'apparition d'une rubéose irienne dans les OVCR [4].

Plus récemment, l'ERG flicker 30Hz photopique et/ou scotopique (il fait partie du protocole standard de l'ERG ISCEV et explore spécifiquement l'activité du système des cônes) a été établi comme facteur prédictif majeur pour la survenue d'une rubéose irienne et/ou d'une néovascularisation rétinienne. C'est en effet l'allongement du temps de culmination de l'onde b (supérieure à 0,5 déviation standard par rapport aux normes du centre qui effectue les examens) qui aurait une excellente valeur prédictive [5, 6]. Un ERG initial semblerait suffisant pour définir ce risque.

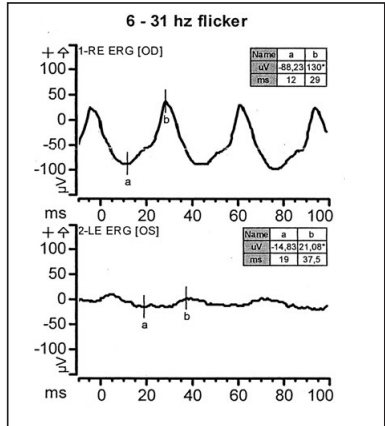
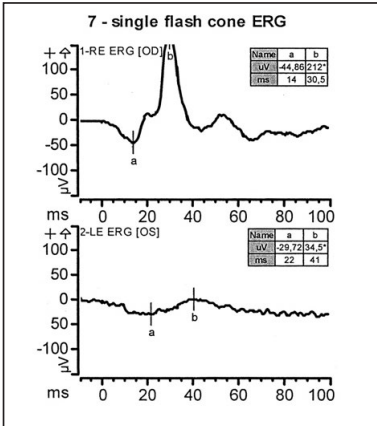
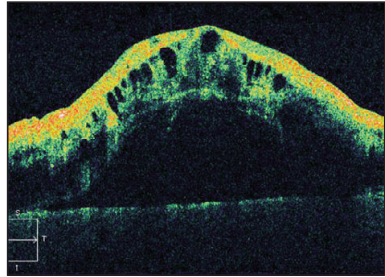
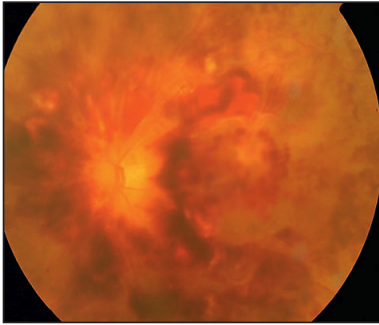
En 2010, Kuo et collaborateurs ont montré que la comparaison de l'amplitude de l'ERG flicker de crête à crête entre l'œil malade et l'œil adelphe (à condition qu'il soit « sain ») est un excellent paramètre pour différencier les OVCR ischémiques des formes non ischémiques [7]. Un différentiel de plus de 60% entre les deux yeux et/ou une différence d'amplitude de +/- 23 microV sont significatifs avec une sensibilité et une spécificité de près de 100%. Cette méthode a pour avantage de gommer les différences de normes entre les différents centres.

Si l'ERG met en évidence les altérations liées aux occlusions veineuses rétinienne, il peut aussi objectiver l'amélioration obtenue après traitement. Dans une étude de 1994 qui n'appliquait pas encore les normes de l'ISCEV, l'amplitude de l'onde a et de l'onde b, qui était réduite en pré-opérateur dans l'œil atteint d'OVCR, a augmenté dans les deux yeux après traitement par hémodilution, suggérant une amélioration globale de la fonction visuelle [8].

III-1-6. 2. ERG ET OCCLUSION DE BRANCHE VEINEUSE

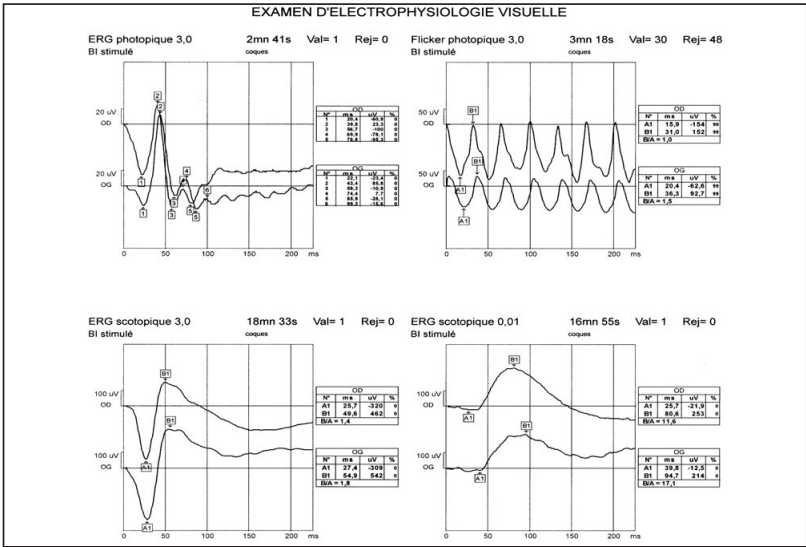
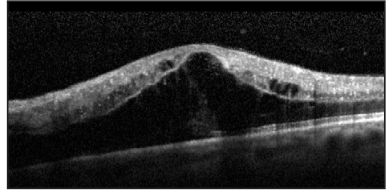
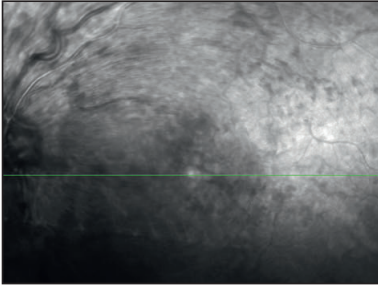
L'électrorétinogramme global n'est généralement pas modifié dans les occlusions de branche veineuse. Néanmoins, l'analyse des potentiels oscillatoires (ils font systématiquement partie de la séquence d'enregistrement de l'ERG ISCEV), montre une diminution significative de leur amplitude ; les potentiels oscillatoires reflètent essentiellement l'activité de la rétine interne et seraient un meilleur marqueur d'atteinte fonctionnelle que l'ERG photopique ou scotopique, ainsi que l'ERG flicker [9, 10].

Plus récemment, il a été montré que la réponse photopique négative (photopic negative response ou



1A	1B
1C	1D

Figure 1 : OVCR de l'œil gauche évoluant depuis 3 mois chez un homme de 77 ans sans facteurs de risque vasculaire (AV: 1/50 <P14), un début de néovascularisation était observé sur l'iris. L'aspect du fond d'œil et l'OCT reflètent la sévérité du tableau clinique (**a** et **b**). L'ERG cône (**c**) et le flicker ERG (**d**) montrent une importante diminution des amplitudes au niveau de l'œil gauche (tracé inférieur) en comparaison à l'œil adelphe (tracé supérieur). Ces altérations marquées témoignent d'une forme ischémique sévère.



2A	2B
2C	

Figure 2 : OVCR de l'œil gauche récente (moins d'une semaine) chez un homme de 64 ans ayant une hyperlipidémie, de début sévère avec acuité visuelle limitée à 1/50. La rétiniographie infrarouge (a) montre une turgescence veineuse marquée, avec des hémorragies modérément abondantes. L'œdème maculaire est important avec une épaisseur centrale de 717 μ (b). L'ERG (c) montre un tracé normal de l'œil gauche (tracé inférieur) en comparaison à l'œil adelphe (tracé supérieur), en ERG cône (en haut à gauche) dans la réponse commune, et en ERG scotopique (en bas). L'ERG flicker (en haut à droite) présente des amplitudes normales aux 2 yeux ; néanmoins il existe une diminution d'amplitude de l'œil gauche comparée à l'œil adelphe. Le tableau clinique s'est amélioré rapidement avec récupération complète de l'acuité visuelle à 3 mois (10/10) et normalisation de l'ERG flicker.

PhNR) est significativement diminuée dans les occlusions de branche, comme pour les occlusions centrales, et serait un meilleur marqueur d'atteinte de la rétine interne que les potentiels oscillatoires [11]. La PhNR correspond à une onde négative qui apparaît après l'onde b et l'onde d en ERG photopique Ganzfeld avec des stimulations de longue durée, et reflète en priorité l'activité de la rétine interne [12]. Ce dernier type de recueil n'est pas encore de pratique courante et reste réservé à quelques centres.

En conclusion, les données récentes concernant l'apport de l'ERG flicker comme facteur prédictif d'ischémie rétinienne et de néovascularisation oculaire dans les OVCR en font un outil utile et facile à mettre en œuvre (examen rapide, standardisé, non invasif), dans le suivi des ces affections.

RÉFÉRENCES

1. Hayreh SS, Klugman MR, Podhajsky P, Kolder HE. Electrorretinography in central retinal vein occlusion. Correlation of electroretinographic changes with pupillary abnormalities. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1989;227:549-61.
2. Larsson J, Bauer B, Cavallin-Sjoberg U, Andreasson S. Fluorescein angiography versus ERG for predicting the prognosis in central retinal vein occlusion. *Acta Ophthalmol Scand* 1998;76:456-60.
3. Matsui Y, Katsumi O, Mehta MC, Hirose T. Correlation of electroretinographic and fluorescein angiographic findings in unilateral central retinal vein obstruction. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1994;232:449-57.
4. Larsson J, Andreasson S, Bauer B. Cone b-wave implicit time as an early predictor of rubeosis in central retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol* 1998;125:247-9.
5. Larsson J, Andreasson S. Photopic 30 Hz flicker ERG as a predictor for rubeosis in central retinal vein occlusion. *Br J Ophthalmol* 2001;85:683-5.
6. Kjeka O, Bredrup C, Krohn J. Photopic 30 Hz flicker electroretinography predicts ocular neovascularization in central retinal vein occlusion. *Acta Ophthalmol Scand* 2007;85:640-3.
7. Kuo HK, Kuo MT, Chen YJ, Wu PC, Chen CH, Chen YH. The flicker electroretinogram interocular amplitude ratio is a strong prognostic indicator of neovascularization in patients with central retinal vein occlusion. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2010;248:185-9.
8. Oubraham H, Glacet-Bernard A, Guez JE, Cohen SY, Le Gargasson Y, Grall G et al. Electroretinogram and central retinal vein occlusion; effect of isovolemic hemodilution. *invest Ophthalmol Vis Sci (ARVO)* 1994;S756 abstract#3499.
9. Hara A, Miura M. Decreased inner retinal activity in branch retinal vein occlusion. *Doc Ophthalmol* 1994;88:39-47.
10. Hara A, Nagatomo M. Branch retinal vein occlusion decreases the potential of the inner retinal layer. *Nippon Ika Daigaku Zasshi* 1995;62:50-4.
11. Chen H, Wu D, Huang S, Yan H. The photopic negative response of the flash electroretinogram in retinal vein occlusion. *Doc Ophthalmol* 2006;113:53-9.
12. Rangaswamy NV, Shirato S, Kaneko M, Digby BI, Robson JG, Frishman LJ. Effects of Spectral Characteristics of Ganzfeld Stimuli on the Photopic Negative Response (PhNR) of the ERG. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007;48:4818-28.

ECHOGRAPHIE

François PERRENOUD

Le principe de l'échographie a été appliqué à l'exploration du globe oculaire dès la fin des années cinquante. D'abord en mode « A », mode amplitude, puis en mode « B », mode brillance, dès les années soixante-dix, l'échographie a bénéficié d'avancées technologiques qui offrent actuellement une excellente définition des images. En effet, la grande étendue de la gamme de gris du mode « B » rend l'utilisation du mode « A » réservée à des examens très spécifiques.

Les fréquences des sondes utilisées pour l'étude du globe oculaire varient entre 10 et 50 MHz. Les fréquences de 10 et de 20 MHz permettent l'exploration du segment postérieur. Les fréquences plus élevées sont réservées à l'analyse du segment antérieur.

Dans les occlusions veineuses, l'échographie est utile dans plusieurs situations. Elle permet l'exploration de la papille, elle analyse la paroi postérieure et la situation du vitré, détaché ou non du pôle postérieur, enfin elle seule permet l'exploration du segment postérieur en cas de fond d'œil inaccessible.

III-1-7.1. DIAGNOSTIC D'UNE CAUSE DE L'OCCLUSION VEINEUSE

L'exploration de la papille peut apporter des renseignements dans la pathogénie de l'occlusion veineuse. La mise en évidence de **druses calcifiées de la papille**, reconnues comme pouvant perturber la circulation au sein des vaisseaux de la tête du nerf optique, est immédiate lors de l'examen échographique (Fig. 1). Le plus souvent multiples, les druses calcifiées apparaissent sous la forme de petites formations arrondies extrêmement échoogènes et totalement blanches sur l'échogramme de la papille. Accessibles à l'examen du fond d'œil et auto-fluorescentes sur les clichés quand elles sont superficielles, seule l'échographie peut mettre en évidence les druses profondes (Fig. 2).

Une tension oculaire élevée est connue pour favoriser la survenue d'une occlusion veineuse. Une **excavation papillaire** est bien visible à l'échographie (Fig. 3). Elle est parfois difficile à voir en cas d'œdème papillaire susceptible de la combler mais pourra être mise en évidence dans l'œil controlatéral.

III-1-7.2. ASPECT ECHOGRAPHIQUE DE L'OCCLUSION DE LA VEINE CENTRALE

L'occlusion veineuse entraîne une dilatation veineuse : il est exceptionnel que celle-ci soit vue en échographie de 20 MHz. En cas d'occlusion de la veine centrale, l'œdème papillaire et l'œdème de la paroi sont visibles en mode 10 comme en mode 20 MHz.

L'œdème de la papille

Il se traduit par un épaississement papillaire : la papille apparaît saillante avec un comblement de sa dépression centrale qui est plus ou moins prononcé (Fig. 4).

L'œdème de la paroi

Il se traduit par un épaississement pariétal diffus, souvent supérieur à 1,6mm. Au sein de cet épaississement pariétal qui prédomine au pôle postérieur, il est fréquent d'observer un œdème maculaire cystoïde (OMC).

L'œdème maculaire cystoïde

Il se traduit par une surélévation pariétale de la région maculaire, en forme de dôme aplati, qui culmine dans la région fovéolaire. Une hypoéchogénicité relative localisée au sein de la région fovéolaire soulevée, témoigne de la présence des *logettes kystiques*. Cet aspect est plus ou moins prononcé en fonction de l'importance de l'œdème. Il est nettement mieux mis en évidence avec la sonde de 20 MHz (Fig. 5).

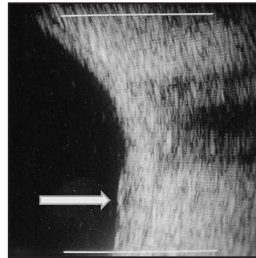
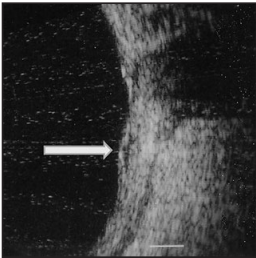
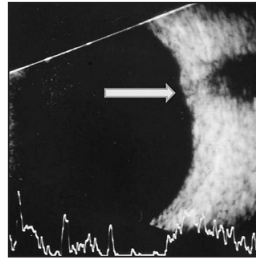
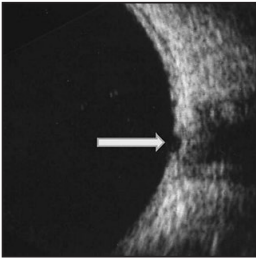
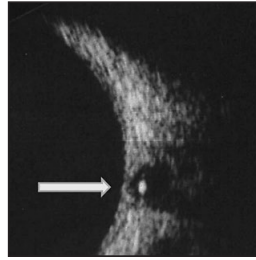
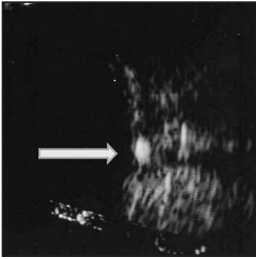
Etat du vitré

Il est important, lors de l'examen échographique, de préciser l'état du vitré en explorant tous les secteurs de la périphérie du fond d'œil ainsi que le pôle postérieur.

L'absence de décollement postérieur du vitré ou la persistance d'une attache vitréo-maculaire est connue pour pérenniser l'existence d'un OMC (Fig. 6). Dans le cas clinique illustré, la régression spontanée de l'OMC est survenue peu après le détachement vitréen postérieur, bien visible sur l'échographie en mode 10 MHz (Fig. 7).

III-1-7.3. ASPECT ECHOGRAPHIQUE DE L'OCCLUSION DE BRANCHE VEINEUSE

En cas d'occlusion de branche veineuse, l'œdème diffus de la paroi est localisé au territoire qui dépend du drainage veineux. Si ce territoire touche



1	2
3	4
5A	5B

Figure 1 : Druses Calcifiées de la papille

Figure 2 : Druses Calcifiées profonde de la papille

Figure 3 : Excavation papillaire glaucomateuse

Figure 4 : Cédème papillaire et cédème pariétal

Figure 5 : Cédème maculaire cystoïde en mode 10 MHz (a) et 20 MHz (b)

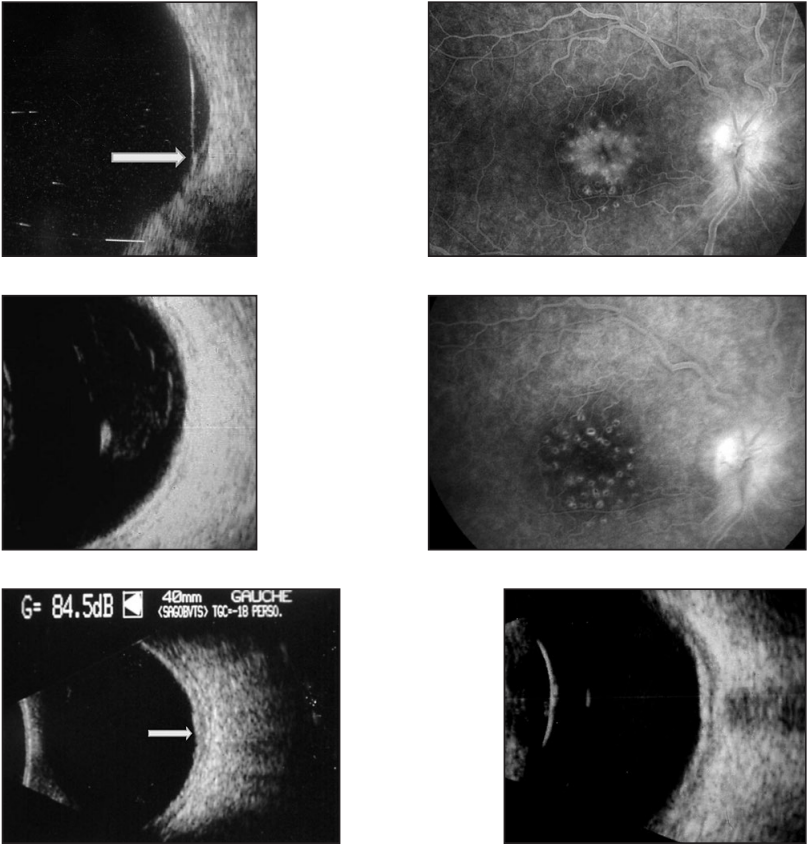


Figure 6 : Cédème maculaire cystoïde avec traction vitréo-maculaire

Figure 7a : Cédème maculaire cystoïde persistant suite à une photocoagulation en grille maculaire, chez un homme de 50 ans avec vitré encore adhérent à la région maculaire (pas de détachement postérieur du vitré). **7b :** quelques mois plus tard, l'échographie met en évidence le décollement postérieur du vitré. **7c :** disparition de l'œdème maculaire cystoïde sur l'angiographie de contrôle.

Figure 8 : Cédème pariétal supérieur en rapport avec une occlusion de branche veineuse temporale supérieure, la flèche montre la limite inférieure de l'œdème sur une coupe sagittale.

Figure 9 : Epaissement pariétal diffus et important dans une OVCR ischémique.

6	7A
7B	7C
8	9

la région maculaire, il est fréquent de constater un œdème maculaire cystoïde partiel.

Par exemple, en cas d'occlusion d'une branche veineuse temporale supérieure, l'épaississement pariétal localisé sera mis en évidence sur une coupe sagittale (Fig. 8). Le repaire de la sonde (correspondant à la portion supérieure de l'échogramme) étant placé vers le méridien de midi, la coupe déroulera la paroi postérieure de haut en bas : c'est la moitié supérieure de cette paroi qui sera épaissie sur l'image échographique.

III-1-7.4. ASPECT ECHOGRAPHIQUE DES COMPLICATIONS DES OVR

Devant une *hémorragie vitrénne* survenant au décours de l'évolution d'une occlusion veineuse connue, l'examen échographique est indispensable et d'autant plus nécessaire que l'examen du fond d'œil est inaccessible. L'échographie précise l'état du *vitré*, décollé ou non. Elle reconnaît le siège, et le nombre de *bouquets néovasculaires* : soit sous la forme d'une bride plus saillante et plus épaisse. Il est fréquent de constater une convergence des échos vitréens plus denses, qui correspondent à l'hémorragie, vers le siège du saignement.

L'hémorragie vitrénne elle-même, est caractérisée par une condensation d'échos vitréens plus ou

moins hétérogènes dans leur échogénicité et occupant toute la cavité vitrénne lorsque l'hémorragie est abondante. En cas de détachement de la hyaloïde, une collection hématique inter hyaloïdo-pariétale est visible sous forme d'une fine ponctuation assez dense. La fibrine, assez rapidement organisée en travées assez denses, tend à sédimenter dans la portion inférieure de la cavité vitrénne.

Dans les formes ischémiques assez anciennes, il est fréquent d'observer un décollement séreux rétinien maculaire, d'aspect assez saillant et bulleux. Dans les autres cas un épaississement pariétal diffus est quasi constant (Fig. 9).

La survenue d'une *membrane épimaculaire* est une complication classique des OVR, probablement secondaire à un œdème maculaire prolongé. L'échographie mode-B permet d'en faire le diagnostic, d'évaluer son étendue et d'étudier les rapports de la membrane avec le cortex vitrén postérieur, donnant des données complémentaires par rapport à l'OCT qui analyse plus finement le retentissement maculaire et le type d'adhérence avec la rétine [1].

REFERENCES

1. Perrenoud F, Glacet-Bernard A, Zolf R, Benhamou N, Coscas G, Soubrane G. Echographie en mode B et tomographie en cohérence optique des membranes épitrénienne maculaires en pré et postopératoire. *J Fr Ophthalmol* 2000;23:137-40.

AUTRES EXAMENS COMPLEMENTAIRES

Violaine CAILLAUX

III-1-8. AUTRES EXAMENS COMPLEMENTAIRES

III-1-8.1. L'OPHTALMODYNAMOMETRIE

L'ophtalmodynamométrie est une technique permettant une *évaluation indirecte de la pression dans la veine centrale de la rétine*. Elle consiste à augmenter la pression intraoculaire en exerçant une pression sur le globe et à observer le changement de pulsation des vaisseaux centraux rétinien au niveau de la tête du nerf optique en ophtalmoscopie directe ou indirecte. Populaire dans les années 1960 et 1970, la technique est tombée en désuétude lors de l'apparition de l'écho-doppler, permettant des mesures de vitesse sanguine.

L'apparition d'un nouveau dispositif ophtalmodynamométrique couplé à une lentille contact de Goldmann a permis de palier à certains inconvénients de la première technique, en autorisant l'application d'une pression standardisée sur le globe et l'observation biomicroscopique du nerf optique pendant l'examen.

Des études récentes ont montré que la pression de la veine centrale de la rétine mesurée en ophtalmodynamométrie dans des yeux atteints d'OVCR était significativement augmentée par rapport à celle d'yeux sains [1, 2]. L'ophtalmodynamométrie permet également de *distinguer les formes ischémiques des formes non-ischémiques* d'OVCR : la pression diastolique de la veine centrale de la rétine est significativement plus élevée dans les OVCR ischémiques que dans les OVCR non-ischémiques, dans lesquelles la pression est également plus élevée que dans les yeux normaux [2].

Une technique plus simple, ne nécessitant pas de dispositif ophtalmodynamométrique, consiste à appliquer une pression douce sur la cornée à l'aide d'un verre contact de Goldmann et à observer l'apparition des pulsations dans la veine et l'artère centrales de la rétine. Cette technique apporte des informations qualitatives sur le *type d'OVCR* : d'après Jonas, la pression dans la veine centrale de la rétine est plus élevée que dans l'artère centrale de la rétine dans 100% des OVCR ischémiques, contre 38% des OVCR non-ischémiques.

Des études futures pourraient rechercher si une élé-

vation de la pression de la veine centrale de la rétine dans un œil asymptomatique constitue un facteur de risque de développer une OVR. Ainsi l'ophtalmodynamométrie pourrait avoir un intérêt prédictif sur la survenue d'une occlusion sur l'œil adelphe d'une OVR.

III-1-8.2. CHAMPS VISUEL

Selon Hayreh, l'exploration du champ visuel central et périphérique en périmétrie de Goldmann est très utile pour *différencier les formes ischémiques d'OVCR* des formes bien perfusées [3]. Un scotome central ou centro-caecal dense et volumineux est presque systématiquement retrouvé en cas de forme ischémique, et le champ visuel périphérique est fréquemment altéré. Tandis que dans les formes non ischémiques, le champ visuel périphérique est normal, et le champ central peut être normal ou retrouver un scotome central relatif ou absolu (selon la sévérité de l'œdème maculaire).

Étant donné la fréquence du glaucome à angle ouvert chez les patients atteints d'OVCR, des déficits périmétriques secondaires à un glaucome ne doivent pas être attribués à tort à l'OVCR. D'autre part, pour l'interprétation du champ visuel, il est nécessaire d'écarter la présence d'une pathologie associée qui pourrait être responsable des troubles périmétriques (cataracte, dégénérescence maculaire liée à l'âge...).

III-1-8.3. DEFICIT PUPILLAIRE AFFERENT RELATIF

La recherche d'un déficit pupillaire afferent relatif (DPAR) peut être réalisée chez les patients présentant une OVCR unilatérale et un œil controlatéral sain (en l'absence de toute anomalie pupillaire : synéchies irido-cristalliniennes, utilisation de myotiques, etc.). D'après Hayreh, il s'agit d'un test utile et fiable pour différencier forme ischémique et non ischémique d'OVCR : sur sa série de 109 patients, le DPAR était significativement plus fréquent et plus marqué dans les cas d'OVCR ischémiques par rapport aux formes non ischémiques [4]. La durée d'évolution de l'OVCR ne semblait pas avoir d'influence sur le DPAR. Ce test simple et rapide permettrait également de *détecter précocement* la

conversion d'une OVCR non ischémique en forme ischémique.

En pratique, le DPAR est recherché avant dilatation pupillaire en examinant les pupilles après éclairage successif d'un œil puis de l'autre. Si un DPAR est présent, la pupille de l'œil pathologique se contracte faiblement lorsqu'elle est éclairée directement, et se contracte de façon plus intense lors de l'éclairage de l'œil sain. Lorsque l'on repasse la lumière devant l'œil pathologique, sa pupille semble alors se dilater. Le degré d'asymétrie de réponse pupillaire peut être mesuré par l'interposition de filtres de densité neutre (densité notée en unités log) devant l'œil sain, réduisant l'intensité de la stimulation lumineuse. L'interposition de filtres de densité croissante devant l'œil sain réduit l'asymétrie de la motricité pupillaire, jusqu'à obtenir une symétrie. La densité du filtre nécessaire pour obtenir cet équilibre permet de quantifier le DPAR.

RÉFÉRENCES

1. **Jonas JB.** Ophthalmodynamometric assessment of the central retinal vein collapse pressure in eyes with retinal vein stasis or occlusion. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2003;241:367-70.
2. **Jonas JB, Harder B.** Ophthalmodynamometric differences between ischemic vs nonischemic retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol* 2007;143:112-6.
3. **Hayreh SS.** Classification of central retinal vein occlusion. *Ophthalmology* 1983;90:458-74.
4. **Hayreh SS, Klugman MR, Beri M, Kimura AE, Podhajsky P.** Differentiation of ischemic from non-ischemic central retinal vein occlusion during the early acute phase. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1990;228:201-17.

FORMES TOPOGRAPHIQUES

Agnès GLACET-BERNARD

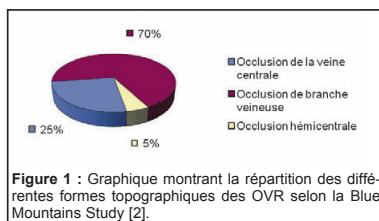
III-2-1. FORMES TOPOGRAPHIQUES

Si toutes les occlusions veineuses rétinienne présentent des points communs évidents, en partageant la même symptomatologie et les mêmes facteurs de risque, il existe des différences importantes entre occlusion du tronc et occlusion de branche veineuse rétinienne, tant sur leur terrain de prédilection, les facteurs favorisants, les particularités évolutives et le pronostic. S'il s'agit bien de la même maladie d'occlusion veineuse, ces types cliniques méritent d'être différenciés (**Tableau 1**).

Selon les récentes études épidémiologiques, les occlusions de branches veineuses rétinienne sont très nettement les plus nombreuses (**Fig. 1**), d'autant plus qu'elles peuvent être sous-évaluées rétrospectivement, en particulier dans des études basées uniquement sur des rétinothographies.

III-2-1.1. OCCLUSION DE LA VEINE CENTRALE DE LA RETINE

L'occlusion de la veine centrale de la rétine (OVCR) correspond à l'atteinte de l'ensemble des veines rétinienne suite à l'obstruction du tronc ve-



neux central au niveau ou juste en arrière de la lame criblée. Plus le site de l'occlusion est postérieur, plus le développement de circulation collatérale au niveau de la tête du nerf optique est possible, rendant moins sévères les conséquences de l'occlusion [3].

L'OVCR correspond généralement à la forme de description typique, caractérisée par la présence de dilatations et de tortuosités de l'ensemble des veines rétinienne, avec des hémorragies rétinienne présentes dans les 4 quadrants (**Fig. 2**).

	OVCR	OBV
Site de l'occlusion	Lame criblée	Croisement artérioveineux
Principaux facteurs de risque	Glaucome (33%) HTA (52%) Migraine (21%)	HTA (65%) Glaucome (22%) Migraine (47%)
Terrain de prédilection	Homme de 61 ans	Femme de 70 ans (mais pas de différence significative de sexe si rapporté à l'âge)
Risque de GNV	Fréquent dans les formes ischémiques (17% de l'ensemble des OVR)	Inexistant
Risque d'hémorragie intravitréenne	Rare	2 ^{ème} cause, après la rétinopathie diabétique
Circulation de suppléance	Boucles prépapillaires	Dilatation et shunt sur le raphé horizontal
Pronostic visuel	27% d'AV finale > 5/10	53% d'AV finale > 5/10

Tableau 1 : Principales différences entre les OVCR et les OBV (Valeurs moyennes tirées de Tilleul et col. [1])

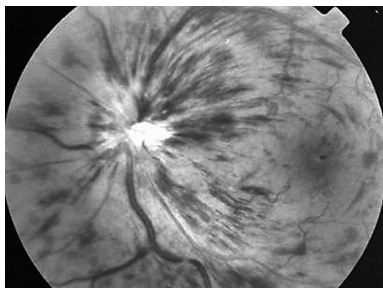


Figure 2 : Cliché anérythro d'une OVCR typique avec dilatations et tortuosités de l'ensemble des veines rétiniennes, associées à des hémorragies rétiniennes dans les 4 quadrants (1/10). Malgré l'œdème papillaire-rétinien, on devine une excavation papillaire faisant suspecter un glaucome sous-jacent.

Comme la circulation rétinienne est « terminale », les perturbations circulatoires peuvent avoir un retentissement majeur sur l'ensemble de la rétine. C'est la forme qui expose aux complications les plus sévères. Heureusement, elle ne correspond qu'à un quart environ des occlusions veineuses [4]. Les différentes formes cliniques des OVCR, selon le type de capillaropathie, l'ancienneté, le terrain, etc. sont décrites plus loin dans ce chapitre.

III-2-1.2. OCCLUSION HEMI-CENTRALE

L'occlusion veineuse hémicentrale (OVHC) partage de nombreux points communs avec l'OVCR car comme elle, le site de l'occlusion est également au niveau de la lame criblée [5]. L'occlusion hémicentrale peut être observée lorsqu'il existe une dualité du tronc de la veine centrale. Cette anomalie congénitale est observée dans environ 20% des cas, d'où la fréquence des formes hémicentrales qui ne constituent que 5% de l'ensemble des OVR et 20% environ de l'ensemble OVCR-OVHC hémicentrale (Fig. 1).

Seule une hémirétine, supérieure ou inférieure, est alors touchée par les signes de l'occlusion, dont le site semble bien être localisé au niveau de la papille en arrière de la lame criblée (Fig. 3). Il ne semble pas y avoir de prédominance entre l'atteinte de l'hémirétine supérieure ou inférieure [6]. Il n'est pas rare d'observer le passage d'une OVCR vers une occlusion hémicentrale lorsque la circulation sanguine s'améliore dans l'un des 2 troncs (Fig. 4), ou à l'inverse qu'une occlusion hémicentrale se trans-

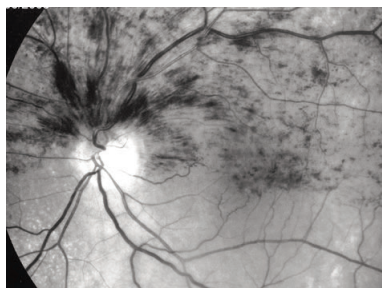


Figure 3 : Cliché anérythro d'une occlusion veineuse rétinienne hémicentrale (5/10). La moitié supérieure de la rétine est concernée par l'occlusion veineuse dont l'origine est située au niveau de la papille, au niveau ou en arrière de la lame criblée.

forme en véritable OVCR.

La surface du territoire occlus dans les occlusions hémicentrales correspond plus ou moins à la moitié de la surface totale de la rétine ce qui peut être suffisant pour déclencher certaines complications comme la néovascularisation du segment antérieur. L'évolution des occlusions hémicentrales comporte donc les mêmes risques évolutifs que des OVCR (circulation collatérale optico-ciliaire apparaissant sur la papille, risque de rubéose irienne et de glaucome néovasculaire) [7].

III-2-1.3. OCCLUSION DE BRANCHE VEINEUSE

Site de l'occlusion

C'est presque toujours au niveau d'un *croisement artérioveineux* que se produit l'occlusion de branche veineuse (Fig. 5). Il s'agit donc directement d'une complication de l'artériosclérose : les altérations pathologiques de la paroi artérielle provoquent des déformations anatomiques de la veine correspondante au niveau du croisement, où les gaines adventitielles des 2 vaisseaux sont entremêlées.

Ce « signe du croisement » pathologique, témoin du stade II de la classification de la rétinopathie hypertensive de Keith et Wagener, fait le lit de l'OBV [8]. Cette situation anatomique explique que l'âge et l'hypertension artérielle sont les principaux facteurs prédisposant aux OBV, avec un coefficient de corrélation plus fort qu'avec l'occlusion du tronc de la veine centrale qui, elle, est plutôt sensible aux variations de la pression oculaire. Le nombre de croisement artérioveineux au niveau des arcades

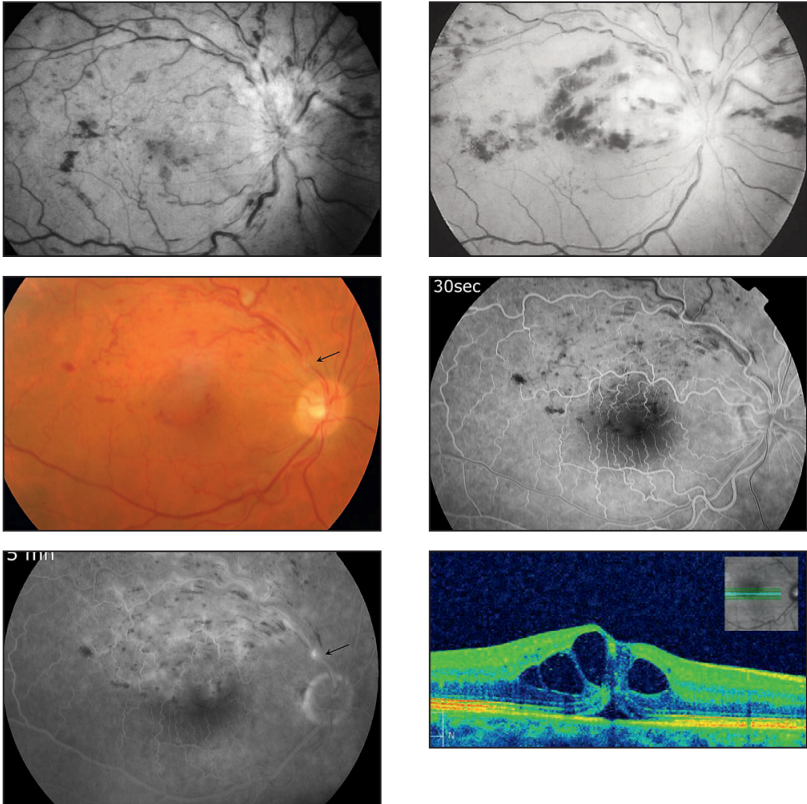


Figure 4 a et b : Passage spontané d'une OVCR (4a) en forme héli-centrale (4b) chez un homme diabétique ayant une dualité du tronc de la veine centrale de la rétine ; la circulation veineuse s'est rétablie dans le tronc inférieur, alors qu'elle s'est nettement aggravée dans le tronc supérieur, comme en témoignent les hémorragies de type profond, en flaque, les nodules cotonneux et la pâleur de la rétine supérieure.

Figure 5 : Occlusion de branche veineuse récente, temporaire supérieure (4/10 P8), chez un homme de 67 ans ayant déjà eu une OBV sur l'œil adelphe. **5a** : le cliché couleur montre que le site de l'occlusion est au niveau d'un croisement artérioveineux situé à un demi-diamètre papillaire de la papille (flèche). La veine temporale supérieure est très dilatée et tortueuse, avec présence d'un nodule cotonneux épousant les boucles veineuses. Les hémorragies rétiniennees sont peu nombreuses de type superficiel, en flammèches. En angiographie (**5b**), on note un retard circulatoire dans le segment veineux occlus sur ce cliché à 30 secondes. Au temps tardif (5 minutes), les diffusions à partir des capillaires et des veinules dilatées s'accumulent dans les logettes cystoïdes dans la région maculaire (**5c**). On distingue une hyper fluorescence localisée au niveau du croisement pathologique qui traduit une souffrance pariétale (flèche). L'OCT (coupe horizontale, **5d**) montre l'épaississement de la macula avec présence de plusieurs logettes intra-rétiniennes.

4a	4b
5a	5b
5c	5d

vasculaires du pôle postérieur avec un surcroisement de la veine par l'artère est également un facteur favorisant l'OBV [9-13]. L'OBV peut également apparaître lorsqu'artère et veine cheminent côte à côte sur une certaine distance, car leurs adventices sont également intriquées dans cette situation, avec les mêmes conséquences sur la circulation veineuse (Fig. 6). La présence d'une bifurcation veineuse située à moins d'un demi-diamètre papillaire d'un croisement artérioveineux sur une branche principale a également été identifiée récemment comme facteur prédisposant [14].

Particularités évolutives

Les signes cliniques et angiographiques sont les mêmes que ceux des OVCR, mais limités au territoire de drainage de la veinule occluse.

Du fait de l'atteinte partielle du *réseau capillaire périfovéolaire*, les conséquences sur la vision centrale sont limitées et moindres que dans les OVCR. En effet, seulement 19% des OBV ont une vision finale inférieure ou égale à 1/10 alors que c'est le cas de 50% des OVCR. Plus de la moitié des OBV récupèrent une vision supérieure ou égale à 5/10 pour seulement 28% des OVCR [15] (Fig. 7).

Grâce au caractère anastomotique de la maille capillaire périfovéolaire, les conséquences d'une OBV ischémique sont atténuées (Fig. 8), ce qui fait paradoxalement conclure à Klein que les OBV ischémiques ont un meilleur pronostic visuel que les formes œdémateuses [16].

En raison de la surface rétinienne atteinte plus faible, les risque évolutifs sont très différents : dans les formes ischémiques, la réponse angiogénique reste limitée et n'expose quasiment jamais au risque de néovascularisation du segment antérieur. Par contre, la survenue de néovaisseaux en bordure des zones ischémiques est plus fréquente et peut atteindre 25% des cas environ [17]. Ces néovaisseaux peuvent être à l'origine d'hémorragies intravitréennes récidivantes dans 60% des cas environ [18], ce qui amène parfois à un diagnostic rétrospectif (Fig. 6). L'OBV est, après la rétinopathie diabétique, la 2^{ème} cause d'hémorragie intravitréenne, ce qui suggère un nombre important de cas d'OBV méconnue. La survenue d'une néovascularisation prérétinienne semble plus fréquente chez les patients n'ayant pas de décollement postérieur du vitré [19], les exposant ainsi à un risque accru de déchirure rétinienne pouvant conduire à un véritable décollement de rétine. La survenue de néovaisseaux sur la papille est assez rare (moins de 10% des cas) et la néovascularisation irienne est exceptionnelle.

Les *déchirures rétinienne*s sont moins fréquentes que l'hémorragie intravitréenne, mais leur prévalence atteint cependant 2 à 3% après une OBV. Deux types de déchirures peuvent survenir : une déhiscence ronde sans traction vitréo-rétinienne, semblant survenir avec préférence sur une rétine ischémique, et la déchirure rhéomatogène secondaire à une traction vitréo-rétinienne [20].

L'*artériosclérose* se développe plus rapidement dans le secteur occlus, les artères cuivrées et les veines sont le siège d'un engainement blanc fibreux après plusieurs mois ou années (Fig. 6). Ces vaisseaux ayant l'aspect de « fils blancs » peuvent être totalement déshabités, mais l'angiographie à la fluorescéine met le plus souvent en évidence une perfusion résiduelle dans ces vaisseaux fortement engainés. Des *macro-anévrysmes artériels* peuvent aussi être observés secondairement dans le territoire d'une OBV [21, 22].

Formes anatomiques

Les signes cliniques et surtout les conséquences visuelles dépendent du calibre et de la topographie de la veinule occluse. L'*occlusion d'une veine nasale* est souvent asymptomatique. L'occlusion d'une *branche veineuse de premier ordre* (veine temporale supérieure ou inférieure) a un retentissement plus grand que celle d'une branche de 2^{ème} ou 3^{ème} ordre, sauf s'il s'agit une veinule maculaire. Hayreh le premier a observé que les occlusions portent plus fréquemment sur la veine temporale supérieure (62% des cas) que sur la branche temporale inférieure (30% des cas).

L'occlusion d'une *veinule maculaire* de 2^{ème} ou 3^{ème} ordre s'accompagne généralement d'un œdème maculaire partiel mais responsable d'une baisse d'acuité visuelle parfois majeure (Fig. 9). Son diagnostic est parfois difficile car les hémorragies peuvent masquer la veinule atteinte et le tableau peut prêter à confusion avec la dégénérescence maculaire liée à l'âge, les complications d'un macroanévrisme, les télangiectasies maculaires, la maladie de Coats, 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 au niveau d'un croisement artérioveineux (Fig. 6c). Contrairement aux occlusions hémicentrales, leur pronostic et leur évolution rejoignent ceux des OBV [7].

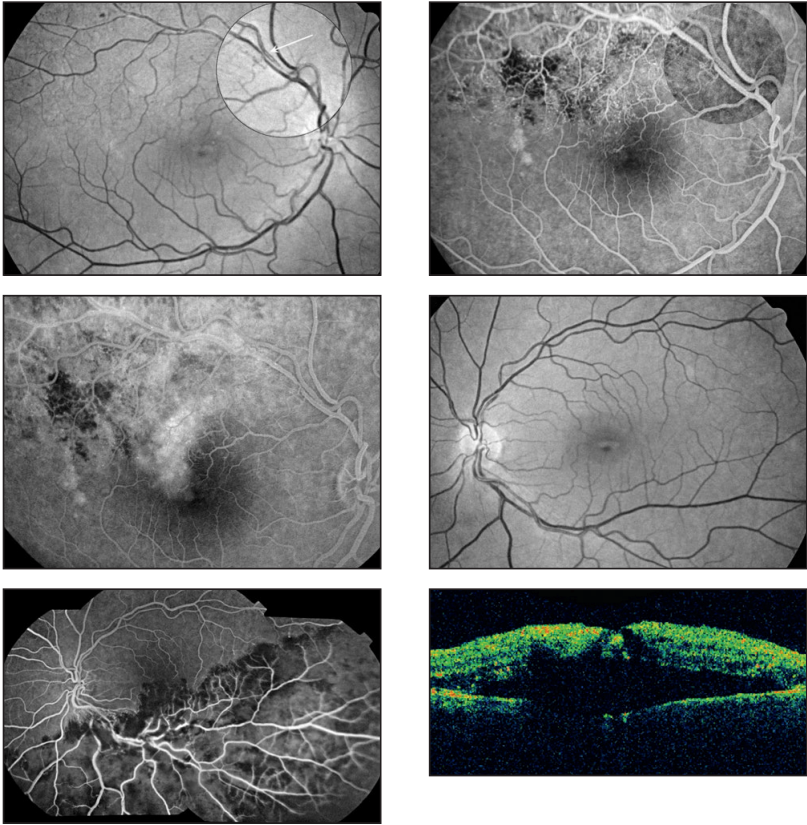


Figure 6 : a : Séquelle d'OBV temporale supérieure de l'œil droit chez un homme de 41 ans présentant une hyperhomocystéinémie. L'acuité visuelle est de 10/10 aux deux yeux. On note de nombreux croisements et enroulement entre la veine et l'artère temporales supérieures, avec un trajet côte à côte sur un diamètre papillaires (l'occlusion se situe à ce niveau au départ d'une branche artériolaire, flèche dans la loupe). **b et c** : temps précoce et tardif de l'angiographie, montrant les dilatations capillaires dans le territoire occlus et des diffusions de colorant au temps tardifs donnant un œdème maculaire cystoïde partiel, peu gênant pour la vision. **d** : cliché anérythre de l'œil adelphe, non atteint, montrant de nombreux croisement artério-veineux sur les arcades vasculaires inférieures et aussi supérieures. **e** : Six ans après l'atteinte du premier œil, OBV de l'œil gauche rapidement ischémique ; à noter que le territoire concerné par cette occlusion de branche est étendu, atteignant presque une hémirétine inférieure (acuité inférieure à 1/20). Sur l'OCT (**f**), il existe un important soulèvement séreux rétinien.

6a	6b
6c	6d
6e	6f

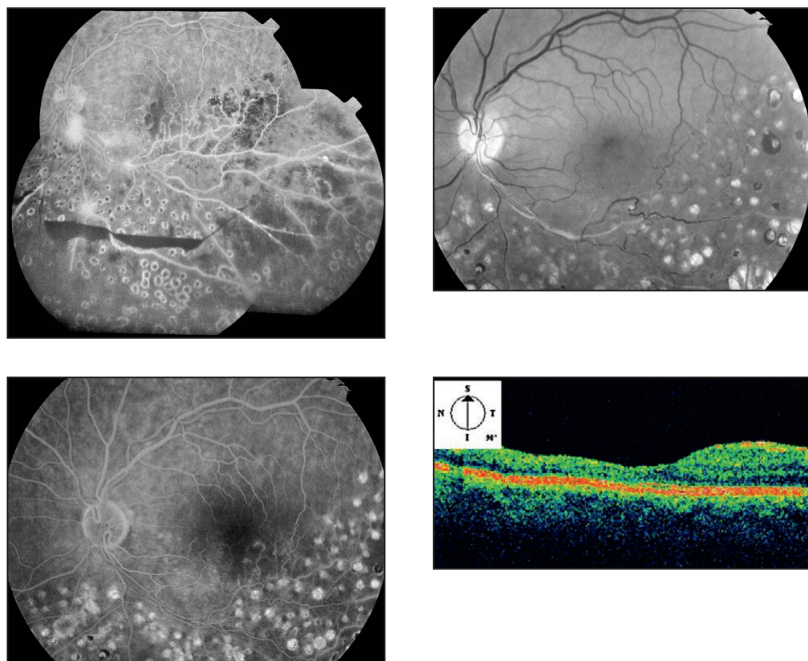


Figure 6 suite : Sept mois plus tard, une hémorragie intravitréenne apparaît en moyenne périphérie inférieure, en nid de pigeon, compliquant une néovascularisation pré-rétinienne, bien visible par les diffusions de colorant au temps tardif de l'angiographie à la fluorescéine

(g). Après vitrectomie et endolaser pour hémorragies intravitréennes récidivantes, l'acuité visuelle de l'œil gauche est remontée à 7/10 ; on note les engainements vasculaires artériels et veineux et le remodelage veineux causé par la mise en place de shunt veino-veineux

(h). En angiographie (i), il existe une rupture de la maille anastomotique périfovéolaire traduisant une maculopathie ischémique partielle, relativement peu gênante pour la vision.

(j) Il existe une atrophie rétinienne en inféro-maculaire visible sur la coupe verticale de l'OCT.

6g	6h
6i	6j

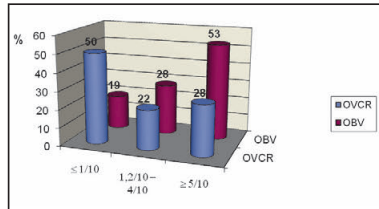


Figure 7 : Comparaison de l'acuité visuelle finale des OVCR et des OBV, selon [15].

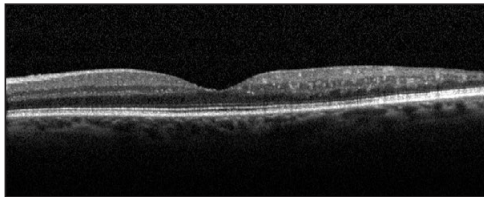
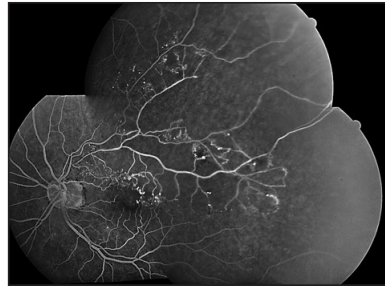


Figure 8 : OBV ischémique évoluant depuis un an chez un homme de 59 ans.

(a) : Le lit capillaire a totalement disparu dans le territoire de la veine temporale supérieure occluse. Dilatation des capillaires à la limite du territoire de l'occlusion, avec quelques dilatations microanévrismales. Sans doute en raison de la circulation anastomotique périfovéale, l'acuité visuelle est relativement conservée à 7/10 Parinaud 2 faibles.

(b) : Aux temps tardifs, les diffusions à partir des dilatations de suppléances sont modérées.

(c) : L'OCT met en évidence, sur une coupe horizontale, un profil fovéal normal avec respect de la limitante externe ; en temporo-maculaire, dans le territoire ischémique, on note une opacification de la rétine interne principalement de la nucléaire interne, et une diminution de l'épaisseur rétinienne.

7	
8a	8b
8c	

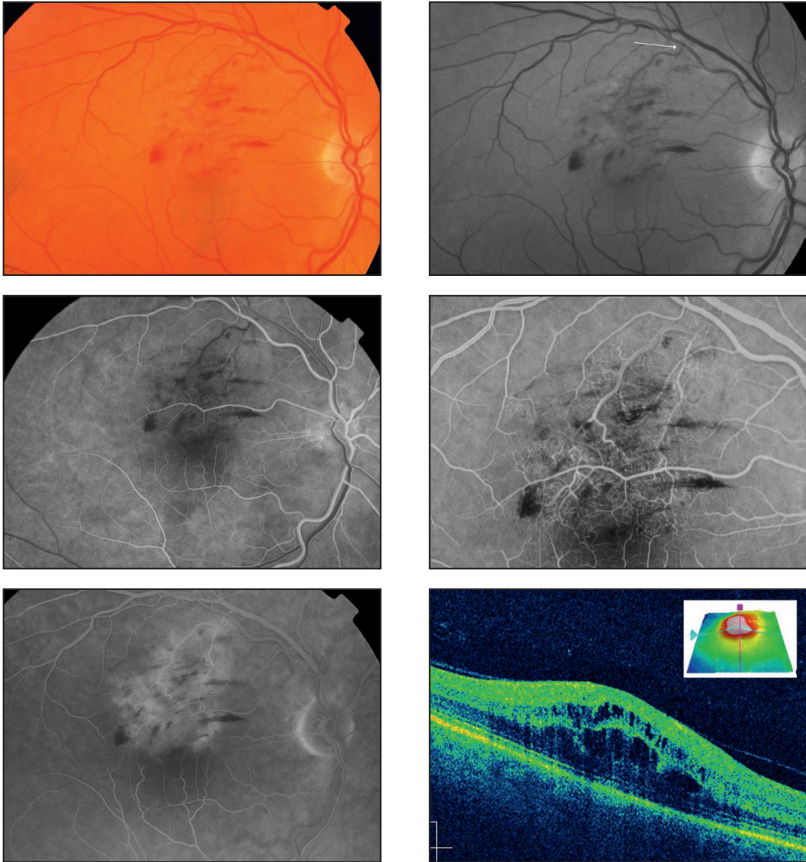


Figure 9 : Occlusion de veinule maculaire chez une femme de 71 ans sans facteurs de risque (3/10). Rétinophotographie couleur (a) et anérythre (b) montrant la présence d'hémorragies rétiniennes superficielles dans le territoire d'une veinule supéro-maculaire. La veinule maculaire qui se draine dans la veine temporale supérieure est « écrasée » par l'artère temporale supérieure qui la surcroise (flèche). Le temps précoce de l'angiographie (c) met bien en évidence le retard de remplissage veineux de ce territoire. Au temps artérioveineux, on distingue les anomalies du lit capillaire avec des dilatations avoisinant des segments capillaires non-perfusés (d). Au temps tardif (e), les diffusions délimitent plus nettement le territoire vasculaire de la veinule occluse. Sur une coupe horizontale de l'OCT (f), il existe un œdème maculaire avec présence de logettes dans toutes les couches de la rétine (épaisseur centrale de 565 microns).

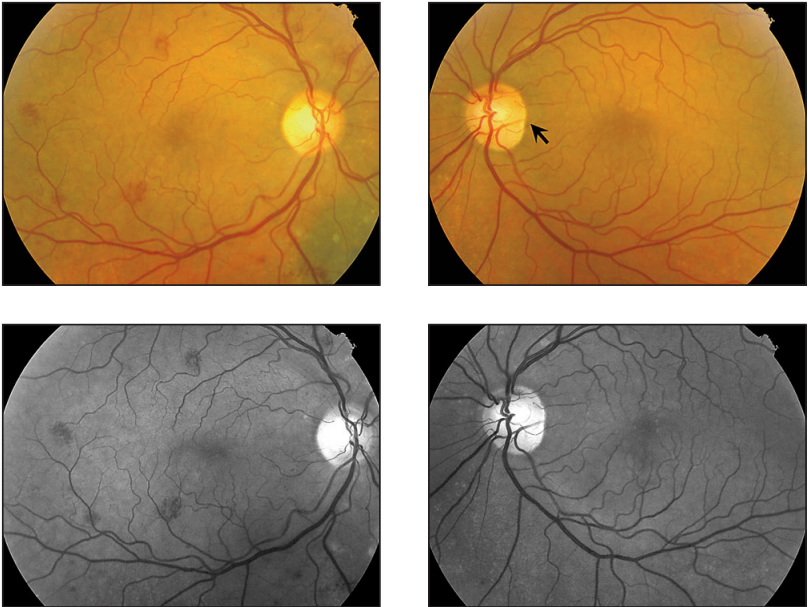
9a	9b
9c	9d
9e	9f

III-2-1.4. OCCLUSIONS BILATERALES

La bilatéralisation est heureusement peu fréquente, observée dans 7 à 15% des cas, avec un délai moyen d'atteinte du 2^{ème} œil de 19 mois [15, 23]. L'hypertension artérielle semble être associée à la bilatéralisation ainsi que le nombre de facteurs prédisposant associés.

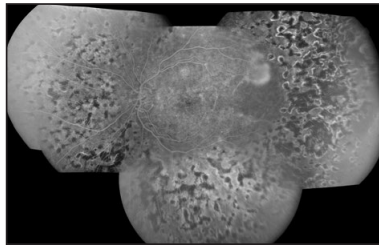
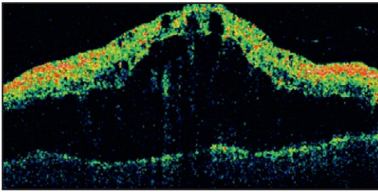
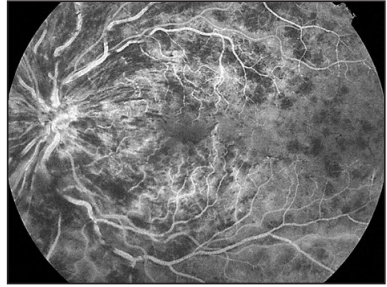
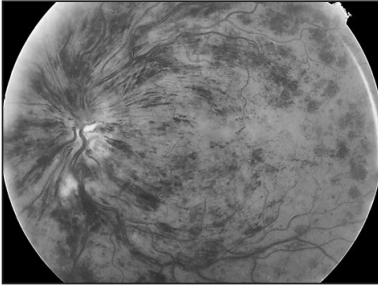
Le risque de bilatéralisation a été évalué à 0,9% par an par la « Central Vein Occlusion Study » [23]. Il est plus important pour Hayreh estimé à 7,7% à 2 ans et 12% à 4 ans [6]

Il est classique d'observer que l'atteinte du 2^{ème} œil soit plus sévère que celle du premier œil (**Fig. 10**).



10a	10b
10c	10d

Figure 10 : OVCR Bilatérale. Chez cette femme de 66 ans sans facteurs de risque, une OVCR bien perfusée est apparue à l'œil droit (5/10 Parinaud 3, **10a**) ; à gauche, on distinguait un aspect de grande papille (flèche), puis se divisant comme à droite, et une large artère cilio-rétinienne partant en crochet du bord de la papille puis se divisant, irriguant presque la moitié inférieure de la rétine (**b**) ; les clichés vert apportent un meilleur contraste et facilitent l'analyse des vaisseaux (**c et d**).



10e	10f
10g	10h
10i	

Figure 10 suite : Deux ans plus tard, une OVCR apparaît sur le 2^{ème} œil, de forme d'emblée sévère (e à g, vision de 1/50 Parinaud 14) ; l'ischémie maculaire est bien visible, s'étendant en triangle en moyenne périphérie temporale, où un bouquet néovasculaire est bien visible un an plus tard, malgré le début du traitement au laser (h et i).

FORMES CLINIQUES SELON LE TYPE DE CAPILLAROPATHIE

Agnès GLACET-BERNARD

III-2-2. FORMES CLINIQUES SELON LE TYPE DE CAPILLAROPATHIE

L'analyse du lit capillaire sur l'angiographie permet de différencier deux formes cliniques qui se distinguent par leurs modalités évolutives : la forme avec «capillaropathie ischémique prédominante» et la forme avec «capillaropathie œdémateuse prédominante».

Les OVR ne se limitent pas à ces deux tableaux caricaturaux car ces 2 composantes, ischémique et œdémateuse, peuvent exister à des degrés variables et s'associer entre elles, donnant un éventail presque infini de formes cliniques différentes, d'où les difficultés de classification (voir aussi le chapitre III-3). En pratique, ces 2 formes ne sont pas exclusives, elles se combinent même dans la majorité des cas et les complications évolutives peuvent s'ajouter, comme par exemple l'existence de territoires ischémiques à traiter par photocoagulation et la présence d'un œdème maculaire.

III-2-2.1. FORME AVEC CAPILLAROPATHIE ŒDÉMATEUSE PREDOMINANTE

Les formes œdémateuses pures sont par définition des formes bien perfusées. Elles sont compatibles avec une vision relativement conservée, et c'est parmi elles que se trouvent les évolutions favorables. Elles correspondent à environ 80% des OVR à leur début et seulement à 40% après un an de suivi, en raison de la conversion de certaines OVR en forme ischémique [15]. Par contre, la présence d'un œdème maculaire est beaucoup plus fréquente au cours des OVR, de l'ordre de 95% des cas, et l'on a vu que l'œdème maculaire des formes ischémiques est plus marqué et volumineux que celui des formes bien perfusées.

Évolution

Il n'est pas simple de schématiser l'évolution des OVR tant celle-ci peut être polymorphe et difficilement prévisible. D'une manière générale, le *tableau d'OVR* apparaît et se complète en quelques jours voire 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 et disparaître en quelques semaines (**Fig. 11**). Le développement de *circulations de suppléance*, parfois visibles devant la papille sous forme de boucles veineuses,

peut également conduire à cette évolution favorable (voir chapitre III-2-5.).

Schématiquement, les formes initialement bien perfusées ont 3 *modalités évolutives* qui ne sont pas exclusives ; la récupération complète ou quasi-complète des symptômes qui survient dans 25% des cas, la persistance d'un œdème maculaire responsable de baisse visuelle séquellaire dans 50% des cas, et l'apparition d'ischémie rétinienne plus ou moins étendue dans 54% des cas avec conversion en forme ischémique sévère dans 26% des cas.

L'*œdème maculaire*, observé au stade initial dans presque tous les cas, ne régresse généralement pas aussi rapidement que les hémorragies rétinienues ; il peut même s'intensifier dans un premier temps et devenir le symptôme prédominant après 3 à 4 mois, donnant la forme caractéristique de « *l'œdème maculaire persistant* » (**Fig. 12**). Le diagnostic de cet œdème maculaire persistant est facilité maintenant par l'OCT. Classiquement, il donne l'aspect caractéristique d'imprégnation des logettes cystoïdes en pétale de fleur sur l'angiographie à la fluorescéine.

Cet œdème concerne environ 50% des OVR bien perfusées et représente leur principale cause d'absence de récupération visuelle. La « Central Vein Occlusion Study » (CVOS) a bien observé l'évolution spontanée de cet œdème maculaire des formes bien perfusées [24]. Il peut régresser spontanément et donner une lente amélioration de la vision dans 9% des yeux à 1 an, 20% à 2 ans et 24% à 3 ans (voir figure 8 du chapitre IV-2).

Toute la *complexité de la prise en charge de l'œdème maculaire* réside dans la contradiction entre l'attente d'une récupération spontanée possible et le risque de dégradation de la fonction maculaire secondaire à la persistance de l'œdème maculaire, sans sous-estimer les complications éventuelles de traitements invasifs.

Complications de l'œdème maculaire persistant

Le plus souvent, la chronicité de l'œdème aboutit à la dégradation lente mais irréversible de l'architecture maculaire. Sur les coupes de tomographie en cohérence optique (OCT), les logettes d'œdème maculaire cystoïde tendent à confluer et à envahir toutes les couches de la rétine. La présence d'un soulèvement de la rétine neurosensorielle ne semble pas être un facteur de gravité mais témoigne de l'importance de l'œdème maculaire au stade aigu et

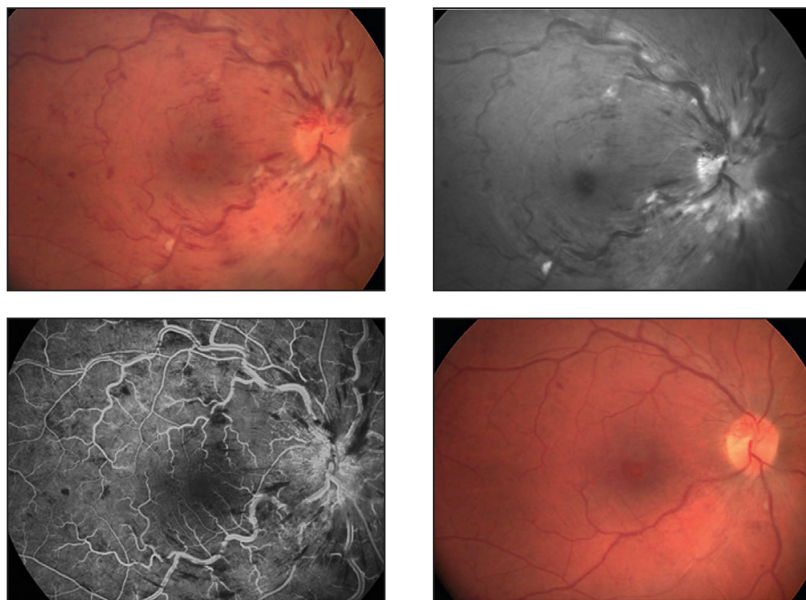


Figure 11 : Importantes tortuosités veineuses à la phase initiale d'une OVCR chez un sujet jeune, fumeur et porteur du facteur de Leiden (4/10 P6). La distorsion des fibres optiques explique, dans cette forme non-ischémique, l'apparition de nodules cotonneux le long des grosses veines du pôle postérieur. **11b** : bonne visibilité des nodules cotonneux sur le cliché en lumière bleue. **11c** : l'angiographie ne montre pas de territoires de non-perfusion. **11d** : après traitement par hémodilution, aspect de récupération complète à 6 mois (8/10 P2).

11a	11b
11c	11d

expose à ses complications [25]. La ligne hyper-réfléctive correspondant à l'interface entre les segments internes et externes des photorécepteurs devient irrégulière et interrompue.

A un stade extrême, les différentes couches rétiniennes ne peuvent plus être distinguées entre des cavités pseudo-kystiques qui envahissent la rétine (**Fig. 13**). Les modifications plus lentes des couches profondes apparaissent : hyperréfléctivité et épaississement de la ligne de l'épithélium pigmentaire, fibrose sous-rétinienne. Lorsque ces lésions s'accroissent et s'étendent, elles deviennent facilement visibles à l'examen du fond d'œil sous forme d'amas pigmentaires rétro-fovéaux parfois associés à des plages dépigmentées. La présence d'une pig-

mentation fovéale est associée au risque d'aggravation de l'acuité visuelle dans ces formes non-ischémiques [26]. Au stade final, une large zone d'atrophie de l'épithélium pigmentaire remplace la zone occupée précédemment par l'œdème ; ces modifications se font sans changement de la vision du patient qui reste limitée le plus souvent à un scotome central [27].

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, trou maculaire complet, fibrose sous-rétinienne, développement d'une membrane épi-maculaire, dont l'indication chirurgicale doit être posée en tenant compte du contexte

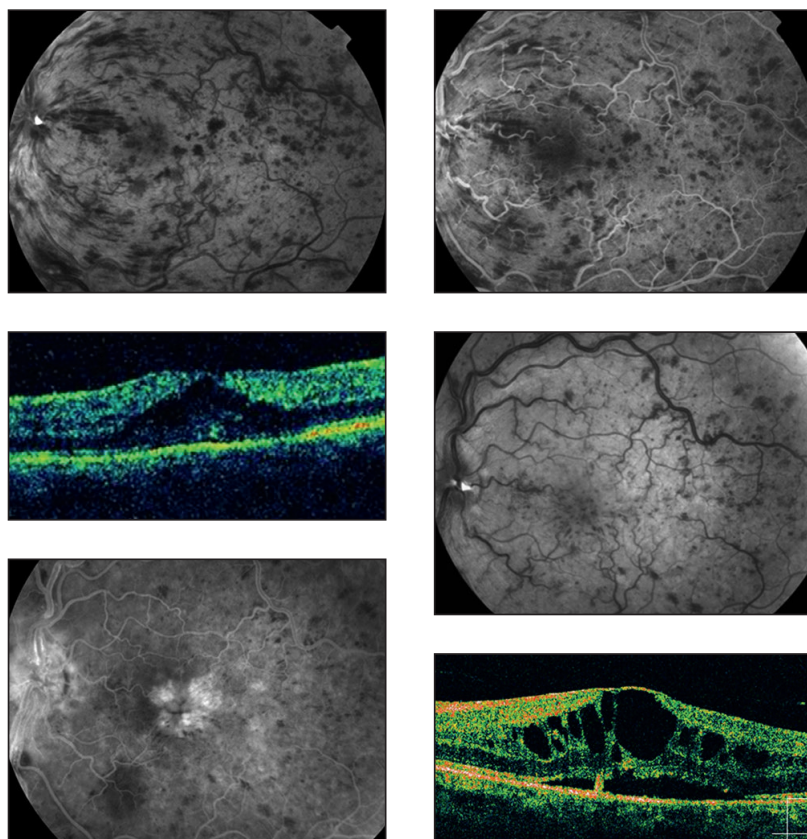


Figure 12 : OVCR récente chez une femme de 62 ans abaissant la vision à 6/10 Parinaud 3. Le cliché anérythro (a) montre des hémorragies assez nombreuses, l'occlusion veineuse est bien perfusée sur l'angiographie (b), l'œdème maculaire est modéré en OCT (c) avec une épaisseur centrale de 367 μ . Six mois plus tard, les hémorragies se sont en partie résorbées (d) mais les diffusions au temps tardif sont plus marquées avec visibilité de logettes centrales et aspect caractéristique en pétales de fleur (e) ; sur l'OCT (f), l'œdème maculaire s'est aggravé avec présence de grosses logettes centrales et d'un fin soulèvement séreux rétinien, avec une épaisseur centrale de 490 μ . Cet œdème maculaire persistant est accompagné d'une diminution de la vision à 3/10 Parinaud 4.

12a	12b
12c	12d
12e	12f

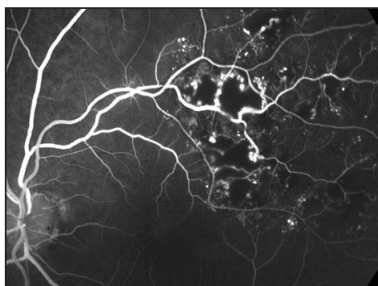
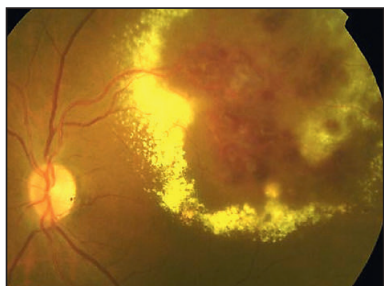
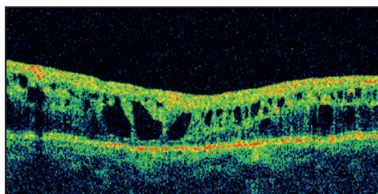
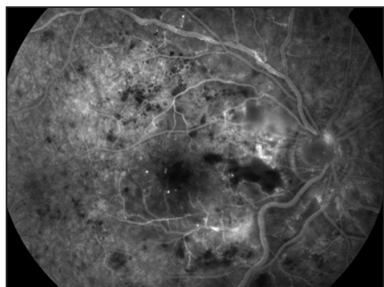


Figure 13 : OVCR de forme mixte évoluant depuis 3 ans ;

(13a) : de petits territoires de non-perfusion sont visibles autour du pôle postérieur, mais la périphérie est bien perfusée ; on ne notait pas véritablement de phénomène de diffusion dans la région maculaire.

(13b) : L'OCT montre une désorganisation de l'architecture rétinienne ; les couches nucléaires semblent être le siège de cavités hypo-réfléctives évoquant plus des lacunes que des logettes cystoïdes. La disparition de la ligne d'interface des photorécepteurs et de la limitante externe confirme le mauvais pronostic visuel (vision de 20/200).

Figure 14 : Soulèvement séreux rétinien :

(14a) : entouré d'une couronne d'exsudats lipidiques compliquant une OBV évoluant depuis 12 mois chez un homme de 69 ans .

(14b) : L'angiographie montre la raréfaction du lit capillaire associée aux ectasies capillaires dans le territoire occlus, responsables de l'importante exsudation.

13a	13b
14a	14b

(voir le chapitre IV-5-3.).

Le *soulèvement rétinien exsudatif* est une complication peu fréquente des occlusions hémicentrales et des OBV, et plus rare dans les OVCR [28-30]. Il survient dans les formes mixtes où des segments de capillaires dilatés avoisinent de 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. A la surface de cette bulle, les anomalies du lit vasculaire sont évidentes, avec des zones de dilatations et de nombreux micro-anévrismes pouvant évoquer une maladie de Coats. Ces *micro-anévrismes* sont parfois de grande taille et laissent abondamment diffuser le colorant sur l'angiographie, ce qui peut gêner leur diagnostic (Fig. 14). Leur identification est parfois plus aisée sur l'angiographie au vert d'indocyanine qui, pour cette raison, permet de guider la photocoagulation [22, 31]. 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. Un traitement précoce de ces plages à risque (association de zones non-perfusées et de capillaires dilatés avec ectasies microanévrismales) est recommandé avant que ne se produise le soulèvement séreux de mauvais pronostic.

Le traitement laser associe généralement la photocoagulation directe des ectasies vasculaires par des impacts longs et faiblement dosés, et le traitement en grille de la zone d'altération des capillaires ; les micro-anévrismes apparemment occlus par le laser sont souvent rapidement reperfusés, ce qui réclame des traitements itératifs et fastidieux (voir chapitre IV-3-3.).

III-2-2.2. FORME AVEC CAPILLAROPATHIE

ISCHÉMIQUE PREDOMINANTE

Description

La forme ischémique d'emblée est peu fréquente, observée dans environ 10% des cas. Elle se manifeste par une baisse brutale et profonde de la vision qui est réduite à un scotome central. L'examen du fond d'œil retrouve typiquement une **forme très hémorragique** avec veines sombres, boudinées et très tortueuses. Les nodules cotonneux sont rares et les hémorragies sont profondes, étendues et en flaque, infarcissant le tissu rétinien, semblant dessiner les trajets vasculaires. Il n'est pas rare d'observer une suffusion hémorragique dans le vitré. Ces hémorragies peuvent masquer le lit capillaire et

empêcher d'analyser son degré de perfusion en angiographie, rendant l'interprétation de cette dernière difficile (Fig. 15). De nombreux auteurs suggèrent de considérer ces formes hémorragiques observées dans un contexte « à risque » (principalement OVCR évoluant depuis 2 à 4 mois, vision inférieure à 1/10, patient diabétique ou avec un terrain vasculaire) comme des formes ischémiques [32, 33]. Ces formes sont exposées à la complication la plus redoutable pour la vision : la néovascularisation du segment antérieur conduisant au glaucome néovasculaire.

Conversion en forme ischémique

La majorité des formes ischémiques viennent de la conversion d'une forme *initialement bien perfusée*. La fréquence de ces conversions est très variable selon les publications car elle dépend principalement de la précocité du premier examen ainsi que de la définition de la forme ischémique (voir chapitre Classification). Nous partageons l'hypothèse d'Hayreh qui suggère que toutes les OVR se manifestent initialement sous forme non-ischémique, certaines s'aggravant plus ou moins rapidement et évoluant vers une forme ischémique [34].

Ainsi, le taux de conversion a été évaluée à 10% pour Quinlan et Minturn [35, 36], 33% pour Chaîne [37], 54% dans l'étude de Créteil [8, 15]. Ce risque est le plus fort pendant le premier trimestre mais reste présent pendant environ 2 ans. En effet, Hayreh estime ce risque cumulé à 9,4% à 6 mois et 12,6% à 18mois et la Central Vein Occlusion Study à 15% à 4 mois et 34% à 3 ans [6, 23].

Risques évolutifs des formes ischémiques

L'ampleur de la réponse néovasculaire est proportionnelle à la surface d'ischémie rétinienne. Seules les OVCR et les formes hémicentrales sont exposées au risque de néovascularisation du segment antérieur et au glaucome néovasculaire (voir chapitre suivant). Lorsque l'ischémie est plus limitée, le risque est la néovascularisation du segment postérieur (néovascularisation pré-rétinienne et pré-papillaire), responsable éventuellement d'hémorragies intravitréennes.

Dans les OBV, une *néovascularisation du segment postérieur* était observée dans 41% des cas où la surface non-perfusée était d'au moins 5 diamètres papillaires [38]. Pour Hayreh, dans les occlusions des veines principales (de 1^{er} ordre) tous types confondus, une néovascularisation pré-rétinienne était présente dans 24% des cas et une néovascularisation prépapillaire dans 11% des cas, ce qui correspond également aux statistiques de la « Blue Mountains Study » ; aucun cas ne survenait au

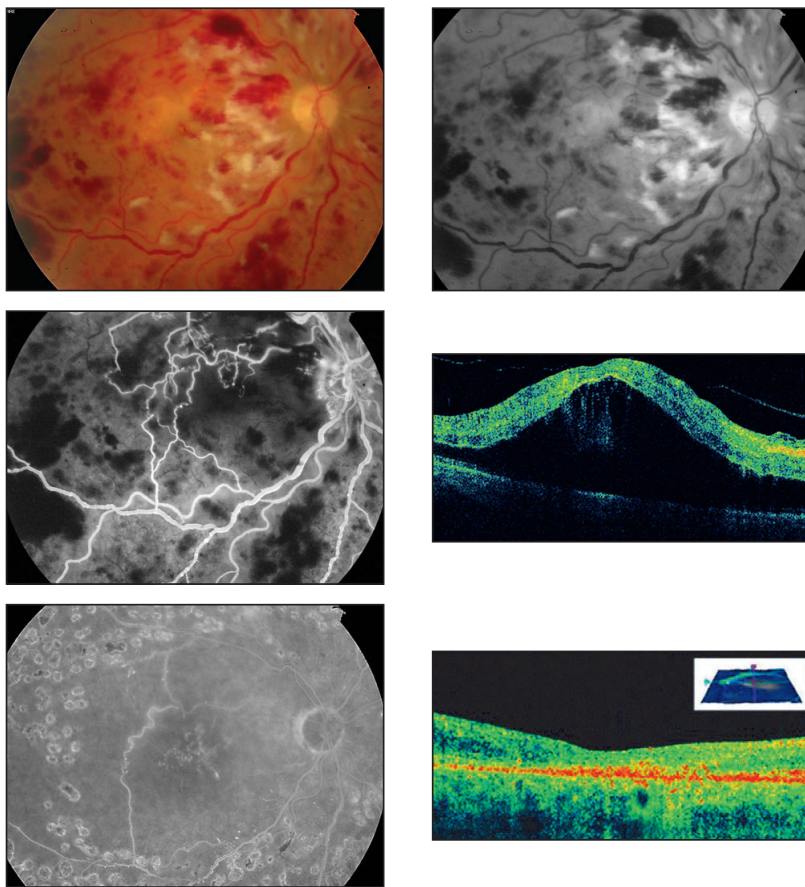


Figure 15 : OVCR ischémique évoluant depuis 6 semaines chez un homme de 59 ans, non hypertendu, souffrant d'une apnée du sommeil et d'un athérome carotidien (1/50). Hémorragies rétiniennes profondes et nombreux nodules cotonneux sur les clichés couleur et anérythre (a et b). Désertification du lit capillaire avec spicules le long des gros vaisseaux correspondant à l'obstruction de la circulation (c). L'œdème maculaire est majeur avec une épaisseur dépassant 1000µ, prédominant au niveau des couches postérieures (d). Dix-huit mois plus tard, après photocoagulation panrétinienne et vitrectomie pour hémorragies intravitréennes récidivantes, le calibre vasculaire est rétréci, il existe des modifications pigmentaires dans la région maculaire mieux visibles sur l'angiographie (e), l'OCT révèle une atrophie importante de la rétine avec disparition des différentes couches en particulier celle des photorécepteurs (f, épaisseur de 138µ).

15a	15b
15c	15d
15e	15f

cours des occlusions de veinule maculaire [4, 6]. Cependant, un cas de néovascularisation à la bordure d'une petite zone de 2,75 diamètres papillaires a été observée après 3 ans, d'où la nécessité d'une surveillance attentive à long terme [39]. Une étude plus récente utilisant un angiographe à ultra-grand champ (Optos®) a montré que l'index ischémique donnant un risque significatif de néovascularisation pré-rétinienne était de 17% [40].

Dans les OVCR, la néovascularisation du segment postérieur survient dans environ 15% des cas, généralement plus tardivement que celle du segment antérieur et jusqu'à la 3^{ème} année ; dans la moitié des cas, elle touche des yeux qui ont également eu préalablement une néovascularisation du segment antérieur [33]. Pour Hayreh, une néovascularisation pré-rétinienne était observée dans 8% des OVCR ischémiques et une néovascularisation prépapillaire dans 5% des cas [17].

D'autres complications vitréo-rétiniennes peuvent émailler l'évolution des formes ischémiques : hémorragie intravitréenne, décollement maculaire tractionnel, déchirance rétinienne périphérique dans les territoires ischémiques secondaire à la fragilité de la rétine ou à des tractions vitréo-rétiniennes au niveau de la prolifération néovasculaire [41].

La **maculopathie ischémique** explique la baisse profonde de vision dans les OVCR ischémiques, alors que ses conséquences sont beaucoup plus modérées, on l'a vu, dans les OBV [16]. Dans les OVCR, l'œdème ischémique est particulièrement volumineux, souvent associé à un soulèvement séreux rétinien. A l'examen du fond d'œil, la rétine est blanchâtre et opaque en dehors des plages hémorragiques.

Sur l'angiographie à la fluorescéine, la région maculaire est souvent floue car la mise au point ne correspond pas à la surface de l'œdème ; la macula reste longtemps hypofluorescente par effet de masquage, on ne distingue pas de logettes cystoïdes nettes comme dans l'œdème des formes bien perfusées. En l'absence d'œdème, l'arborescence vasculaire est mieux visible et l'on découvre une disparition des capillaires de l'arcade anastomotique périfovolaire donnant un élargissement important de la zone avasculaire centrale (Fig. 6). Souvent, cette plage ischémique centrale conflue avec les territoires ischémiques périphériques, incluant fréquemment une zone ischémique triangulaire temporaire à sommet dirigé vers la fovéa (Fig. 10).

Sur l'OCT, les coupes sont difficilement analysables en raison de l'importance de l'épaississement rétinien qui dépasse souvent 1000 microns.

On peut observer une hyper-réflexivité marquée des couches internes. Avec le temps, l'œdème peut disparaître totalement et laisser la place à une cicatrice atrophique ou pigmentée (Fig. 15).

Une maculopathie ischémique peut être observée plus rarement de manière isolée, sans ischémie périphérique. L'angiographie est capitale pour le diagnostic de ces formes qui n'exposent pas au risque de néovascularisation. Il s'agit généralement de patients âgés avec une hypertension artérielle mal contrôlée.

Ischémie, hypoxie ou non-perfusion ?

Une confusion peut tenir au fait qu'il existe de rares cas de formes « ischémiques » apparemment « bien perfusées ». L'ischémie correspond à la souffrance du tissu rétinien en réponse au manque d'oxygénation due aux perturbations du flux sanguin ; c'est une conséquence de l'hypoxie qui est liée à une diminution de la quantité d'oxygène délivrée aux tissus. L'ischémie peut avoir des causes différentes : occlusion artérielle, ralentissement circulatoire, compression extrinsèque, etc. et peut être réversible. Dans les OVR, le ralentissement circulatoire est responsable d'une diminution de l'oxygénation qui peut exister à tous les degrés : transitoire avec récupération complète, ou extrême conduisant parfois à une réponse néovasculaire.

La perfusion ou la non-perfusion correspondent à l'état physiologique des vaisseaux observé en angiographie. Si les capillaires ne sont pas visibles, ils sont « occlus » et l'on parle de non-perfusion. Malgré toutes les tentatives thérapeutiques, la non-perfusion est jusqu'à présent irréversible en matière d'occlusion veineuse comme dans le diabète. La non-perfusion rétinienne est donc irréversible et implique obligatoirement des lésions ischémiques. A l'inverse, *il peut exister des situations où il existe une hypoxie rétinienne sévère due à un ralentissement circulatoire majeur, mais avec des vaisseaux non occlus*. Dans ces cas, le *retard circulatoire est majeur* sur l'angiographie. Deux situations sont possibles : soit le débit circulatoire se rétablit et l'ischémie est réversible dans les OVR récentes, comme dans la forme clinique avec aspect de blanc périverneulaire et de bon pronostic (voir chapitre III-2-3.2.), soit le flux sanguin reste ralenti, conduisant alors à la fermeture progressive du lit vasculaire et à une non-perfusion secondaire, visible sur l'angiographie. Ce dernier aspect peut expliquer un bon nombre de cas de néovascularisation débutante du segment antérieur alors que l'angiographie ne met pas encore en évidence de territoires manifestes de non-perfusion (Fig. 16).

III-2-2.3. NEOVASCULARISATION DU SEGMENT ANTÉRIEUR : RUBÉOSE IRIENNE ET GLAUCOME NEOVASCULAIRE

Jennyfer ZERBIB, Agnès GLACET-BERNARD

Le glaucome néovasculaire (GNV) reste la complication redoutable des occlusions veineuses ischémiques et sa fréquence ne semble par avoir diminué malgré les développements récents des moyens diagnostiques. La survenue d'un GNV est associée de manière significative à la dégradation de l'acuité visuelle dans les formes ischémiques [26] et au risque de perte définitive de la vision, voire du globe oculaire. Ainsi la première préoccupation dans la prise en charge des occlusions veineuses est d'identifier les patients à risque de GNV et de leur proposer un calendrier de surveillance adapté.

EPIDEMIOLOGIE ET PREVALENCE

Dans les OVCR

Les données de la littérature sur la prévalence du GNV dans les occlusions de la veine centrale de la rétine (OVCR) sont variables en fonction des études, allant de **14 à 20%** toutes formes confondues. Magargal en 1981 retrouvait 20% de GNV parmi 155 OVCR et notait déjà son lien avec l'étendue de l'ischémie rétinienne [42]. L'incidence du GNV était de 9 à 10% des OVCR dans l'étude d'Hayreh en 1983 et de 13% dans celle de Keenan [17, 43]. Dans l'étude multicentrique américaine en 1995 (Central Vein Occlusion Study), l'incidence de néovascularisation de l'iris était de 16% du groupe total [33]. Dans l'étude prospective de Créteil publiée en 1996, le pourcentage de rubéose irienne était de 17% malgré la réalisation d'un traitement par photocoagulation au laser initié devant une OVCR avec ischémie marquée [15]. Malgré ce traitement, le GNV était observé dans 12% des cas.

Délaté de survenue

Les traités anciens décrivaient déjà le « glaucome hémorragique » survenant classiquement 100 jours après le début des OVCR sévères. En effet, dans les formes s'aggravant rapidement, le pic d'apparition du GNV est entre le 2^{ème} et le 4^{ème} mois d'évolution. Il est plus rare de l'observer entre le 5^{ème} et le 8^{ème} mois, il s'agit alors généralement de formes initialement bien perfusées qui se sont converties en forme ischémique au cours des premiers mois d'évolution. Pour Hayreh, sa survenue peut être observée entre la première consultation et 200 jours après le début de l'OVCR [17].

Après 1 an d'évolution, le GNV devient improbable ; s'il existe une ischémie rétinienne, celle-ci

est alors plus modérée, mais peut se compliquer de néovascularisation pré-rétinienne ou pré-papillaire.

Dans les OBV et formes hémicentrales

Contrairement aux occlusions de la veine centrale de la rétine, les occlusions de branche veineuse ne donnent qu'exceptionnellement une néovascularisation du segment antérieur car la surface ischémique reste inférieure au seuil déterminant ; ce risque est quasiment inexistant.

Par contre, les occlusions d'un hémis-tronc de la veine centrale de la rétine touchent par définition une moitié de rétine, et l'ischémie rétinienne peut atteindre un niveau suffisant pour entraîner un GNV, d'autant plus qu'il existe d'autres facteurs de risque, comme par exemple le diabète. Ce risque est estimé à 3% des formes ischémiques [17].

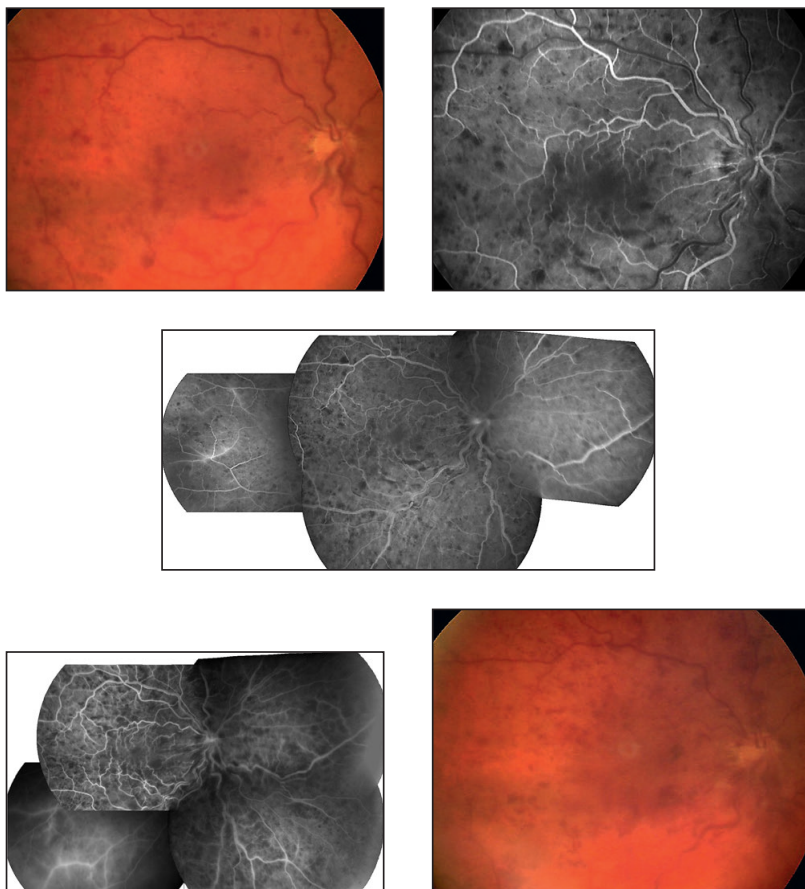
FACTEURS DE RISQUE

Surface d'ischémie rétinienne

Dès les années 1980, Tasman et col. démontrent que la survenue de la rubéose irienne, affection oculaire des plus dévastatrices, est liée à la présence d'une ischémie rétinienne mise en évidence sur l'angiographie, avec une incidence de 60% de rubéose dans ces formes ischémiques [44]. Magargal et al. en 1982 ont étudié la survenue du GNV en fonction de l'**index ischémique** défini en angiographie à la fluorescéine, en l'absence de photocoagulation panrétinienne (PPR). Cet index correspond au rapport de la surface non-perfusée sur la surface totale, exprimé en pourcentage [45]. Il montre ainsi que les OVCR avec initialement un index ischémique $\leq 10\%$ ne se compliquent de GNV que dans 1% des cas. Lorsque l'ischémie rétinienne est modérée (index ischémique compris entre 11 et 50%), le GNV survient dans 7% des cas, lorsque l'ischémie rétinienne est étendue (index ischémique $\geq 50\%$), le GNV survient dans 45% des cas.

Pour Hayreh, l'incidence de la néovascularisation irienne était de 57,7% dans les formes ischémiques (correspondant à une ischémie sévère avec une acuité visuelle inférieure à 1/10), celle de la néovascularisation dans l'angle de 47,4% et celle du GNV de 33,3% [17]. Dans une étude suivante sur le traitement par photocoagulation panrétinienne au laser, 50% des OVCR ischémiques non traitées ont développé un GNV dans les 3 premiers mois de l'évolution [46].

La CVOS a également étudié le risque d'apparition de néovascularisation du segment antérieur selon la surface d'ischémie rétinienne mesurée *lors de la consultation initiale* [33]. Si elle était inférieure à 30 surfaces papillaires sans autre facteur de risque,



16a	16b
16c	
16d	16e

Figure 16 : OVCR de 3 semaines chez un homme de 74 ans présentant un glaucome mal équilibré (3/10 Parinaud 14). L'occlusion semble bien perfusée avec des hémorragies superficielles peu nombreuses (a), mais le retard circulatoire est important (temps veineux laminaire à 38 secondes) et des diffusions rétinales en périphérie temporale évoquent une souffrance ischémique (b et c). Six semaines plus tard (d et e), la vision a baissé à 1/10 Parinaud 14, les hémorragies sont plus nombreuses et profondes. L'angiographie montre une souffrance du lit vasculaire périphérique se traduisant par des diffusions, sans territoires étendus de non-perfusion. A ce stade, l'examen de l'iris avant dilatation retrouve une rubéose irienne débutante.

c'est à dire sans rétinopathie diabétique ou syndrome d'ischémie oculaire chronique concomitante, le risque de développer un GNV était faible. En revanche **une surface d'ischémie supérieure à 75 surfaces papillaires** était à risque élevé avec une incidence de 52%. L'analyse statistique a montré que l'étendue de l'ischémie rétinienne lors de la consultation initiale était le facteur indépendant le plus fortement corrélé à la survenue de la néovascularisation du segment antérieur avec une valeur de p inférieure à 10^{-4} .

Il faut garder à l'esprit que, du fait de la *conversion possible* en forme ischémique, le GNV peut malheureusement émailler malheureusement l'évolution des OVCR initialement bien perfusées. Dans l'étude de Créteil, une néovascularisation du segment antérieur était survenue dans 12% des yeux initialement bien perfusés, compliquée d'un GNV dans 9% des cas [15]. Dans la CVOS, seules 8% des OVCR initialement bien perfusées se sont compliquées de GNV ; il faut noter que dans cette étude, les patients qui présentaient une aggravation rapide avec rubéose 1 mois après la visite initiale étaient exclus de l'étude en raison de la longueur des formalités d'inclusion à cette époque où Internet n'existait pas [33].

Autres facteurs corrélés au GNV

L'étude prospective de Créteil a recherché des facteurs de pronostic d'évolution défavorable dans l'OVCR. Ainsi l'âge, le sexe masculin, le nombre de facteurs de risque vasculaire associés représentaient des facteurs de risque d'évolution vers une forme ischémique, de même qu'une mauvaise acuité visuelle initiale et une ischémie présente dès l'examen initial [15]. La présence d'un diabète était aussi un facteur prédisposant au GNV, parfois très précoce. On retrouvait aussi des facteurs biologiques de mauvais pronostic : élévation du taux de fibrinogène et de l'hématocrite, augmentation de l'agrégation érythrocytaire.

La CVOS a également bien montré *la valeur de l'acuité visuelle initiale* comme facteur pronostic : parmi les patients ayant lors de la consultation initiale une acuité visuelle strictement inférieure à 1/10, le risque de développer un GNV au cours du suivi était de 33%. En plus de l'importance de l'ischémie rétinienne, 3 autres facteurs étaient associés à la survenue de rubéose irienne : la présence d'hémorragies rétinienne nombreuses, la durée d'évolution de l'OVCR de moins d'un mois et le sexe masculin [33]. Dans l'étude de Keenan, le principal facteur de risque était l'âge [43] et dans celle d'Evans, c'était le glaucome chronique pré-existant [47].

PHYSIOPATHOLOGIE

Le développement de la néovascularisation irienne conduisant à un GNV est soumis à la présence de *nombreux facteurs de croissance vasculaire* dont l'un des premiers mis en évidence est l'interleukine 6, présente dans l'humeur aqueuse de patients présentant un GNV compliquant une OVCR. Puis plusieurs études ont impliqué le Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) comme le facteur prédominant dans la pathogénie de la néovascularisation et du glaucome néovascularaire. Il a été mis en évidence une corrélation temporelle entre les taux de VEGF dans l'humeur aqueuse et la prolifération néovascularaire [48]. La concentration moyenne de VEGF chez les patients qui ont développé un GNV était de 1201 pg/ml au début de la néovascularisation, allant de 849 à 1569 pg/ml. Noma et col. retrouvent une corrélation entre les taux de VEGF et d'IL-6 dans le vitré et l'humeur aqueuse, ce qui pourrait éventuellement permettre dans le futur de détecter les patients à risque [49, 50].

La principale cause de *perte de la fonction visuelle* dans le GNV est l'augmentation de la pression intraoculaire qui entraîne une diminution de la pression de perfusion et donc une diminution du flux sanguin dans la rétine, la choroïde et la tête du nerf optique. Ainsi, plus la pression intra-oculaire est élevée, plus le flux sanguin diminue et plus l'ischémie est importante au niveau de la tête du nerf optique et de la rétine. Ainsi, dans la prise en charge du GNV, il est essentiel de diminuer la pression intraoculaire, sans diminuer la pression artérielle systémique.

La néovascularisation de l'iris et de l'angle irido-cornéen précède quasiment toujours l'élévation de la pression intraoculaire. Une *membrane fibrovasculaire rétractile* se développe sur la face antérieure de l'iris et de l'angle irido-cornéen, responsable de la formation de synéchies, de l'*obstruction* puis de la *fermeture de l'angle*, de l'élévation de la pression intraoculaire et de la baisse de l'acuité visuelle. Dans certains cas, les néovaisseaux peuvent saigner et entraîner un hyphéma, en particulier chez les patients traités par anticoagulants ou par anti-agrégants plaquettaires, ce qui contribuera à une forte et brutale montée pressionnelle. Cette membrane fibrovasculaire peut être difficile à visualiser et l'angle apparaît ouvert (mais simplement obstrué, recouvert par la membrane) au moment où la PIO s'élève, ceci avant que les synéchies antérieures ne se développent. Si les néovaisseaux peuvent régresser sous l'effet d'un traitement adapté (comme la photocoagulation au laser ou les anti-angiogéniques), il n'en est pas de même pour la

membrane fibreuse et rétractile. La fermeture de l'angle est donc inexorable à partir du moment où le trabéculum a été recouvert par la membrane fibrovasculaire. Tout l'intérêt d'un diagnostic précoce de la néovascularisation du segment antérieur est la *préservation de l'intégrité de l'angle irido-cornéen*, seul garant de la préservation de la vision résiduelle.

DIAGNOSTIC

Les formes avancées de GNV sont faciles à diagnostiquer. En revanche au début de son installation, les signes peuvent être discrets et il faut savoir les rechercher lorsque l'on est en présence d'une situation à risque (acuité visuelle inférieure à 1/10, OVCR ischémique, patient diabétique, etc.). Ainsi, un examen attentif de l'iris et de l'angle irido-cornéen est fondamental avant toute dilatation pupillaire (voir Figure 1 du chapitre IV-7).

L'examen en lampe à fente au fort grossissement doit comporter, outre la mesure du tonus oculaire, la recherche de dilatations microanévrismales du bord pupillaire, de *fins capillaires* se développant à partir du sphincter irien avec un trajet tortueux irrégulier (Fig. 17), les distinguant des vaisseaux iriens radiaires normaux, ainsi qu'une *dilatation des vaisseaux de la collerette irienne* [51]. Ce dernier signe correspond à la reperfusion du petit cercle artériel de l'iris (arcade artérielle mineure) correspondant à un reliquat embryonnaire normalement invisible chez l'adulte ; la dilatation de cette collerette serait une réponse à la sécrétion de facteurs angiogéniques et aurait la même valeur diagnostique et pronostique que la néovascularisation classique du segment antérieur (Fig. 18). Quelques cellules peuvent être observées dans la chambre antérieure, ce qui ne *doit pas faire porter à tort* le diagnostic d'uvéite. Des *synéchies irido-cristalliniennes* peuvent apparaître dès le stade précoce, en regard des bourgeons néovasculaires.

Classiquement, les néovaisseaux iriens débutent au sphincter, mais dans 10% des cas, ils apparaissent dans l'angle caméculaire et progressent ensuite vers le sphincter [52]. L'examen de l'angle par une *gonioscopie* avant dilatation est donc parfois le seul examen qui permettra de faire le diagnostic de ces néovaisseaux et doit donc être effectué systématiquement chez les patients à risque. Il permet le diagnostic de néovaisseaux dans l'angle et évalue la part de la circonférence occupée par les néovaisseaux, de grande valeur pronostique.

L'*angiographie de l'iris à la fluorescéine* peut être utile en cas de doute et montrera une diffusion anormale des néovaisseaux dont le trajet est tortueux,

très différent du trajet linéaire des vaisseaux iriens normaux (Fig. 19). Dans les cas de diagnostic encore douteux, la CVOS recommande de pratiquer une angiographie rétinienne qui permettra de vérifier l'étendue de l'ischémie rétinienne, afin de confirmer ou non le diagnostic de rubéose débutante [33]. Dans les formes avancées de GNV, la *pression intra-oculaire* peut être très élevée ; le tableau est celui d'un œil rouge, douloureux, avec un œdème de cornée. Un effet tyndall par rupture de la barrière hémato-aqueuse et parfois un hyphème peuvent être observés. Des synéchies irido-cristalliniennes apparaissent assez tôt (Fig. 19), gênant l'examen du fond d'œil ainsi que le traitement par photocoagulation au laser. La contraction de la membrane fibrovasculaire à la surface du stroma irien est responsable d'un *ectropion de l'uvée*, stade tardif du GNV (Fig. 20). L'hypertonie par goniosynéchie annulaire est peu sensible aux traitements hypotonisants et les douleurs, parfois intolérables, sur un œil non voyant ont souvent conduit à un traitement radical par éviscération avant l'avènement des traitements au laser Diode et des anti-angiogéniques.

CLASSIFICATION

Il existe une classification du GNV en 4 stades proposée par Hamard et Baudoin en 2000 (Fig. 21) [53].

Le premier stade correspond à un examen biomicroscopique normal mais associé à la présence d'une hyperhémie vasculaire irienne isolée, diagnostiquée uniquement sur l'angiographie irienne.

Au deuxième stade, apparaissent de fins néovaisseaux tortueux au niveau du sphincter irien qui cheminent selon un trajet sinueux pour se diriger vers l'angle irido-cornéen (Fig. 17 à 19). La pression intraoculaire reste normale à ce stade.

Au troisième stade, les néovaisseaux s'arborescent au niveau du trabéculum et leur calibre augmente progressivement, rendant leur visibilité plus évidente à la surface du stroma irien. L'angle reste ouvert mais la pression intraoculaire s'élève car le manchon fibreux entourant les vaisseaux forme une membrane qui recouvre le trabéculum et augmente la résistance à l'écoulement de l'humeur aqueuse : c'est le GNV à angle ouvert.

Le quatrième stade est celui du GNV à angle fermé car la contraction de la membrane porte-vaisseaux qui recouvre l'iris et le trabéculum entraîne une fermeture de l'angle et la constitution de goniosynéchies irréversibles sur 360° (Fig. 20).

L'analyse de l'angle irido-cornéen dans le glaucome néovasculaire en OCT-Visante a été effectuée, met-

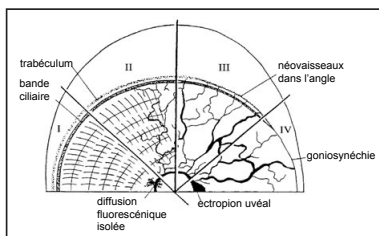
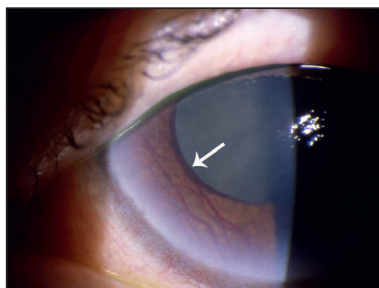
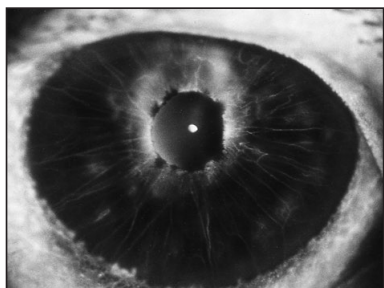
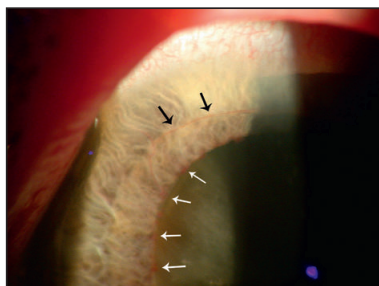
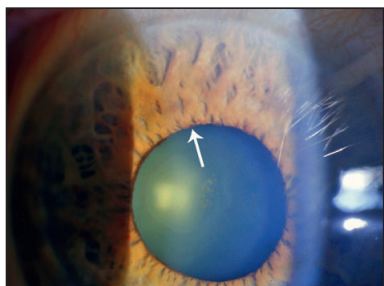


Figure 17 : Fins capillaires néoformés visibles au fort grossissement de la lampe à fente au sphincter (flèches), sur le méridien de 12h, correspondant à un stade 2 précoc.

Figure 18 : Dilatation de la collerette irienne (flèches noires), associée à de fins néovaisseaux visibles au sphincter (flèches blanches), correspondant à un stade 2.

Figure 19 : Angiographie de l'iris à la fluorescéine, montrant les trajets anormaux des néovaisseaux iriens et la diffusion très rapide de fluorescéine, caractéristique de néovaisseaux. A noter la présence d'une synéchie irienne associée à ces néovaisseaux débutants, en nasal.

Figure 20 : Glaucome néovasculaire évolué avec des néovaisseaux de gros calibre à la surface du stroma irien, et l'ectropion de l'uvée bien visible au sphincter sous forme d'un anneau pigmenté (flèche), dû à la rétraction de la membrane fibrovasculaire.

Figure 21 : Représentation des 4 stades du glaucome néovasculaire. Schéma d'E. Sellem tiré de l'article de Hamard et Baudoin en 2000 [53].

17	18
19	20
21	

tant en évidence des anomalies visibles en OCT dès le deuxième stade [54].

DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

Dans le contexte d'une OVCR sévère, le diagnostic de GNV pose peu de problème de diagnostic différentiel. Le GNV peut être exceptionnellement confondu avec d'autres pathologies oculaires. Par exemple une uvéite non granulomateuse avec des vaisseaux iriens dilatés et une pression intra-oculaire élevée pourrait être prise à tort pour un GNV. La présence de synéchies chez un patient atteint d'OVCR doit faire penser avant tout au GNV. Le tableau, rare, de fistule carotido-caverneuse avec hypertonie oculaire et sang dans le canal de Schlemm, pourrait aussi être source de confusion avec un GNV. Par ailleurs, dans certains yeux, les vaisseaux iriens normaux peuvent être facilement visibles, en particulier dans le cas des iris clairs, et peuvent être pris à tort pour des néovaisseaux de l'iris ou même de l'angle irido-cornéen, lorsque ceux-ci sont situés près de la racine de l'iris.

Un diagnostic différentiel plus subtil et parfois très trompeur, est celui de **GNV compliquant une ischémie oculaire chronique** et non une OVCR [55]. L'ischémie oculaire chronique et l'OVCR surviennent chez des patients âgés ayant le même profil cardio-vasculaire. Leur présentation associée des néovaisseaux iriens et un tableau de rétinopathie hémorragique. Mais contrairement à l'OVCR, il n'existe pas de tortuosités veineuses ni d'hémorragies péri-veineuses dans l'ischémie oculaire chronique, mais des hémorragies rondes profondes de la moyenne périphérie traduisant l'ischémie, associée à un retard de perfusion de l'artère centrale de la rétine en angiographie ; la perfusion de la rétine périphérique est altérée de manière variable, avec possibilité de néovascularisation pré-rétinienne ou pré-papillaire compliquée d'hémorragie intravitréenne, mais on observe rarement une désertification vasculaire comme c'est le cas dans les OVCR ischémiques compliquées de GNV.

EVOLUTION DE LA NÉOVASCULARISATION DU SEGMENT ANTÉRIEUR

La progression de la néovascularisation du segment antérieur dans les OVCR est tout à fait particulière par sa rapidité. On ne compte que quelques jours entre le début de néovascularisation au sphincter et l'atteinte de l'angle (en moyenne 8 à 10 jours). Cette progression est *extrêmement rapide* en comparaison à ce que l'on observe généralement dans la rétinopathie diabétique, où le trabéculum est atteint

plusieurs semaines ou plusieurs mois après le stade de début. Tasman avait remarqué, dès 1980, que la PPR était moins efficace pour contrôler la rubéose irienne dans les OVCR que dans la rétinopathie diabétique [44]. Hayreh compare l'OVCR à un ouragan qui inonde une maison en quelques minutes, alors que la rétinopathie diabétique serait comme une fuite sur un robinet, qui, non traitée, pourrait aussi dévaster la maison mais en plusieurs années ; les traitements efficaces pour assécher la fuite d'un robinet peuvent se révéler insuffisants face à un ouragan [56].

Cela souligne l'*urgence thérapeutique* devant une rubéose débutante.

Le traitement par *photocoagulation au laser*, seul traitement permettant la régression durable de la néovascularisation, est rarement complété avant une quinzaine de jours au mieux, et sa cicatrisation définitive n'est effective qu'après 4 à 6 semaines. Ainsi le traitement ne peut généralement éviter l'atteinte du trabéculum et permettre la préservation de la vision. Cette constatation permet de comprendre pourquoi malgré le traitement, 75% des rubéoses aboutissent au GNV dans les OVCR ischémiques. La mise en œuvre *très précoce* du traitement laser, avant la survenue de la rubéose dans les OVCR ischémiques à risque, est donc souhaitable pour préserver le trabéculum et la vision résiduelle (voir le chapitre IV-2 sur les indications du laser). Fort heureusement, les *injections intravitréennes d'anti-angiogéniques* permettent maintenant de stopper rapidement et efficacement la progression de la néovascularisation du segment antérieur (voir chapitre IV-7).

CONCLUSION

Le GNV est une complication sévère et cécitante de pronostic très réservé. Son premier stade, la néovascularisation de l'iris, complique plus de la moitié des OVCR ischémiques. Ainsi pour prévenir ou limiter la baisse de l'acuité visuelle, il est donc primordial de bien identifier et surveiller les patients à risque (OVCR entre 2 et 4 mois d'évolution, acuité inférieure à 1/10, forme ischémique, patient diabétique).

La bonne connaissance et la détection des signes cliniques de rubéose débutante sont fondamentales pour faire un diagnostic précoce à un stade où l'angle caméculaire peut encore être préservé.

FORMES CLINIQUES SELON LE MECANISME DE L'OCCLUSION

Michel PAQUES

III-2-3. FORMES CLINIQUES SELON LE MECANISME DE L'OCCLUSION

III-2-3.1. OVR ET OCCLUSION D'UNE

ARTERE CILIORETINIENNE

La circulation ciliaire peut participer à la vascularisation de la rétine sous la forme d'une artère cilio-rétinienne. L'occlusion d'une artère cilio-rétinienne peut être le signe révélateur d'une OVCR [57]. Le mécanisme de la survenue de ces occlusions cilio-rétiniennes reste inconnu. Celle-ci survient dans un contexte de baisse généralisée du flux sanguin [58]. Il a été suggéré que la pression de perfusion des artères cilio-rétiniennes est plus basse que celle de l'artère centrale de la rétine, ce qui pourrait expliquer que pour un même degré d'obstruction veineuse la circulation cilio-rétinienne soit interrompue avant celle du réseau rétinien. Il a récemment été suggéré que ces occlusions cilio-rétiniennes surviennent par un mécanisme de vol choroidien et/ou ciliaire [59]. La participation d'une vasoconstriction à l'origine de cette occlusion n'a pas été démontrée.

Une des caractéristiques des OVCR associées à une occlusion d'une artère cilio-rétinienne est l'âge moyen de survenue, généralement autour de 45 ans, soit dix à quinze ans avant la majorité des OVCR. Un glaucome est semble-t-il plus souvent associé à ce type d'occlusion. Lorsque l'occlusion d'une artère cilio-rétinienne survient, elle est en effet presque toujours contemporaine du début de l'OV-CR.

Elle est souvent au premier plan du tableau clinique, sous la forme d'une plage de rétine blanchâtre au pôle postérieur centrée par une artère cilio-rétinienne, cette plage s'étendant jusqu'à la papille (Fig. 22). La détection d'une occlusion cilio-rétinienne dépend en pratique de la taille de cette artère ; elle peut être limitée à un petit territoire autour de la papille et ainsi passer inaperçue ; à l'inverse, elle peut irriguer toute une hémirétine et rendre difficile le diagnostic différentiel d'avec une occlusion de branche artérielle [60]. Cette occlusion cilio-rétinienne peut en effet égarer le diagnostic si les hémorragies sont peu nombreuses, et c'est la constatation de quelques hémorragies pérvineuses périphériques, d'une dilatation veineuse modérée (intérêt de la comparaison avec l'autre œil) qui redressera le diagnostic.

A la phase aiguë, l'acuité visuelle dépend essentiellement de l'atteinte du point de fixation, ainsi que

du degré de l'hypoperfusion rétinienne en dehors du territoire cilio-rétinien. La baisse généralisée du flux sanguin rétinien peut en effet être responsable à elle seule d'une ischémie maculaire visible sous la forme d'une opacification pérvineulaire (cf. infra). Par la suite, la vision pourra être abaissée par les éventuelles complications classiques des OVCR (œdème maculaire, nonperfusion).

La présence d'une occlusion cilio-rétinienne au cours d'une OVCR est considérée comme étant de *bon pronostic*. En effet, d'une part, la perfusion se rétablit en général rapidement, et d'autre part l'atteinte de la fovéa est le plus souvent partielle. Le patient peut ainsi espérer récupérer une fixation centrale ou quasi-centrale. Un scotome paracentral reste cependant fréquent, lié à l'atrophie post-ischémique de la rétine maculaire. La survenue de complications chroniques (œdème maculaire, nonperfusion étendue) est relativement peu fréquente [61].

Il n'y a pas de traitement spécifique de l'occlusion cilio-rétinienne.

Une occlusion cilio-rétinienne peut se voir au cours des occlusions hémisphériques veineuses (c'est-à-dire survenant au niveau ou en arrière de la lame criblée), mais n'a jamais été rapportée en association avec une occlusion de branche veineuse. Ceci est peut-être lié à la survenue progressive des OBV, qui laisse du temps à la circulation artérielle pour s'adapter.

III-2-3.2 OCCLUSION MIXTE ARTERIELLE ET VEINEUSE

(FORME AVEC BLANC PERIVEINULAIRE)

Il a été reconnu depuis plusieurs années l'existence de formes d'OVCR associant des aspects ophtalmoscopiques d'OVCR (hémorragies, dilatations veineuses) et d'occlusion d'artère centrale de la rétine (aspect blanchâtre de la rétine maculaire). Ces formes sont appelées **occlusions combinées** de l'artère et de la veine centrale de la rétine, et sont connues pour avoir un pronostic uniformément sévère [62-63]. Ces formes ont en commun une survenue brutale et une acuité visuelle d'emblée effondrée (mouvements de la main, voire perception lumineuse). Les vaisseaux iriens sont souvent dilatés d'emblée, témoignant de l'ischémie sévère. Il y a souvent des nodules cotonneux disposés de façon arciforme autour de la papille. Il y a en général peu d'œdème papillaire (Fig. 23). En angiographie, l'on est frappé par le ralentissement circula-

toire artériel extrême et par l'absence de perfusion de la région maculaire. Le risque de complication néovasculaire est très élevé.

Il existe cependant des OVCR ayant un retentissement artériel sévère, mais qui ont par contre un pronostic globalement favorable. Au tout début de certaines OVCR, alors que les signes cliniques d'OVCR sont minimes (discrète dilatation veineuse, rares hémorragies), l'attention peut en effet être attirée par une pâleur irrégulière de la macula. (Fig. 24). Ce dernier aspect correspond à une opacification de la rétine péricapillaire, liée à une ischémie aiguë de la rétine par bas débit comme le suggère également l'aspect sombre des veines [64, 65]. L'acuité visuelle est d'ailleurs basse, plus basse que le fond d'œil ne l'explique. L'analyse des clichés en lumière bleue peut être utile pour mettre en évidence ce *blanc péricapillaire*, qui prédomine toujours dans la région temporo-maculaire. Sur le plan circulatoire, ces formes ont un ralentissement circulatoire artério-veineux bien visible en angiographie, qui au début de l'évolution survient sans occlusion capillaire ni rupture de la barrière hémato-rétinienne [66]. Cependant, cette phase est relativement fugace ; la circulation rétinienne peut s'être rétablie avant l'amélioration des signes cliniques et fonctionnels.

L'angiographie dynamique est plus intéressante pour mettre en évidence le ralentissement circulatoire artériel. L'utilisation récente des OCT haute-résolution (SD-OCT) a permis de montrer que le blanc péricapillaire se situe dans la couche nucléaire interne et la plexiforme interne (Fig. 25). L'intérêt de reconnaître cette présentation tient au fait que ces patients vont le plus souvent s'améliorer spontanément, avec un faible risque d'évolution vers un œdème maculaire ou un glaucome néovasculaire. La contrepartie étant qu'en cas de bas débit prolongé, une atrophie maculaire peut survenir (Fig. 20). Les microscotomes fréquemment rapportés par ces patients sont probablement la conséquence de l'amincissement de la couche nucléaire interne, correspondant vraisemblablement au développement d'une atrophie post-ischémique.

La différence de ces OVCR avec ce qu'on appelle habituellement une OVCR «ischémique» ou «non perfusée» est le fait que le lit capillaire n'est généralement pas occlus. Le ralentissement circulatoire explique à lui seul les symptômes fonctionnels. Une autre différence est que malgré cette ischémie avérée, la survenue de complications graves comme l'œdème maculaire ou de territoires de non-perfusion capillaire est rare. Des conclusions similaires ont été rapportées par Browning. Ainsi, le pronostic

de cette présentation semble être meilleur que celle de la plupart des OVCR, dans laquelle l'incidence à 12 mois de l'œdème maculaire et de l'occlusion capillaire est comprise entre 20 et 30%.

Dans l'ensemble, les données cliniques, anatomiques et angiographiques suggèrent fortement que l'hypoperfusion inaugurale et transitoire de la rétine est le déterminant majeur de l'opacification péricapillaire. Ainsi, ces patients peuvent être considérés comme ayant une forme incomplète d'occlusion combinée.

La **physiopathologie** de cette forme reste incertaine. Comme la rétine est en quelque sorte un circuit fermé, un obstacle veineux aigu implique nécessairement une obstruction artérielle secondaire, en l'absence de circulation collatérale et de rupture de la barrière hémato-rétinienne. Toutefois, si l'obstruction de la circulation veineuse était le seul facteur en cause, cela se traduirait par une augmentation de la pression capillaire. Le peu d'hémorragies veineuses et le fait que les veines soient relativement peu dilatées plaident contre la présence d'une pression veineuse élevée. Le rôle d'une vasoconstriction artérielle est donc possible. Les études expérimentales chez les porcs laissent supposer que, peu après l'occlusion, les niveaux d'oxyde nitrique (NO) dans le vitré sont diminués, ce qui pourrait provoquer une vasoconstriction artériolaire. Les études par écho-Doppler ont montré qu'après une OVCR, certains patients ont une résistance du réseau artériel augmentée. Nous avons observé un cas d'OVCR ayant un spasme intermittent de l'artère centrale de la rétine [67].

L'hypoperfusion aiguë peut être considérée comme une protection contre la pression capillaire excessive. Ainsi, une réponse exagérée à des stimuli vasoactifs pourrait sous-tendre cette hypoperfusion. Une hypoperfusion globale a été également observée à la phase aiguë des OVCR avec occlusion ciliorétinienne (cf. supra). Ainsi, l'hypoperfusion artérielle pourrait être le point commun de ces différentes présentations des OVCR. Cependant, il se pourrait que l'absence d'hémorragies rétinienues indique tout simplement que les capillaires rétinienues ont une bonne résistance mécanique à l'augmentation de la pression intraluminale, et que les hémorragies sont liées à des facteurs additionnels (inflammation locale ? VEGF ? ischémie ?).

Étant donné la courte durée des OVCR avec opacification péricapillaire, qui contraste avec la durée variable, souvent très prolongée, de la plupart des OVCR, la nécessité d'un traitement spécifique est discutable.

Les traitements palliatifs tels que l'administration

d'oxygène jusqu'au rétablissement du flux sanguin pourraient être envisagés afin de prévenir la mort neuronale ischémique et les microscotomes qui en résultent. L'intérêt des vasodilatateurs artériels est incertain, car ils pourraient aggraver les hémorragies rétinienne voire provoquer un œdème maculaire si l'obstruction veineuse persiste. Dans la série de Browning, les corticoïdes ne semblent pas avoir eu d'effet.

En conclusion, les OVCR avec blanc péricapillaire représentent très probablement une forme relative-

ment modérée et de bon pronostic d'occlusion combinée de l'artère et de la veine centrale de la rétine. L'hypoperfusion artérielle est généralement transitoire. L'existence de cette forme remet en question la pertinence de la dichotomie entre formes dites « ischémiques/non-perfusées » et « non-ischémiques/perfusées ». En effet, ces patients présentent de toute évidence une ischémie (comme en témoigne l'infarctus maculaire) tout en ayant une perfusion capillaire intacte (voir aussi chapitre précédent III-2-2.2.4).

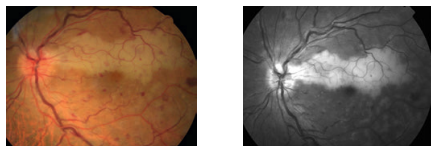


Figure 22 : Occlusion d'une artère ciliorétinienne au cours d'une OVCR, cliché couleur et bleu. Noter les signes relativement discrets d'OVCR, ainsi que la présence d'opacification péricapillaire, mieux visibles sur le cliché bleu.

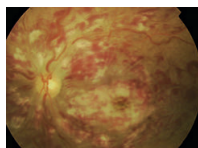


Figure 23 : Occlusion combinée de l'artère et de la veine centrale de la rétine. Noter en particulier l'aspect blanchâtre de la macula.

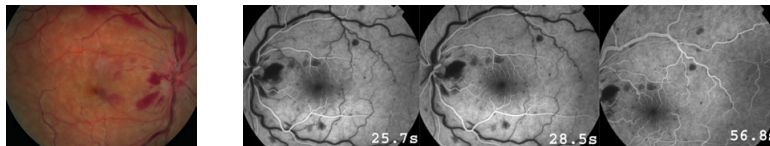


Figure 24 : OVCR avec aspect de blanc péricapillaire. a : Cliché couleur montrant l'aspect moiré blanc de disposition péricapillaire sur une OVCR peu hémorragique, présentant à la fois des hémorragies en flammèche superficielles et des hémorragies rondes plus profondes évoquant une composante ischémique. b : Angiographie d'un autre cas d'OVCR avec blanc péricapillaire montrant un ralentissement artériel important.

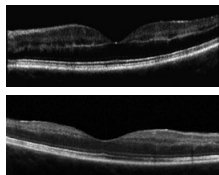


Figure 25 : Opacification péricapillaire à la phase aiguë, montrant la localisation de l'opacification dans la couche nucléaire interne et la plexiforme interne et l'absence d'œdème maculaire.

Figure 26 : OCT de la macula d'un sujet ayant eu une OVCR avec opacification péricapillaire deux mois auparavant. Noter par endroits la quasi-disparition de la couche nucléaire interne.

FORMES CLINIQUES SELON LE TERRAIN

Agnès GLACET-BERNARD

III-2-4. FORMES CLINIQUES SELON LE TERRAIN

Si l'OVCR survient typiquement chez un homme âgé de 60 à 70 ans, on peut toutefois distinguer des formes d'expression différente selon le terrain.

III-2-4.1. FORME DU SUJET JEUNE

L'atteinte du sujet jeune, si elle n'est pas la plus fréquente, est loin d'être exceptionnelle, surtout pour l'OVCR.

La forme la plus typique est encore parfois appelée « papillo-phébite du sujet jeune ». Elle correspond à une forme peu sévère, avec des signes cliniques prédominant dans la région papillaire [68]. Si l'œdème papillaire est marqué, pouvant parfois évoquer à tort un contexte neuro-ophtalmologique, les hémorragies rétinienne sont peu nombreuses et de type superficiel. Sur l'angiographie, la capillaropathie est minime avec peu de segments capillaires occlus et des diffusions modérées (Fig. 27). Dans d'autres cas, l'OVCR du sujet jeune prend un aspect d'OVCR classique plus ou moins hémorragique.

Si l'évolution peut être rapidement favorable dans la forme typique qui survient chez un patient au système cardiovasculaire sain [68], il n'en est malheureusement pas toujours de même. Fong a constaté que 32% des patients âgés de moins de 50 ans gardaient une vision inférieure ou égale à 1/10, ce qui est comparable au chiffre de 40% retrouvé par Recchia chez des patients de moins de 55 ans [69, 70]. Le risque de néovascularisation irienne était respectivement de 11 et de 18%, témoignant de la gravité tout à fait réelle qui peut se manifester chez ces jeunes patients.

Chez les patients de moins de 50 ans, il est plus rare de retrouver, dans l'anamnèse, un profil cardiovasculaire avec les complications tardives d'une hypertension artérielle chronique. Cependant, une affection systémique associée est retrouvée dans plus des 2/3 des cas [69]. Si la présence d'une hypertension artérielle n'est révélée que dans 25% des cas, il peut parfois s'agir de forme d'hypertension grave d'origine rénale avec complications cardiovasculaires parfois sévères [70].

Une hyperlipidémie est assez fréquemment retrouvée [71]. Certaines causes hématologiques semblent plus fréquemment retrouvées chez les

sujets jeunes, comme la présence d'anticoagulant circulant, la présence du facteur de Leiden, un état d'hyper-agrégabilité érythrocytaire, une hyperhomocystéinémie [72-79]. Ces anomalies, parfois héréditaires, peuvent expliquer certaines formes familiales (voir chapitre II-5-4).

D'autres auteurs ont également mis en évidence des maladies inflammatoires comme les connectivites, l'état de déshydratation, une vitesse de sédimentation accélérée, et bien sûr, chez la femme jeune, la prise d'une contraception orale oestro-progestative [80-82]. En l'absence d'étiologie, Walters suggère la possibilité d'une anomalie congénitale de la veine centrale de la rétine en arrière de la lame criblée [68].

III-2-4.2. FORME DU SUJET POLY-VASCULAIRE

A l'opposé de la forme du sujet jeune, la forme du sujet ayant des antécédents cardiovasculaires chargés est caractérisée par son évolution rapidement défavorable. La maculopathie ischémique, fréquente, compromet définitivement toute récupération visuelle, même en l'absence d'ischémie périphérique. La survenue d'une néovascularisation segment antérieur est fréquente et une surveillance rapprochée de ces patients est recommandée. Le risque de bilatéralisation est également plus élevé que la moyenne, exposant au risque de cécité.

III-2-4.3. FORME DU DIABETIQUE

Si le diabète n'est retrouvé que dans 10 à 15% des patients atteints d'OVCR, il donne, par ses remaniements profonds de l'architecture des parois vasculaires, une double particularité à l'occlusion veineuse rétinienne : dans son expression clinique et dans son évolution.

Si, au début, l'occlusion veineuse se présente de manière habituelle, très vite, elle va se transformer et ressembler à une rétinopathie diabétique, avec apparition de nombreux *micro-anévrismes*, de *boucles vasculaires* et parfois d'*exsudats lipidiques*, tout à fait inhabituels dans l'OVCR classique (Fig. 28). L'OVCR est une cause fréquente d'asymétrie de la rétinopathie diabétique.

L'altération du lit capillaire liée au diabète, même en l'absence de rétinopathie diabétique initiale, explique très probablement la fréquence des phénomènes de diffusion par rupture de la barrière hémato-rétinienne, provoquant un œdème maculaire persistant. Plus sévère est l'évolution progressive

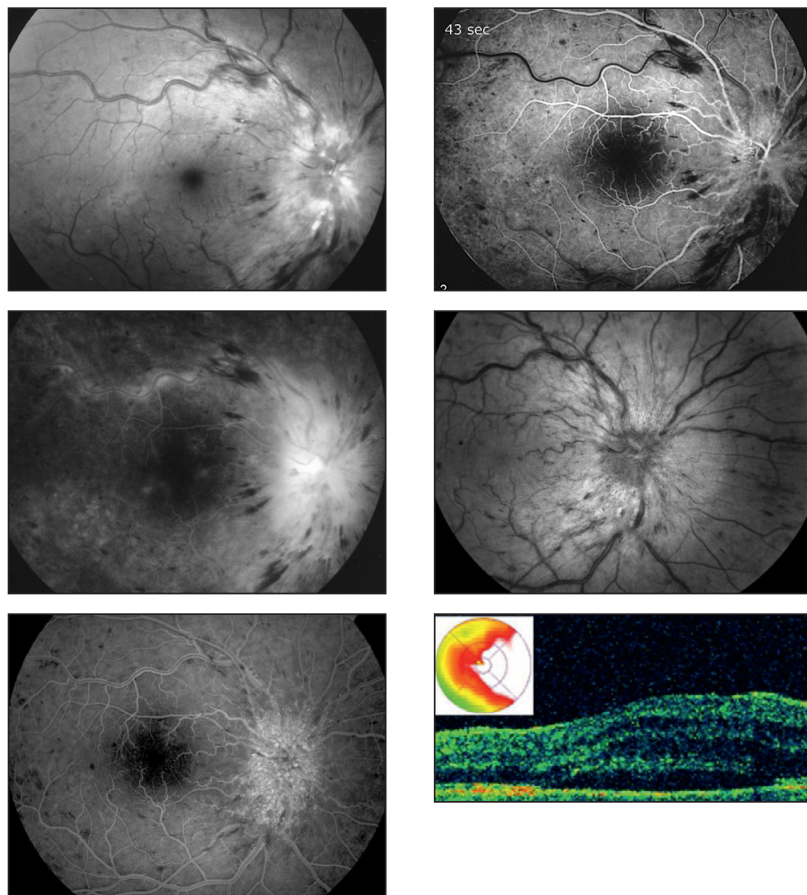
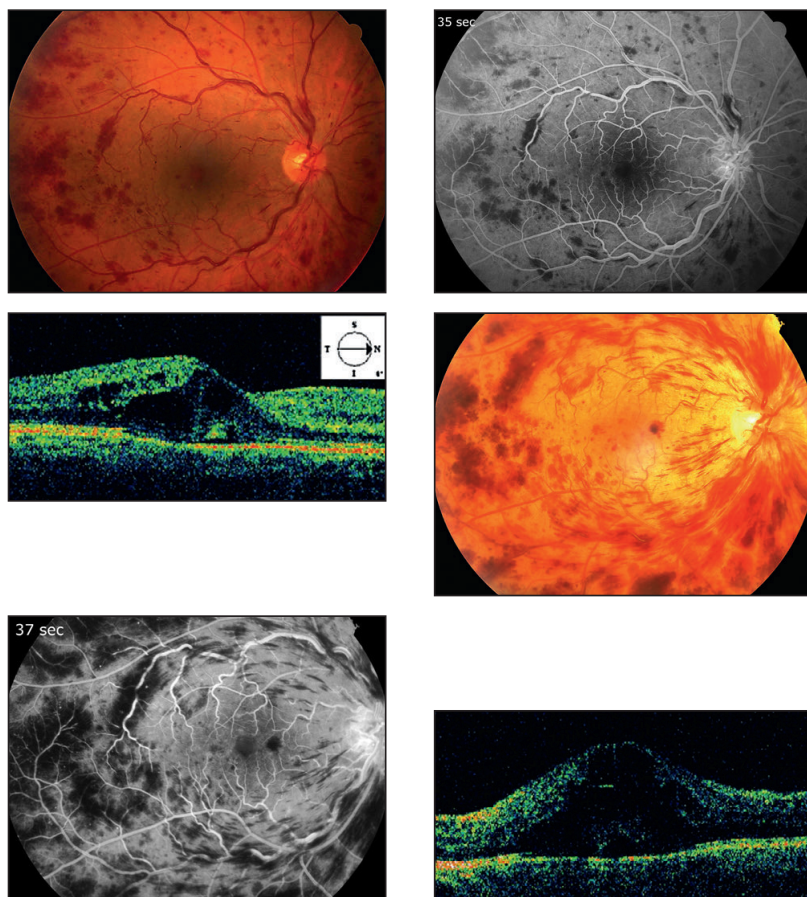


Figure 27 : OVCN chez un homme de 31 ans (7/10). L'œdème papillaire est très marqué par rapport aux signes rétiens (a). Sur l'angiographie, le temps veineux est très retardé (retour veineux laminaire à 43 secondes, b) et l'hyperfluorescence papillaire évidente (c) ; peu de capillaropathie dans la région maculaire. Deux mois plus tard (d à f), l'œdème papillaire régresse lentement, avec persistance de dilations et d'ectasies des capillaires épi-papillaires très particulières, et majoration relative de la composante veineuse avec des hémorragies rétiniennes plus nombreuses. Présence d'un soulèvement séreux de la macula sans véritablement d'œdème maculaire, le liquide semblant venir de la région papillaire (sur la cartographie. Récupération complète à 6 mois.

27A	27B
27C	27D
27E	27F



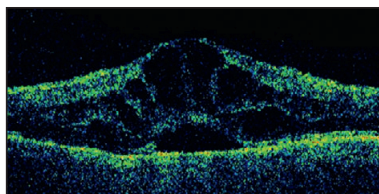
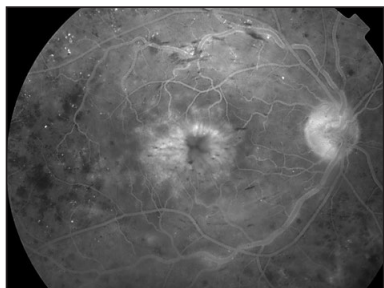
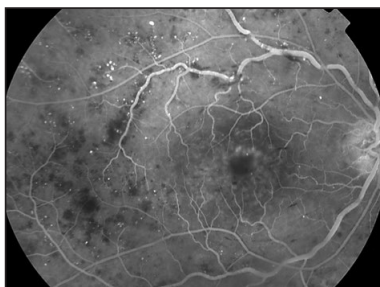
28A	28B
28C	28D
28E	28F

Figure 28 : OVCR chez un diabétique de 57 ans, sans rétinopathie diabétique préexistante. OVCR récente (a à c) avec hémorragies peu nombreuses, plutôt profondes prédominant autour des veines rétiniennes (4/10 Parinaud 2 lent). Un mois plus tard (d à f), les hémorragies péri-veineuses sont plus nombreuses et plus profondes en temporal, une ischémie rétinienne périphérique commence à apparaître, l'œdème maculaire s'aggrave (1,6/10 Parinaud 5).

vers la fermeture du lit capillaire, responsable de territoires de non-perfusion qui progressent plus ou moins rapidement. Dans les OVCR, une forme ischémique est observée deux fois plus souvent que chez les non-diabétiques [83]. L'étendue des zones ischémiques est un facteur de risque de rubéose irienne et de glaucome néovasculaire, ce qui exige une surveillance et une prise en charge particulières.

Dans les OBV, le risque de glaucome néovasculaire est théoriquement inexistant, mais le pronostic

visuel des diabétiques ayant une OBV reste moins bon que celui des non-diabétiques [84]. Le diabète, par ses remaniements profonds de l'architecture des parois vasculaires, peut s'accompagner d'occlusions artériolaires ou veinulaires. Au décours de l'accident occlusif, des boucles le long des trajets vasculaires peuvent permettre un diagnostic rétrospectif



28G	
28H	28I

Figure 28 suite : Six mois plus tard (g à i), après PPR périphérique, les hémorragies sont moins nombreuses et l'œdème maculaire cystoïde persistant est typique au temps tardif de l'angiographie, en pétale de fleur. A noter l'apparition de micro-anévrysmes très caractéristiques des OVR au cours du diabète.

FORMES CLINIQUES SELON L'ANCIENNETÉ

Agnès GLACET-BERNARD

III-2-5. FORMES CLINIQUES SELON L'ANCIENNETÉ

Dans les formes anciennes, avec le temps, les signes cardinaux de l'occlusion veineuse disparaissent pour la plupart et l'aspect clinique est très différent de celui de la phase initiale. Il dépend bien sûr de la sévérité de l'occlusion.

Les hémorragies rétinienne finissent presque toujours par disparaître ; les vaisseaux rétinien peuvent rester dilatés et tortueux, mais ils peuvent aussi reprendre un calibre et un trajet normaux, même dans les formes où le ralentissement circulatoire persiste. Souvent dans ces cas, on observe un rétrécissement de calibre des artères et des veines, et une accélération de l'artériosclérose qui donne un aspect cuivré à l'arbre artériel, ou, à un stade plus avancé, un engainement blanchâtre des parois. Cet aspect est facilement observable dans les occlusions de branche veineuse où l'on peut comparer l'arbre vasculaire du territoire occlus, très rétréci et engainé, contrastant avec celui plus sain de la rétine adjacente (Fig. 6). Ces modifications vont souvent de pair avec le développement de circulations de suppléance.

L'œdème finit généralement par disparaître spontanément après quelques trimestres ou années, pouvant permettre une amélioration de la vision, dans près de 24% à 3 ans [24]. Mais lorsque l'œdème a été prolongé, il peut laisser derrière lui des plages d'altération de l'épithélium pigmentaire plus ou moins étendues et tout aussi handicapantes pour la vision, et ce d'autant plus qu'il a été accompagné d'une composante ischémique. L'OCT peut mettre en évidence une macula atrophique avec diminution de l'épaisseur rétinienne et hyperréflexivité des plans postérieurs correspondant à une atrophie et une fibrose des plans profonds. Dans certains cas, des lacunes pseudo-kystiques peuvent persister, correspondant à la désorganisation irréversible de l'architecture rétinienne (Fig. 13). D'après Hayreh, ces altérations pigmentaires tardives et le développement d'une membrane épi-maculaire sont les deux principales complications qui compromettent à long terme le pronostic visuel des OVCR bien perfusées [26].

Dans les formes favorables où la circulation sanguine revient quasiment à la normale dans les vaisseaux rétinien, le seul signe qui peut parfois permettre un diagnostic rétrospectif est la présence de

boucles veineuses prépapillaires, qui correspondent au développement d'anastomoses optico-ciliaires (Fig. 29). Ces boucles sont observées dans seulement 7% des cas lors de la consultation initiale, dans 30% des cas après un an et 49% des cas après 2 ans, ce qui indique leur développement assez tardif dans l'évolution des OVCR [85, 86]. Le délai moyen de leur apparition est d'environ 3,9 mois [86]. Le fait qu'elles soient souvent observées dans les formes qui ont quasiment complètement récupéré, explique sans doute qu'elles ont souvent été associées à un pronostic favorable. C'est ignorer tous les patients qui présentent également des boucles prépapillaires mais qui ont une évolution vers une forme grave, et aussi le fait que des anastomoses optico-ciliaires peuvent se développer plus loin dans la tête du nerf optique sans être visibles cliniquement. La valeur pronostique des anastomoses optico-ciliaires a été étudiée par plusieurs équipes, avec des résultats discordants (voir plus loin, chapitre III-4-1.).

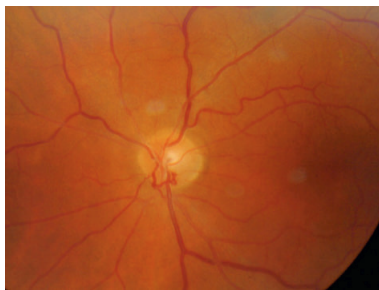


Figure 29 : Boucles prépapillaires apparues suite à une OVCR de l'œil gauche d'évolution rapidement favorable chez cet homme de 66 ans (acuité de 12/10).

Cette phase tardive de **remodelage vasculaire** est bien visible dans les OBV. Dans ces formes, la circulation collatérale ne se développe pas à la papille mais en bordure du territoire occlus. Le raphé horizontal est très typiquement le siège de dilatactions du lit capillaire formant des trajets tortueux en boucles pour aboutir à un shunt veino-veineux. Ces dilatactions sont aussi assez fréquentes au pôle postérieur lorsqu'une veinule proche de la papille se trouve en

aval du site de l'occlusion et peuvent permettre la formation d'une circulation collatérale. On peut également observer que la dilatation des capillaires juste adjacents à l'occlusion forme un véritable by-pass en permettant au sang veineux de contourner l'obstacle. Néanmoins, en raison du faible calibre des capillaires et selon la loi de Poiseuille, ces dilatations sont rarement efficaces sur le plan

RÉFÉRENCES

1. Tilleul J, Glacet-Bernard A, Coscas G, Soubrane G, Souied E. Circonstances de survenue des occlusions veineuses rétinienne. *J Fr Ophtalmol* 2011;34:318-24.
2. Cugati S, Wang JJ, Rochtchina E, Mitchell P. Ten-year incidence of retinal vein occlusion in an older population: the Blue Mountains Eye Study. *Arch Ophthalmol* 2006;124:726-32.
3. Hayreh SS. So-called «central retinal vein occlusion». I. Pathogenesis, terminology, clinical features. *Ophthalmologica* 1976;172:1-13.
4. Mitchell P, Smith W, Chang A. Prevalence and associations of retinal vein occlusion in Australia. The Blue Mountains Eye Study. *Arch Ophthalmol* 1996;114:1243-7.
5. Hayreh SS, Hayreh MS. Hemi-central retinal vein occlusion. Pathogenesis, clinical features, and natural history. *Arch Ophthalmol* 1980;98:1600-9.
6. Hayreh SS, Zimmerman MB, Podhajsky P. Incidence of various types of retinal vein occlusion and their recurrence and demographic characteristics. *Am J Ophthalmol* 1994;117:429-41.
7. Sanborn GE, Magargal LE. Characteristics of the hemispheric retinal vein occlusion. *Ophthalmology* 1984;91:1616-26.
8. Chaîne G, Kohner EM. La retinopathie hypertensive. *J Fr Ophtalmol* 1983;6:995-1005.
9. Weinberg D, Dodwell DG, Fern SA. Anatomy of arteriovenous crossings in branch retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol* 1990;109:298-302.
10. Zhao J, Sastry SM, Sperduto RD, Chew EY, Remaley NA. Arteriovenous crossing patterns in branch retinal vein occlusion. The Eye Disease Case-Control Study Group. *Ophthalmology* 1993;100:423-8.
11. Sekimoto M, Hayasaka S, Setogawa T. Type of arteriovenous crossing at site of branch retinal vein occlusion. *Jpn J Ophthalmol* 1992;36:192-6.
12. Feist RM, Ticho BH, Shapiro MJ, Farber M. Branch retinal vein occlusion and quadratic variation in arteriovenous crossings. *Am J Ophthalmol* 1992;113:664-8.
13. Staurengi G, Lonati C, Aschero M, Orzalesi N. Arteriovenous crossing as a risk factor in branch retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol* 1994;117:211-3.

hémodynamique (Fig. 6). Elles sont souvent à l'origine de diffusions et d'œdème. Dans les formes ischémiques, c'est à partir de ces capillaires dilatés qui bordent le territoire occlus que se développeront les bourgeons néovasculaires puis la néovascularisation préretinienne (Fig. 8).

14. Caissie M, Giavedoni L, Wong DT, Berger A, Boyd S, Altomare F et al. Branch Retinal Vein Occlusion: A Possible New Anatomical Risk Factor. *Invest Ophthalmol Vis Sci (ARVO)* 2010;#3572.
15. Glacet-Bernard A, Coscas G, Chabanel A, Zourani A, Lelong F, Samama MM. Prognostic factors for retinal vein occlusion: prospective study of 175 cases. *Ophthalmology* 1996;103:551-60.
16. Finkelstein D. Ischemic macular edema. Recognition and favorable natural history in branch vein occlusion. *Arch Ophthalmol* 1992;110:1427-34.
17. Hayreh SS, Rojas P, Podhajsky P, Montague P, Woolson RF. Ocular neovascularization with retinal vascular occlusion-III. Incidence of ocular neovascularization with retinal vein occlusion. *Ophthalmology* 1983;90:488-506.
18. The Branch Vein Occlusion Study Group. Argon laser scatter photocoagulation for prevention of neovascularization and vitreous hemorrhage in branch vein occlusion. A randomized clinical trial. *Arch Ophthalmol* 1986;104:34-41.
19. Kado M, Trempe CL. Role of the vitreous in branch retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol* 1988;105:20-4.
20. Ikuno Y, Tano Y, Lewis JM, Ikeda T, Sato Y. Retinal detachment after branch retinal vein occlusion: influence of the type of break on the outcome of vitreous surgery. *Ophthalmology* 1997;104:27-32.
21. Lavin MJ, Marsh RJ, Peart S, Rehman A. Retinal arterial macroaneurysms: a retrospective study of 40 patients. *Br J Ophthalmol* 1987;71:817-25.
22. Cousins SW, Flynn HW, Jr., Clarkson JG. Macroaneurysms associated with retinal branch vein occlusion. *Am J Ophthalmol* 1990;109:567-70.
23. Natural history and clinical management of central retinal vein occlusion The Central Vein Occlusion Study Group. *Arch Ophthalmol* 1997;115:486-91.
24. Evaluation of grid pattern photocoagulation for macular edema in central vein occlusion. The Central Vein Occlusion Study Group M report. *Ophthalmology* 1995;102:1425-33.
25. Martinet V, Guigui B, Glacet-Bernard A, Zourani A, Coscas G, Soubrane G et al. Macular edema in retinal vein occlusion: correlation study between optical coherence tomography, fluorescein angiography and visual acuity. *ARVO* 2008;poster #D1003.

26. Hayreh SS, Podhajsky PA, Zimmerman MB. Natural history of visual outcome in central retinal vein occlusion. *Ophthalmology* 2011;118:119-33 e1-2.
27. Coscas G, Gaudric A. Natural course of nonaphakic cystoid macular edema. *Surv Ophthalmol* 1984;28 Suppl:471-84.
28. Scimeca G, Magargal LE, Augsburger JJ. Chronic exudative ischemic superior temporal-branch retinal-vein obstruction simulating Coat's disease. *Ann Ophthalmol* 1986;18:118-20.
29. Weinberg D, Jampol LM, Schatz H, Brady KD. Exudative retinal detachment following central and hemicentral retinal vein occlusions. *Arch Ophthalmol* 1990;108:271-5.
30. Ravalico G, Battaglia Parodi M. Exudative retinal detachment subsequent to retinal vein occlusion. *Ophthalmologica* 1992;205:77-82.
31. Bourhis A, Girmens JF, Boni S, Pecha F, Favard C, Sahel JA et al. Imaging of macroaneurysms occurring during retinal vein occlusion and diabetic retinopathy by indocyanine green angiography and high resolution optical coherence tomography. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2010;248:161-6.
32. Williamson TH. Central retinal vein occlusion: what's the story? *Br J Ophthalmol* 1997;81:698-704.
33. A randomized clinical trial of early panretinal photocoagulation for ischemic central vein occlusion. The Central Vein Occlusion Study Group N report. *Ophthalmology* 1995;102:1434-44.
34. Hayreh SS. Classification of central retinal vein occlusion. *Ophthalmology* 1983;90:458-74.
35. Minturn J, Brown GC. Progression of nonischemic central retinal vein obstruction to the ischemic variant. *Ophthalmology* 1986;93:1158-62.
36. Quinlan PM, Elman MJ, Bhatt AK, Mardesich P, Enger C. The natural course of central retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol* 1990;110:118-23.
37. Chaine G, Tolub O, François C, Coscas G. Éléments de pronostic défavorable des occlusions de la veine centrale de la rétine de type oedémateux. *Bull Mem Soc Fr Ophthalmol* 1985;96:403-06.
38. Argon laser scatter photocoagulation for prevention of neovascularization and vitreous hemorrhage in branch vein occlusion. A randomized clinical trial. Branch Vein Occlusion Study Group. *Arch Ophthalmol* 1986;104:34-41.
39. Virgili G, Cucci S, Lanzetta P, Salati C, Menchini U. Retinal neovascularization in a case of macular branch retinal vein occlusion. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1997;235:603-5.
40. Parlitsis GJ, Aaker GD, Wessel MM, Cho M, D'Amico DJ, Kiss S. Ultra-widefield angiography improves the detection and classification of retinal vascular occlusions. *invest Ophthalmol Vis Sci (ARVO)* 2010;abstract#287.
41. Joondeph HC, Joondeph BC. Posterior tractional retinal breaks complicating branch retinal vein occlusion. *Retina* 1988;8:136-40.
42. Magargal LE, Brown GC, Augsburger JJ, Parrish RK, 2nd. Neovascular glaucoma following central retinal vein obstruction. *Ophthalmology* 1981;88:1095-101.
43. Keenan JM, Dodson PM, Kritzing EE. Are there medical conditions specifically underlying the development of rubeosis in central retinal vein occlusion? *Eye* 1993;7 (Pt 3):407-10.
44. Tasman W, Magargal LE, Augsburger JJ. Effects of argon laser photocoagulation on rubeosis iridis and angle neovascularization. *Ophthalmology* 1980;87:400-2.
45. Magargal LE, Brown GC, Augsburger JJ, Donoso LA. Efficacy of panretinal photocoagulation in preventing neovascular glaucoma following ischemic central retinal vein obstruction. *Ophthalmology* 1982;89:780-4.
46. Hayreh SS, Rubenstein L, Podhajsky P. Argon laser scatter photocoagulation in treatment of branch retinal vein occlusion. A prospective clinical trial. *Ophthalmologica* 1993;206:1-14.
47. Evans K, Wishart PK, McGalliard JN. Neovascular complications after central retinal vein occlusion. *Eye (Lond)* 1993;7 (Pt 4):520-4.
48. Boyd SR, Zachary I, Chakravarthy U, Allen GJ, Wisdom GB, Cree IA et al. Correlation of increased vascular endothelial growth factor with neovascularization and permeability in ischemic central vein occlusion. *Arch Ophthalmol* 2002;120:1644-50.
49. Noma H, Funatsu H, Mimura T, Harino S, Hori S. Aqueous humor levels of vasoactive molecules correlate with vitreous levels and macular edema in central retinal vein occlusion. *Eur J Ophthalmol* 2010;20:402-9.
50. Campochiaro PA, Choy DF, Do DV, Hafiz G, Shah SM, Nguyen QD et al. Monitoring ocular drug therapy by analysis of aqueous samples. *Ophthalmology* 2009;116:2158-64.
51. Paques M, Girmens JF, Riviere E, Sahel J. Dilation of the minor arterial circle of the iris preceding rubeosis iridis during retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol* 2004;138:1083-6.
52. Browning DJ, Scott AQ, Peterson CB, Warnock J, Zhang Z. The risk of missing angle neovascularization by omitting screening gonioscopy in acute central retinal vein occlusion. *Ophthalmology* 1998;105:776-84.
53. Hamard P, Baudouin C. Consensus sur le glaucome néovasculaire. *J Fr Ophtalmol* 2000;23:289-94.
54. Bellotti A, Labbe A, Fayol N, El Mahtoufi A, Baudouin C. Apport de l'OCT pour l'étude du glaucome néovasculaire. *J Fr Ophtalmol* 2007;30:586-91.
55. Kearns TP. Differential diagnosis of central retinal vein obstruction. *Ophthalmology* 1983;90:475-80.
56. Hayreh SS, Klugman MR, Podhajsky P, Sersais GE, Perkins ES. Argon laser panretinal photocoagulation in ischemic central retinal vein occlusion. A 10-year prospective study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1990;228:281-96.

57. Glacet-Bernard A, Gaudric A, Touboul C, Coscas G. Occlusion de la veine centrale de la rétine avec occlusion d'une artère cilio-rétinienne. A propos de 7 cas. *J Fr Ophthalmol* 1987;10:269-77.
58. Keyser BJ, Duker JS, Brown GC, Sergott RC, Bosley TM. Combined central retinal vein occlusion and cilioretinal artery occlusion associated with prolonged retinal arterial filling. *Am J Ophthalmol* 1994;117:308-13.
59. McLeod D. Central retinal vein occlusion with cilioretinal infarction from branch flow occlusion and choroidal arterial steal. *Retina* 2009;29:1381-95.
60. Duker JS, Cohen MS, Brown GC, Sergott RC, McNamara JA. Combined branch retinal artery and central retinal vein obstruction. *Retina* 1990;10:105-12.
61. Hayreh SS, Frattarigo L, Jonas J. Central retinal vein occlusion associated with cilioretinal artery occlusion. *Retina* 2008;28:581-94.
62. Haut J, Bernard JA, Pellerin MT, al. e. Occlusion combinée de l'artère et de la veine centrale de la rétine. *Bull Soc Ophthalmol* 1972;72:1163-65.
63. Brown GC, Duker JS, Lehman R, Eagle RC, Jr. Combined central retinal artery-central vein obstruction. *Int Ophthalmol* 1993;17:9-17.
64. Paques M, Gaudric A. Perivenular macular whitening during acute central retinal vein occlusion. *Arch Ophthalmol* 2003;121:1488-91.
65. Browning DJ. Patchy ischemic retinal whitening in acute central retinal vein occlusion. *Ophthalmology* 2002;109:2154-9.
66. Paques M, Naoun K, Garmyn V, Laurent P, Gaudric A. Conséquences circulatoires des occlusions veineuses rétinienne: intérêt de l'angiographie dynamique. *J Fr Ophthalmol* 2002;25:898-902.
67. Catier A, Paques M, Gaudric A. Retinal vasospasm in a case of impending central retinal vein occlusion. *Retina* 2003;23:415-7.
68. Walters RF, Spalton DJ. Central retinal vein occlusion in people aged 40 years or less: a review of 17 patients. *Br J Ophthalmol* 1990;74:30-5.
69. Recchia FM, Carvalho-Recchia CA, Hassan TS. Clinical course of younger patients with central retinal vein occlusion. *Arch Ophthalmol* 2004;122:317-21.
70. Fong AC, Schatz H. Central retinal vein occlusion in young adults. *Surv Ophthalmol* 1993;37:393-417.
71. Dodson PM, Kritzing EE. Underlying medical conditions in young patients and ethnic differences in retinal vein occlusion. *Trans Ophthalmol Soc U K* 1985;104 (Pt 2):114-9.
72. Abu el-Asrar AM, al-Momen AK, al-Amro S, Abdel Gader AG, Tabbara KF. Prothrombotic states associated with retinal venous occlusion in young adults. *Int Ophthalmol* 1996;20:197-204.
73. Baumgartner A, Pournaras CJ. Retinal vascular occlusion in a young patient with hemostatic abnormalities. *Klin Monbl Augenheilkd* 1991;198:371-3.
74. Saraux H, Dupuy E, Caen J. Thrombose veineuse rétinienne et facteurs de la coagulation chez les sujets jeunes. *J Fr Ophthalmol* 1982;5:125-7.
75. Bashshur ZF, Taher A, Masri AF, Najjar D, Arayssi TK, Nouredin BN. Anticardiolipin antibodies in patients with retinal vein occlusion and no risk factors: a prospective study. *Retina* 2003;23:486-90.
76. Incorvaia C, Bandello F, Parmeggiani F, D'Angelo S, Costagliola C, Sebastiani A. Recurrent central retinal vein occlusion in a young thrombophilic patient with factor V Leiden mutation. *Eur J Ophthalmol* 2002;12:131-4.
77. Kuhl C, Hattenbach LO, Scharrer I, Koch F, Ohrloff C. High prevalence of resistance to APC in young patients with retinal vein occlusion. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2002;240:163-8.
78. Glacet-Bernard A, Chabanel A, Lelong F, Samama MM, Coscas G. Elevated erythrocyte aggregation in patients with central retinal vein occlusion and without conventional risk factors. *Ophthalmology* 1994;101:1483-7.
79. Larsson J, Hillarp A, Olafsdottir E, Bauer B. Activated protein C resistance and anticoagulant proteins in young adults with central retinal vein occlusion. *Acta Ophthalmol Scand* 1999;77:634-7.
80. Shahuvarayan ML, Melkonyan AK. Central retinal vein occlusion risk profile: a case-control study. *Eur J Ophthalmol* 2003;13:445-52.
81. Francis PJ, Stanford MR, Graham EM. Dehydration is a risk factor for central retinal vein occlusion in young patients. *Acta Ophthalmol Scand* 2003;81:415-6.
82. Dodds EM, Lowder CY, Foster RE. Plasmapheresis treatment of central retinal vein occlusion in a young adult. *Am J Ophthalmol* 1995;119:519-21.
83. Mansour AM, Walsh JB, Goldberger S, Henkind P. Role of diabetes mellitus on the natural history of central retinal vein occlusion. *Ophthalmologica* 1992;204:57-62.
84. Swart J, Reichert-Thoen JW, Suttorp-Schulten MS, van Rens GH, Polak BC. Diabetes mellitus: a risk factor affecting visual outcome in branch retinal vein occlusion. *Eur J Ophthalmol* 2003;13:648-52.
85. Giuffrè G, Palumbo C, Randazzo-Papa G. Optociliary veins and central retinal vein occlusion. *Br J Ophthalmol* 1993;77:774-7.
86. Fuller JJ, Mason JO, 3rd, White MF, Jr., McGwin G, Jr., Emond TL, Feist RM. Retinochoroidal collateral veins protect against anterior segment neovascularization after central retinal vein occlusion. *Arch Ophthalmol* 2003;121:332-6.

CLASSIFICATION

Agnes GLACET-BERNARD

III-3-1. OCCLUSION DE LA VEINE CENTRALE DE LA RETINE

Si l'on considère l'ensemble des OVCR, on va retrouver des formes de gravité différente où l'acuité visuelle peut être parfaitement conservée ou, à l'opposé, effondrée. Comme Eva Kohner, on pourrait considérer qu'il existe une **continuité** dans la gravité, sans formes cliniques distinctes, qui rend compte de la *grande diversité* des OVCR [1]. Cependant, une classification est malgré tout utile pour tenter de définir le degré de sévérité de l'occlusion, d'évaluer les possibles complications qui sont liées à certains aspects cliniques et d'orienter les indications thérapeutiques.

Toutefois, les classifications proposées ne peuvent tenir compte du paramètre évolutif et se contentent de décrire l'occlusion à l'instant de l'examen ; c'est là une de leurs limites majeures. Pour éviter de raser à tort un patient qui présente initialement une forme bénigne, il est nécessaire de ne pas méconnaître dans les classifications cette notion d'évolution spontanée vers l'amélioration et surtout vers l'aggravation, très fréquente en matière d'OVCR.

La grande majorité des classifications sont basées sur la présence ou l'absence de territoires ischémiques, évalués sur l'angiographie à la fluoresceïne, car ils conditionnent en grande partie le pronostic. A partir de cette même base, les classifications sont pourtant très nombreuses car le seuil de la surface ischémique qui fait passer d'une forme bien perfusée à une forme ischémique est très variable selon les publications.

III-3-3.1. CLASSIFICATION DE GABRIEL COSCAS (1978)

Dans cet esprit, Coscas a défini en 1978 quatre formes d'OVCR [2]. L'avantage de cette classification est qu'elle reste descriptive et non quantitative. Elle est donc très facile à employer et est toujours largement utilisée.

La forme avec capillaropathie ischémique, la plus rare (10 à 15 %) et de loin la plus sévère, touche souvent les patients de plus de 70 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.

La forme avec capillaropathie œdémateuse, plus fréquente initialement (60 à 80 %), 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 démontrant sa conversion en forme ischémique.

La forme avec capillaropathie mixte 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.

La forme sans capillaropathie ou avec capillaropathie minimale est également nommée « forme régressive du sujet jeune », bien qu'une évolution favorable ne soit pas observée dans tous les cas.

III-3-3.2. CLASSIFICATION EN 2 FORMES : ISCHÉMIQUE / NON-ISCHÉMIQUE

Dans un souci de simplification, la majorité des classifications actuelles ne comportent que 2 formes : *ischémique (non-perfusée)* ou *non-ischémique (bien perfusée)*, toujours basées 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 et qui peut varier de 2 à 200 surfaces papillaires selon les écoles [3-5].

Depuis la *Central Vein Occlusion Study (CVOS)*, l'existence d'une zone de 10 surfaces papillaires (SP) est couramment utilisée, dans un esprit de normalisation. Malheureusement, cette zone de 10 surfaces papillaires est en fait très petite (environ la surface d'un disque de 3,5 diamètres papillaires de diamètre) et ne fait pas courir un risque significatif d'évolution vers une complication néovasculaire. Les conclusions de la CVOS elle-même montraient qu'une surface d'*ischémie initiale de 75 SP* était associée de manière significative au risque de néovascularisation, ce qui n'était pas le cas d'une surface de 10 SP [6]. La figure 1 montre la répartition des formes ischémiques et non-ischémiques dans la CVOS. Il faut garder à l'esprit que les formes isch-

miques sont sous-évaluées car les patients qui présentaient une néovascularisation à la visite d'inclusion étaient éliminés. Cependant, le seuil très bas définissant cette forme explique le pourcentage relativement élevé de formes ischémiques.



Figure 1. Répartition des formes cliniques d'OVCR à l'inclusion dans la CVOS [7]

III-3-3.3. QUANTIFICATION DE L'ISCHÉMIE – ETUDE PRONOSTIQUE DE CRETEIL (1994)

Dans un but de mieux préciser la surface ischémique et de mieux évaluer le pronostic, cette étude avait subdivisé les OVCR selon 4 formes [4] :

- la forme avec ischémie minimale inférieure à 10 diamètres papillaires (DP) (correspondant environ à 13 SP)
- la forme avec ischémie modérée entre 10 et 100 DP
- la forme avec ischémie marquée entre 100 et 200 DP (100DP correspond schématiquement à une ischémie de la moitié périphérique des 4 quadrants)
- et la forme avec ischémie sévère supérieure à

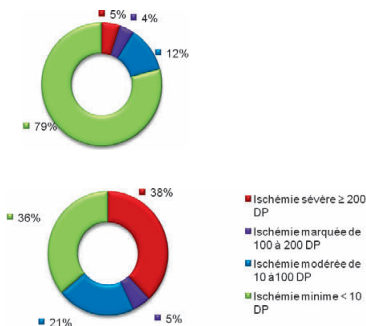


Figure 2 : Répartition entre ces différentes formes à l'état initial (en haut) et final (en bas) des OVCR [4].

200DP (correspondant à une ischémie occupant les 4 quadrants périphériques et s'étendant éventuellement au pôle postérieur, Figure 2)

III-3-3.4. CLASSIFICATION DE HAYREH (1983-1990)

La classification d'Hayreh se distingue car c'est la première et la seule qui ne soit pas uniquement basée sur l'angiographie [8, 9]. Il distingue deux formes cliniques dont le pronostic est totalement différent : la forme non-ischémique appelée autrefois « venous stasis retinopathy » de bon pronostic et la forme ischémique (ancienne « forme hémorragique »). Depuis ses premières publications sur le sujet, la proportion de formes ischémiques selon sa définition, reste globalement stable, évaluée à environ 20 à 25% de l'ensemble des OVCR (Fig. 3).

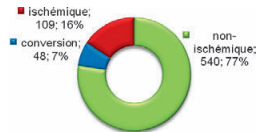


Figure 3. Répartition des formes cliniques selon Hayreh, au stade final de l'OVCR [10].

La forme ischémique 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 rétinienne nombreuses et en flaqes associées à une rétine pâle et des nodules cotonneux fréquents, et présence de territoires étendus de non-perfusion capillaire en angiographie [11]. 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 sont aussi pris en considération : l'électrorétinogramme et le réflexe pupillaire afferent. Dans les formes ischémiques ainsi définies, l'incidence de la néovascularisation du segment antérieur est de 65 à 80% [9].

En conclusion, on constate facilement, d'après les graphiques très différents les uns des autres, que ces classifications aboutissent à des répartitions des formes d'OVCR peu comparables d'une étude à une autre. Pour bien interpréter les résultats d'une publication, il est donc fondamental d'avoir vérifié quel était le type de classification utilisée par les auteurs.

Devant ces nombreuses propositions de classification, la meilleure solution est de s'attacher à décrire les caractéristiques de l'OVCR, comme le proposait Gabriel Coscas. 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 conduirait dans certains cas à 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 des plus sévères.

III-3-2. OCCLUSION DE BRANCHE VEINEUSE

Beaucoup moins de classifications ont été proposées pour définir les OBV. La classification descriptive de Coscas semble être la seule qui reste couramment employée, définissant les formes avec capillaropathie œdémateuse, mixtes, ischémique et sans capillaropathie. L'absence de quantification des territoires ischémiques rend cette classification facilement transposable aux OBV.

La Branch Vein Occlusion Study avait défini, en 1974, les formes ischémiques d'OBV sur la présence d'une surface non-perfusée au moins égale à un disque de 5 diamètres papillaires de diamètre [12].

RÉFÉRENCES

1. Kohner EM, Laatikainen L, Oughton J. The management of central retinal vein occlusion. *Ophthalmology* 1983;90:484-7.
2. Coscas G, Dhermy P. Occlusions veineuses rétinienne. Masson ed, Paris 1978.
3. Wolf S, Arend O, Bertram B, Remky A, Schulte K, Wald KJ et al. Hemodilution therapy in central retinal vein occlusion. One-year results of a prospective randomized study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1994;32:33-9.
4. Glacet-Bernard A, Coscas G, Chabanel A, Zourdaini A, Lelong F, Samama MM. Prognostic factors for retinal vein occlusion: prospective study of 175 cases. *Ophthalmology* 1996;103:551-60.
5. The Central Vein Occlusion Study Group. Natural history and clinical management of central retinal vein occlusion. *Arch Ophthalmol* 1997;115:486-91.
6. A randomized clinical trial of early panretinal photocoagulation for ischemic central vein occlusion. The Central Vein Occlusion Study Group N report. *Ophthalmology* 1995;102:1434-44.
7. Natural history and clinical management of central retinal vein occlusion The Central Vein Occlusion Study Group. *Arch Ophthalmol* 1997;115:486-91.
8. Hayreh SS. Classification of central retinal vein occlusion. *Ophthalmology* 1983;90:458-74.
9. Hayreh SS, Rojas P, Podhajsky P, Montague P, Woolson RF. Ocular neovascularization with retinal vascular occlusion-III. Incidence of ocular neovascularization with retinal vein occlusion. *Ophthalmology* 1983;90:488-506.
10. Hayreh SS, Podhajsky PA, Zimmerman MB. Natural history of visual outcome in central retinal vein occlusion. *Ophthalmology* 2011;118:119-33 e1-2.
11. Hayreh SS, Klugman MR, Beri M, Kimura AE, Podhajsky P. Differentiation of ischemic from non-ischemic central retinal vein occlusion during the early acute phase. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1990;28:201-17.
12. Argon laser scatter photocoagulation for prevention of neovascularization and vitreous hemorrhage in branch vein occlusion. A randomized clinical trial. Branch Vein Occlusion Study Group. *Arch Ophthalmol* 1986;104:34-41.

PRONOSTIC DES OCCLUSIONS VEINEUSES RETINIENNES

Agnès GLACET-BERNARD

Entre la récupération ad integrum et la perte totale de la vision voire du globe oculaire, l'éventail des évolutions possibles est extrêmement large. Cependant, l'ensemble des auteurs s'accorde sur le point qu'il est impossible d'établir un pronostic visuel définitif *avant le 4^{ème} mois* [1], ce qui correspond à la période où le risque de conversion diminue sensiblement. Toutefois, pour répondre à la demande légitime du patient sur son avenir visuel, plusieurs études se sont attachées à déterminer ce qui, dans l'expression de l'OVR ou dans les éléments du terrain, pourrait avoir une incidence sur le pronostic et guider ainsi le protocole de surveillance des patients.

III-4-1. ÉLÉMENTS DU PRONOSTIC LIÉS AUX CARACTÉRISTIQUES CLINIQUES DE L'OVR

Le niveau d'acuité visuelle initiale

Dans la CVOS, l'évolution de 714 cas d'OVCR a montré que, si le risque de néovascularisation est proportionnel à l'étendue de l'ischémie rétinienne, le *niveau initial d'acuité visuelle* est néanmoins un bon élément prédictif de l'acuité visuelle finale et du risque de néovascularisation [2]. En effet, si l'acuité visuelle est au départ à 5/10 ou plus, elle restera bonne (>5/10) dans les 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.

A l'inverse, si l'acuité visuelle est abaissée dès le départ à moins de 1/10, elle se maintient malheureusement à ce niveau dans la grande majorité des cas (79%) avec risque de rubéose irienne dans 54% des cas (Fig. 1). Cette valeur pronostique de l'acuité visuelle initiale est largement confirmée dans la littérature [3-6] et constitue le point clé d'appréciation de la sévérité de l'occlusion qui définira le protocole de suivi.

L'**angiographie à la fluorescéine** qui analyse la perfusion de l'arbre vasculaire rétinien est l'examen de choix dans la détermination du pronostic dès le stade initial. L'élément le plus déterminant est la recherche et l'évaluation de l'étendue des zones de non-perfusion capillaire. Leur présence, même peu étendue (10 surfaces papillaires ou plus), est fortement associée à une mauvaise acuité visuelle finale et au risque de néovascularisation [3, 6, 7].

La **tomographie en cohérence optique** est maintenant un examen non invasif largement pratiqué, et

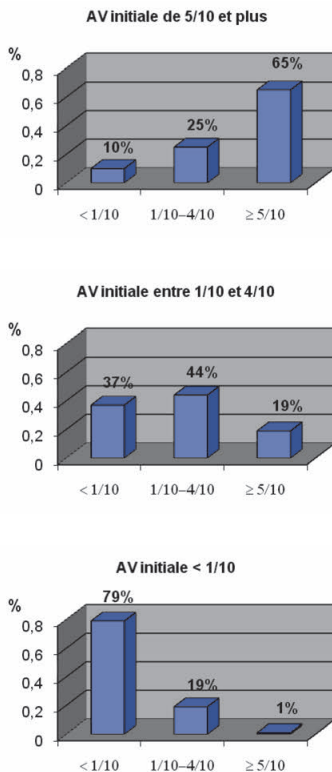


Figure 1 : Pronostic visuel final selon le niveau d'acuité visuelle initiale, d'après la CVOS [2].

dont la valeur pronostique a été l'objet de récentes études. La corrélation entre l'épaisseur du centre de la macula et l'acuité a donné au départ des résultats discordants ; en effet, l'atrophie maculaire tardive des formes ischémiques contrariait la tendance à une corrélation négative entre l'épaisseur maculaire et l'acuité visuelle [8]. En analysant les OVCR dans le courant de la première année, cette corrélation

inverse est bien confirmée.

Il semble exister une **épaisseur maculaire** limite à partir de laquelle la chance de récupérer une bonne acuité visuelle s'amenuise [9] : si l'épaisseur rétinienne centrale (épaisseur de la rétine neurosensorielle sans celle du décollement séreux sous-rétinien éventuellement associé) dépasse 700 microns au cours du suivi, alors l'espoir d'avoir une acuité visuelle finale supérieure ou égale à 5/10 est pratiquement nulle ; de plus, dans 79% des cas l'OVCR est de forme ischémique avec ischémie maculaire dans 27% des cas. *Cette relation étroite entre épaisseur maculaire et ischémie rétinienne périphérique est confirmée par Schroff dans les OBV* : l'augmentation de l'épaisseur maculaire en OCT à 3 mois serait l'indication de l'apparition possible d'une ischémie rétinienne [10].

L'analyse précise de **l'architecture maculaire**, rendue possible par les dernières générations d'OCT spectral-domain, permet aussi l'appréciation du pronostic (voir chapitre III-1-3.). La visibilité de l'interface des segments externes et internes des photorécepteurs ainsi que celle de la limitante externe sont un élément de bon pronostic retrouvé par de nombreux auteurs [9, 11]. Certes, l'existence d'un œdème maculaire important gêne souvent considérablement au début l'appréciation de ces repères, mais ils redevenaient mieux analysables dès lors que l'œdème a régressé ou disparu, généralement sous l'effet de l'injection intravitréenne d'une substance anti-œdémateuse [11]. On peut donc éventuellement considérer l'intérêt d'une première injection-test qui permettrait de vérifier la possibilité de récupération visuelle ainsi que l'intégrité des couches postérieures.

Le développement de circulation de suppléance semble être un élément favorable pouvant conduire à une meilleure récupération visuelle. Verhoff le premier avait évoqué l'idée que la présence de boucles prépapillaires, témoins d'une anastomose optico-ciliaire, pouvait être associée à un bon pronostic dans les OVCR [12].

Cependant, des circulations de suppléance peuvent se situer en arrière de la papille et ne pas être visibles à l'examen du fond d'œil. De nombreuses études discordantes ont étudié ce paramètre, pour conclure finalement que ces anastomoses visibles cliniquement n'ont probablement pas de signification pronostique statistiquement significative [3, 13, 14]. Cependant, les résultats de la Central Vein Occlusion Study en 1997 mentionnaient que les patients ayant des veines collatérales avaient un *peu moins de risques de développer un glaucome néovasculaire* [15]. De plus, dans une étude rétrospec-

tive qui éliminait les anastomoses de formation tardive [16], la présence de suppléances optico-ciliaires était associée à un risque 10 fois moindre de néovascularisation du segment antérieur.

Pour Hayreh, les yeux ayant développé des circulations collatérales avaient une acuité visuelle initiale moins bonne que les yeux sans circulation de suppléance, et avaient un temps de résorption de l'œdème maculaire plus long (40 mois versus 21 mois) ; de plus, les yeux sans collatérales avaient une un meilleur gain visuel après résorption de l'œdème que les yeux sans suppléances (76% versus 43%) [17].

En conclusion, la présence de ces boucles prépapillaires peut donc être considérée comme un élément de pronostic plutôt favorable par rapport au risque néovasculaire ; cependant, ces anastomoses se développent progressivement au cours des premiers mois (délai moyen de 15 mois), ce qui fait que *ce signe ne peut être pris en compte lors de la consultation initiale*.

La création d'une circulation de suppléance peut aussi être recherchée sur le plan thérapeutique comme c'est le cas du traitement laser proposé par Mac Allister (cf chapitre IV-5-3.), ce qui est un argument indirect de son efficacité. Le développement de circulations de suppléance est aussi l'argument invoqué pour expliquer le bénéfice observé après chirurgie du segment postérieur comme la neurotomie radiaire et aussi la simple vitrectomie (cf chapitre IV-5-3.).

L'œdème de la papille a aussi été interprété tantôt comme un élément de bon pronostic, tantôt comme un élément de mauvais pronostic visuel. Dans une étude comparant la valeur pronostique de l'œdème de la papille, de l'angiographie, de l'acuité visuelle et de l'électro-physiologie oculaire [6], l'œdème de la papille s'est révélé avoir une valeur pronostique modérée péjorative pour l'acuité visuelle finale et le risque de néovascularisation. L'angiographie à la fluorescéine et l'acuité visuelle initiale avaient une meilleure valeur pronostique, et celle de l'électro-physiologie oculaire était encore meilleure, principalement le temps de culmination de l'onde b en « ERG flicker ».

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 [18, 19] ; la néovascularisation de l'iris, non influencée par le décollement du vitré constitue cependant la complication la plus sévère des OVCR. Le décollement postérieur du vitré semble

également prévenir le risque d'œdème maculaire persistant ; à l'inverse, la persistance d'adhérences vitréo-maculaires semble le favoriser [19-21].

III-4-2. ELEMENTS DU PRONOSTIC LIES AU TERRAIN

Parmi les caractères liés au terrain, de nombreuses études [3, 22-25] 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 [24].

La présence d'un **facteur de risque vasculaire**, comme l'hypertension artérielle, les antécédents cardio-vasculaires, 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 [22, 26]. Hayreh a aussi démontré que le **tabagisme** était associé au risque de conversion [17].

Le diabète tient une place spéciale car il joue habituellement et que les patients sous antiagrégant plaquettaire ou sous anticoagulant avaient une récupération finale moins bonne que les patients n'ayant pas ces traitements au départ [27]. 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 [24].

Certaines **données biologiques** peuvent également faire 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, et du fibrinogène [3, 28-31].

III-4-3. PRONOSTIC GENERAL

Les études épidémiologiques sur ce sujet sont régulièrement discordantes. Les premières études ne montraient pas de risque accru de mortalité ou de morbidité chez ces patients [32, 33], semblant démontrer que l'accident vasculaire rétinien ne reflétait pas un état cardiovasculaire précaire mais résultait des particularités anatomiques de la circulation sanguine rétinienne, terminale sans possibilité d'anastomose et exposée aux contraintes de la pression intraoculaire.

La méta-analyse récente des populations étudiées par la Beaver Dam Eye Study et la Blue Mountains Eye Study sont moins rassurantes [34]. Parmi les 8384 participants suivis 12 ans, la mortalité par accident vasculaire cardiaque ou cérébral était de 31,3% (26% et 5,3% respectivement) pour les patients ayant une OVR (veine centrale et branche) et 21,6% (17,1% et 4,5% respectivement pour l'ac-

cident cardiaque et cérébral) pour les patients sans OVR. En ajustant l'étude statistique aux autres facteurs de risque connus (âge, sexe, indice de masse corporelle, hypertension, diabète, tabagisme, glaucome et site de l'étude) il n'existait pas de lien entre mortalité vasculaire et OVR pour le groupe entier. Par contre, en analysant seulement les patients âgés de moins de 70 ans, on constatait que le risque de mortalité cardiovasculaire était multiplié par 2,5 pour les patients présentant une OVR.

Dans une large étude faite à l'échelle du pays à Taiwan, les auteurs n'ont pas retrouvé d'association entre OVR (veine centrale et branches) et accident vasculaire cérébral, sauf pour le groupe des patients âgés de 60 à 69 ans [35]. En effet, un accident vasculaire cérébral a été observé dans 35% des patients ayant une OVR et 19,9% des témoins comparables en ce qui concerne l'âge et le sexe. Si cette différence semble importante, l'étude statistique ne retrouvait pas de différence significative après ajustement des autres facteurs de risque associés. Dans cette même population, aucune corrélation n'a pu être établie entre la survenue d'une OVR et l'apparition d'un accident cardiaque à 3 ans [36]. Dans une étude plus modeste étudiant 329 occlusions de branche veineuse, aucune corrélation n'a été retrouvée avec une élévation de mortalité de ces patients [37].

RÉFÉRENCES

1. Kohner EM, Laatikainen L, Oughton J. The management of central retinal vein occlusion. *Ophthalmology* 1983;90:484-7.
2. The Central Vein Occlusion Study Group. Natural history and clinical management of central retinal vein occlusion. *Arch Ophthalmol* 1997;115:486-91.
3. Glacet-Bernard A, Coscas G, Chabanel A, Zourdaini A, Lelong F, Samama MM. Prognostic factors for retinal vein occlusion: prospective study of 175 cases. *Ophthalmology* 1996;103:551-60.
4. Minturn J, Brown GC. Progression of nonischemic central retinal vein obstruction to the ischemic variant. *Ophthalmology* 1986;93:1158-62.
5. Hayreh SS, Klugman MR, Beri M, Kimura AE, Podhajsky P. Differentiation of ischemic from non-ischemic central retinal vein occlusion during the early acute phase. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1990;228:201-17.
6. Hvarfner C, Larsson J. Is optic nerve head swelling of prognostic value in central retinal vein occlusion? *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2003;241:463-7.
7. A randomized clinical trial of early panretinal photocoagulation for ischemic central vein occlusion. The Central Vein Occlusion Study Group N report. *Ophthalmology* 1995;102:1434-44.

8. Ota M, Tsujikawa A, Murakami T, Yamaike N, Sakamoto A, Kotera Y et al. Foveal photoreceptor layer in eyes with persistent cystoid macular edema associated with branch retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol* 2008;145:273-80.
9. Martinet V, Guigui B, Glacet-Bernard A, Zourdaini A, Coscas G, Soubrane G et al. Macular edema in retinal vein occlusion: correlation study between optical coherence tomography, fluorescein angiography and visual acuity. *ARVO* 2008;poster #D1003.
10. Shroff D, Mehta DK, Arora R, Narula R, Chauhan D. Natural history of macular status in recent-onset branch retinal vein occlusion: an optical coherence tomography study. *Int Ophthalmol* 2008;28:261-8.
11. Ota M, Tsujikawa A, Kita M, Miyamoto K, Sakamoto A, Yamaike N et al. Integrity of foveal photoreceptor layer in central retinal vein occlusion. *Retina* 2008;28:1502-8.
12. Verhoff F. Obstruction of the central retinal vein. *Ophthalmic Rev* 1907;25:353-57.
13. Giuffrè G, Palumbo C, Randazzo-Papa G. Optociliary veins and central retinal vein occlusion. *Br J Ophthalmol* 1993;77:774-7.
14. Quinlan PM, Elman MJ, Bhatt AK, Mardesich P, Enger C. The natural course of central retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol* 1990;110:118-23.
15. Natural history and clinical management of central retinal vein occlusion The Central Vein Occlusion Study Group. *Arch Ophthalmol* 1997;115:486-91.
16. Fuller JJ, Mason JO, 3rd, White MF, Jr., McGwin G, Jr., Emond TL, Feist RM. Retinohoroidal collateral veins protect against anterior segment neovascularization after central retinal vein occlusion. *Arch Ophthalmol* 2003;121:332-6.
17. Hayreh SS, Podhajsky PA, Zimmerman MB. Natural history of visual outcome in central retinal vein occlusion. *Ophthalmology* 2011;118:119-33 e1-2.
18. Akiba J, Kado M, Kakehashi A, Trempe CL. Role of the vitreous in posterior segment neovascularization in central retinal vein occlusion. *Ophthalmic Surg* 1991;22:498-502.
19. Hikichi T, Konno S, Trempe CL. Role of the vitreous in central retinal vein occlusion. *Retina* 1995;15:29-33.
20. Schepens CL, Avila MP, Jalkh AE, Trempe CL. Role of the vitreous in cystoid macular edema. *Surv Ophthalmol* 1984;28 Suppl:499-504.
21. Kado M, Jalkh AE, Yoshida A, Takahashi M, Wazen N, Trempe CL et al. Vitreous changes and macular edema in central retinal vein occlusion. *Ophthalmic Surg* 1990;21:544-9.
22. Chaîne G, Tolub O, François C, Coscas G. Éléments de pronostic défavorable des occlusions de la veine centrale de la rétine de type oedémateux. *Bull Mem Soc Fr Ophthalmol* 1985;96:403-06.
23. Hayreh SS, Zimmerman MB, Podhajsky P. Incidence of various types of retinal vein occlusion and their recurrence and demographic characteristics. *Am J Ophthalmol* 1994;117:429-41.
24. Keenan JM, Dodson PM, Kritzinger EE. Are there medical conditions specifically underlying the development of rubeosis in central retinal vein occlusion? *Eye* 1993;7 (Pt 3):407-10.
25. The Central Vein Occlusion Study Group. Baseline and early natural history report. *Arch Ophthalmol* 1993;111:1087-95.
26. The Eye Disease Case-Control Study G. Risk factors for central retinal vein occlusion. *Arch Ophthalmol* 1996;114:545-54.
27. Hayreh SS, Podhajsky PA, Zimmerman MB. Central and hemicentral retinal vein occlusion: role of antiplatelet aggregation agents and anticoagulants. *Ophthalmology* 2011;118:1603-11.
28. Remky A, Arend O, Jung F, Kiesewetter H, Reim M, Wolf S. Haemorrhology in patients with branch retinal vein occlusion with and without risk factors. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1996;234 Suppl 1:S8-12.
29. Ring CP, Pearson TC, Sanders MD, Wetherley-Mein G. Viscosity and retinal vein thrombosis. *Br J Ophthalmol* 1976;60:397-410.
30. Trope GE, Lowe GD, McArdle BM, Douglas JT, Forbes CD, Prentice CM et al. Abnormal blood viscosity and haemostasis in long-standing retinal vein occlusion. *Br J Ophthalmol* 1983;67:137-42.
31. Piermarocchi S, Segato T, Bertoja H, Midena E, Zucchetto M, Girolami A et al. Branch retinal vein occlusion: the pathogenetic role of blood viscosity. *Ann Ophthalmol* 1990;22:303-11.
32. Mansour AM, Walsh JB, Henkind P. Mortality and morbidity in patients with central retinal vein occlusion. *Ophthalmologica* 1992;204:199-203.
33. Elman MJ, Bhatt AK, Quinlan PM, Enger C. The risk for systemic vascular diseases and mortality in patients with central retinal vein occlusion. *Ophthalmology* 1990;97:1543-8.
34. Cugati S, Wang JJ, Knudtson MD, Rohtchina E, Klein R, Klein BE et al. Retinal vein occlusion and vascular mortality: pooled data analysis of 2 population-based cohorts. *Ophthalmology* 2007;114:520-4.
35. Ho JD, Liou SW, Lin HC. Retinal vein occlusion and the risk of stroke development: a five-year follow-up study. *Am J Ophthalmol* 2009;147:283-90 e2.
36. Hu CC, Ho JD, Lin HC. Retinal vein occlusion and the risk of acute myocardial infarction (correction of infarction): a 3-year follow-up study. *Br J Ophthalmol* 2009;93:717-20.
37. Christoffersen N, Gade E, Knudsen L, Juel K, Larsen M. Mortality in patients with branch retinal vein occlusion. *Ophthalmology* 2007;114:1186-9.

CHAPITRE IV

**TRAITEMENT
DES OCCLUSIONS
VEINEUSES RETINIENNES**

TRAITEMENT MEDICAL DES OCCLUSIONS VEINEUSES

Violaine CAILLAUX, Agnès GLACET-BERNARD

Bien que le traitement médical des occlusions veineuses ne fasse pas l'objet d'un consensus, il n'est pas à négliger et doit être envisagé dès la première consultation du patient. Il a plusieurs objectifs, dont le premier est de **tenter d'améliorer, dans la mesure du possible, les conditions circulatoires** dans les vaisseaux rétiens.

Une part importante du traitement médical est le **traitement des facteurs prédisposants** de l'occlusion veineuse. Ce volet du traitement repose donc sur le bilan étiologique qui revêt une importance parfois capitale. S'il est vrai généralement que le traitement des facteurs de risque ne modifie pas le pronostic de l'occlusion veineuse une fois qu'elle est constituée, il existe cependant des cas où le traitement d'une poussée aiguë d'hypertension artérielle peut améliorer rapidement l'évolution d'une occlusion veineuse, comme c'est aussi le cas du traitement d'une poussée d'hypertonie oculaire. Par ailleurs, la survenue d'une OVR a une implication connue sur la *morbidité* du patient (voir chapitre III-4-3.), ce qui fait que le bon équilibre des facteurs de risque est indiqué pour en limiter les effets ; de même, il pourra avoir aussi un rôle dans la prévention d'un accident sur l'œil adelphe.

Si le traitement d'un *glaucome* sous-jacent ou d'une hypertonie revient à part entière à l'ophtalmologue, le traitement des autres facteurs prédisposants est le résultat d'une **collaboration multidisciplinaire** et il est souvent confié au médecin traitant, au cardiologue, à l'hématologue ou encore au pneumologue. Nous ne détaillerons pas ici cette prise en charge qui varie considérablement d'un patient à l'autre. Selon le résultat du bilan étiologique, il ne faudra pas oublier *d'arrêter un traitement hormonal par voie orale à visée contraceptive*, ce qui n'est pas le cas du traitement substitutif de la ménopause (voir chapitre II-3-3), traiter une *apnée du sommeil*, affection encore largement méconnue qui obère gravement le pronostic général du patient (voir chapitre II-3-2), apporter une supplémentation vitaminique simple et peu coûteuse en cas d'élévation du taux d'homocystéinémie (voir chapitre II-4-1.), etc. Pour revenir au **traitement ophtalmologique du glaucome et de l'hypertonie**, il semble intéressant de tenir compte dans la mesure du possible, de l'*effet potentiel des collyres hypotonisants sur la circu-*

lation sanguine au niveau de la rétine et de la papille, et sur l'œdème rétinien (voir **Tableau 2 du Chapitre II-2**). Cependant, si les effets vasculaires de certains collyres sont bien établis, aucune étude n'a été entreprise pour vérifier si ce paramètre influence réellement l'évolution d'une OVR.

IV-1-1. TRAITEMENTS ANTIAGREGANTS PLAQUETTAIRES

Mode d'action des antiagrégants plaquettaires dans les thromboses.

Les antiagrégants plaquettaires comprennent plusieurs catégories de substances dont les mécanismes moléculaires d'action sont différents, mais aboutissant tous à l'inhibition de l'agrégation plaquettaire.

On distingue schématiquement 2 catégories : les inhibiteurs de la cyclo-oxygénase 1 (COX), dont le chef de file est l'aspirine, qui inhibent la voie du thromboxane A₂, et les inhibiteurs de la voie de l'ADP (ticlopidine, clopidogrel). Ils permettent ainsi de prévenir la formation de thrombose en agissant sur la phase de l'hémostase primaire qui dérive de l'activation plaquettaire.

En plus de l'action antiagrégante plaquettaire, l'aspirine semble avoir une action antiagrégante érythrocytaire pouvant agir sur la viscosité locale comme les correcteurs rhéologiques (données expérimentales non publiées).

L'aspirine en tant qu'antiagrégant plaquettaire, est indiquée dans la prévention primaire et secondaire des complications ischémiques thrombotiques artérielles. En effet, le rôle des plaquettes est plus important dans les thromboses artérielles que dans les thromboses veineuses : les thrombi veineux sont faits principalement d'érythrocytes et de fibrine alors que les thrombi artériels contiennent surtout des amas de plaquettes et de globules blancs et rouges. À la vue de ces données pharmacologiques, les antiagrégants plaquettaires ne semblent pas pertinents dans le traitement (curatif ou préventif) de l'OVR elle-même, mais pourraient avoir un intérêt dans la prise en charge d'un terrain à risque cardiovasculaire associé.

Effets du traitement antiagrégant plaquettaire dans les OVR

Aucune étude prospective randomisée n'a été entreprise pour évaluer l'effet de l'aspirine dans les

occlusions veineuses rétinienne. Dans une étude rétrospective portant sur 160 OVCR, les auteurs n'ont pas retrouvé un meilleur pronostic visuel chez les patients sous acide acétylsalicylique [1]. Plus récemment, Hayreh a démontré, dans une série de 702 OVCR ou OVHC, que le pronostic des patients initialement sous traitement antiagrégant plaquettaire ou anticoagulant était moins bon que celui des patients n'ayant pas ces traitements, avec une composante hémorragique plus marquée [2]. Après ajustement à l'âge et aux principaux facteurs de risque, le risque d'aggravation des OVCR initialement non-ischémiques était 2,24 fois plus élevé chez les patients prenant ces traitements qu'en l'absence de ce type de traitement (CI : 1,14-4,41). Si l'aspirine ne semble pas avoir de rôle curatif, son éventuel rôle préventif n'est pas non plus démontré. La prise d'un traitement antiagrégant plaquettaire serait même associée à une augmentation du risque de survenue d'une OVR [3]. Il s'agit probablement d'un facteur confondant, lié au risque cardio-vasculaire accru chez les patients atteints d'OVR (voir chapitre II-3-1).

Une étude expérimentale chez le lapin a mis en évidence l'efficacité d'un traitement par ticlopidine (Ticlid®) dans la prévention de l'occlusion veineuse rétinienne [4]. Un autre essai clinique randomisé et contrôlé a retrouvé, en curatif, une amélioration significative de l'acuité visuelle sous ticlopidine, en comparaison à un placebo, dans les occlusions de branches veineuses rétinienne (54 yeux), mais les résultats étaient non significatifs pour les OVCR (35 yeux). L'amélioration était plus fréquente si le traitement était administré chez des patients ayant initialement des troubles de l'agrégation plaquettaire [5].

Néanmoins, la ticlopidine présente des effets secondaires parfois sévères (hépatiques et surtout hématoLOGIQUES : agranulocytose, aplasie médullaire, thrombopénie) et n'est pas couramment prescrite. Le clopidogrel (Plavix®), molécule plus récente de la même classe pharmacologique (thiénopyridines), lui est souvent préféré car mieux toléré, mais aucune étude n'a précisé son efficacité dans les OVR.

En résumé, malgré l'absence d'études concluantes sur le sujet, les antiagrégants plaquettaires sont couramment prescrits en pratique quotidienne. Ce traitement simple, par voie orale, peu contraignant et peu coûteux, présente surtout un intérêt dans la prévention des complications de l'artériosclérose, fréquente chez ces patients.

IV-1-2 ANTICOAGULANTS

IV-1-2.1. ANTICOAGULANTS CLASSIQUES, HEPARINES NON FRACTIONNEES ET ANTI-VITAMINES K

Mode d'action des Anticoagulants

Les héparines sont des inhibiteurs indirects de la thrombine, en agissant par l'intermédiaire d'un cofacteur plasmatique, l'antithrombine III. L'AT III est un inhibiteur physiologique de la coagulation qui provoque l'inactivation progressive de certains facteurs activés de la coagulation. En présence d'héparine, l'AT III acquiert une activité inhibitrice immédiate.

Les **antivitamines K** agissent par inhibition compétitive de la synthèse hépatique de certains facteurs de la coagulation vitamine K-dépendants (facteurs II, VII, IX et X).

Les anticoagulants sont utilisés dans le traitement préventif et curatif des maladies thromboemboliques afin de prévenir l'apparition d'un thrombus, de limiter l'extension d'un thrombus déjà formé et d'accélérer la fibrinolyse physiologique.

Effets des Anticoagulants dans les OVR

Le traitement anticoagulant par héparine et antivitamine K a été largement utilisé dans le traitement des OVR, probablement par assimilation à la thrombose veineuse profonde des membres inférieurs. Dans cette dernière, le traitement anticoagulant a pour but principal de prévenir l'embolie pulmonaire et de limiter l'extension du caillot, et non la lyse du thrombus dans les veines profondes des membres inférieurs, qui est lentement dissout par les phénomènes locaux de fibrinolyse.

Comme pour les antiagrégants plaquettaires, les études sont rares sur l'effet des anticoagulants dans les OVR et leur efficacité n'a pas été démontrée, ni à titre curatif, ni à titre préventif. De plus, il n'est pas rare d'observer la survenue d'une occlusion veineuse rétinienne chez un patient déjà sous traitement anticoagulant [6, 7].

Aucune étude n'a comparé le traitement anticoagulant à l'évolution spontanée. Une étude française comparant les anticoagulants (héparine puis relais par anti-vitamine K) à l'hémodilution retrouvait une efficacité supérieure de l'hémodilution en termes d'amélioration de l'acuité visuelle à 3 mois. Le traitement combiné (hémodilution-anticoagulants) n'était pas supérieur à l'hémodilution seule [8].

Par ailleurs, les anticoagulants ne sont pas dénués de complications. Ils augmentent le risque hémorragique local et général, et doivent être interrom-

pus, si possible, en cas de néovascularisation. Ils peuvent néanmoins constituer un traitement approprié dans les rares cas où existent des anomalies avérées de la coagulation (anticoagulant circulant, résistance à la protéine C activée, déficit en antithrombine III...), après avis hématologique.

IV-1-2.2. LES HEPARINES DE BAS POIDS MOLECULAIRE (HBPM) : UNE CERTAINE EFFICACITE

Mode d'action des HBPM

Les héparines de bas poids moléculaires sont obtenues par fragmentation de polymères d'héparine non fractionnée. Elles présentent une activité antifacteur Xa prédominante, leur permettant de conserver une activité antithrombotique avec une réponse plus prédictible, tout en réduisant le risque hémorragique. Elles présentent par ailleurs, en plus de leur action antithrombotique, des propriétés anti-inflammatoires et immuno-modulatrices.

Effets des HBPM dans les OVR

Plus récemment, les HBPM ont été évaluées dans trois essais cliniques randomisés dans des occlusions de veine centrale et de branche rétinienne [9-11]. Ces études comparaient des doses thérapeutiques d'HBPM administrées en sous-cutané à des doses antiagrégantes d'aspirine (100 mg/j) : (dalteparine 100 UI/Kg/12h pendant 10 jours [9, 10] ou parnaparine 6400 UI/12h pendant 7 jours [11], suivi d'un traitement à mi-dose pour une durée totale de traitement de 20 jours pour la dalteparine et 90 jours pour la parnaparine). Le traitement était débuté dans les 15 [11] à 30 [9, 10] jours suivant le début des symptômes.

Une méta-analyse [12] de ces études randomisées retrouvait une différence d'acuité visuelle à 6 mois entre les groupes HBPM et aspirine de $-0,23 \log\text{-MAR}$ [IC 95%, $-0,38$; $-0,09$] en faveur des HBPM. Cette supériorité des HBPM comparée à l'aspirine concernait les occlusions de la veine centrale de la rétine, mais n'était pas retrouvée dans les occlusions de branche.

En pratique, les HBPM ont une bonne tolérance locale et générale, meilleure que les héparines non fractionnées et que les antivitamines K. Ces résultats encourageants peuvent faire rediscuter la place des anticoagulants dans l'arsenal thérapeutique des occlusions veineuses rétinienues. Ils présentent néanmoins l'inconvénient d'une administration invasive (injection sous-cutanée) quotidienne, de la nécessité d'une surveillance biologique de la tolérance (numération plaquettaire) en raison d'une

toxicité propre et potentiellement grave : la thrombopénie immunoallergique induite à l'héparine, en plus des risques hémorragiques communs aux autres anticoagulants, et parfois de la nécessité d'un monitoring biologique d'efficacité pour l'adaptation posologique (âges et poids extrêmes, insuffisance rénale).

IV-1-2.3. LES NOUVEAUX ANTICOAGULANTS : PLUS FACILES ET PLUS SURS, UNE VOIE D'AVENIR ?

De nouveaux anticoagulants oraux ont fait leur apparition, tel que le dabigatran (Pradaxa®), inhibiteur direct, réversible de la thrombine. Son efficacité a déjà été démontrée en cardiologie dans la prévention et le traitement des thromboses veineuses profondes et de l'embolie pulmonaire, ainsi que dans la fibrillation auriculaire [13-15]. Sa facilité d'administration par voie orale, son activité anticoagulante plus prédictible que les anticoagulants classiques, son profil de tolérance similaire et l'absence de nécessité de monitoring biologique d'efficacité ou de tolérance, rendent son utilisation aisée et plus sûre.

À l'avenir, avec d'autres molécules nouvelles, comme la bivalirudine, un dérivé recombinant de l'hirudine, ou l'argatroban, petite molécule dérivée de la L-arginine, ces nouveaux anticoagulants pourraient faire apparaître de nouvelles options thérapeutiques plus spécifiques des différentes situations cliniques, comme l'OVR.

IV-1-3 FIBRINOLYTIQUES

Mode d'action des fibrinolytiques

Les agents fibrinolytiques sont des activateurs directs ou indirects du plasminogène qui convertissent le plasminogène en plasmine, enzyme capable de dégrader la fibrine, composant principal des thrombus. Ils sont les seuls agents antithrombotiques capables de lyser un thrombus.

La *streptokinase* est une protéine qui se combine avec le pro-activateur du plasminogène. *L'urokinase* est une enzyme humaine synthétisée par le rein qui transforme directement le plasminogène en plasmine active. Le plasminogène peut également être activé de façon endogène par les activateurs tissulaires du plasminogène (rt-PA). Le *rt-PA* est un activateur tissulaire du plasminogène produit par recombinaison génétique. Ces activateurs activent de façon préférentielle le plasminogène lié à la fibrine, ce qui (en théorie) confine la fibrinolyse au thrombus et évite une activation généralisée.

L'administration systémique d'agents fibrinoly-

tiques a fait la preuve de son efficacité dans la prise en charge aiguë des épisodes d'occlusions vasculaires majeurs (syndrome coronarien aigu, embolie pulmonaire, ischémie aiguë des membres inférieurs et accident vasculaire cérébral).

Effets des fibrinolytiques dans les OVR

L'efficacité d'un traitement fibrinolytique dans les OVR pourrait suggérer la présence d'un thrombus dans les veines rétinienne dès le début de l'occlusion, ce qui n'est pas couramment admis comme hypothèse physiopathologique. Il se trouve que les traitements fibrinolytiques ont montré une efficacité discutée dans les OVR, ce qui tend à infirmer cette hypothèse. De plus, les fibrinolytiques, en fractionnant les molécules de fibrine et de fibrinogène, ont **une action rhéologique** en fluidifiant le sang circulant ; ce rôle rhéologique pourrait aussi contribuer aux améliorations cliniques constatées dans certaines études.

La streptokinase et l'urokinase ont été proposés en premier lieu dans le traitement des occlusions veineuses rétinienne [16-18]. Les résultats sur de petites séries montraient une tendance à l'amélioration de la vision, même en l'absence de preuve statistique. Par exemple, dans un essai randomisé évaluant les **injections intraveineuses** de streptokinase suivies d'un traitement anticoagulant oral pendant 6 mois, Kohner et col. observaient une détérioration visuelle chez seulement 5 des 20 patients traités, contre 12 des 20 patients contrôles (non traités) [16]. Cependant, l'administration par voie générale des fibrinolytiques expose à des complications hémorragiques locales (hémorragie intravitréenne, hématome sous-rétinien) pouvant être à l'origine de baisse d'acuité visuelle permanente (3 cas sur les 20 yeux traités de l'étude précédente), ainsi qu'à des complications hémorragiques générales graves (hémorragies intracrâniennes, gastro-intestinales...) pouvant alors engager le pronostic vital (décès dans 0,5% des cas). Plusieurs essais contrôlés ont été interrompus pour cette raison. Devant ce risque non négligeable, l'utilisation de ces fibrinolytiques par voie générale dans le traitement des OVR a été abandonnée et n'est pas recommandée [19].

De nouvelles études ont été instaurées lors de l'avènement de **l'activateur tissulaire du plasminogène (rt-PA)**, fibrinolytique plus puissant et plus spécifique, permettant théoriquement une meilleure efficacité même sur les caillots anciens, tout en évitant certaines complications hémorragiques.

Reim et col. ont comparé, dans une étude pilote,

l'effet d'une perfusion de 70mg de rt-PA en 90 minutes (traitement d'attaque habituel) suivie d'héparine à une perfusion plus lente (70mg par jour sur 3 jours) dans le but d'éviter d'éventuelles complications hémorragiques [20]. Après le traitement d'attaque classique, une accélération des temps circulatoires a été observée en vidéo-angiographie, parallèlement à une amélioration de la vision et une diminution de la viscosité sanguine ; cet effet n'a malheureusement duré que quelques jours. Dans un protocole de traitement moins dosé et prolongé sur 3 jours, aucun effet n'a été observé sur les temps circulatoires, ni sur l'acuité visuelle, ni sur la viscosité sanguine. Les patients étudiés avaient tous une OVCr sévère qui avait nécessité un traitement par photocoagulation au laser après quelques jours.

D'autres équipes allemandes continuent de s'intéresser à des protocoles utilisant de **faibles doses de rt-PA**, dans le but de réduire le risque de complications systémiques. Dans une étude rétrospective de 58 patients, les auteurs retrouvent l'efficacité d'un traitement précoce par hémomodulation ou par faibles doses de rt-PA pour tenter de restaurer le débit circulatoire dans les OVCr ischémiques [21]. Une étude prospective randomisée récente a comparé l'effet de faibles doses de rt-PA (50mg) associées à un traitement secondaire par héparine à l'hémomodulation, chez 52 patients porteurs d'une OVCr ou une OBV récente (moins de 11 jours après le début des symptômes) [22]. Les résultats retrouvaient une supériorité significative des fibrinolytiques pour l'amélioration de l'acuité visuelle à un an dans le groupe des OVCr, sans effet indésirable grave. Aucune différence n'est apparue entre les 2 groupes pour les OBV.

Pour réduire le risque de complications observées avec les fibrinolytiques systémiques, certaines équipes ont tenté d'administrer ces **fibrinolytiques par voie locorégionale**. L'injection d'urokinase par **catétérisme sélectif de l'artère ophthalmique** par voie d'abord artérielle fémorale permet d'obtenir une concentration maximale d'agents fibrinolytiques au site théorique de l'obstruction. Les résultats évalués dans une étude pilote se sont révélés modestes : amélioration de l'acuité visuelle dans 6 yeux sur 26 (23%), les meilleurs répondeurs étant les yeux présentant une occlusion combinée de l'artère et de la veine centrale de la rétine [23]. De plus, une limitation importante de cette technique est la nécessité d'une équipe de radiologie interventionnelle entraînée et disponible.

Un autre mode d'administration permettant d'éviter

les complications systémiques des fibrinolytiques consiste en des *injections intravitréennes*, qui n'ont à ce jour pas fait la preuve de leur efficacité (voir **Chapitre IV-4-3**).

IV-1-4 CORRECTEURS RHEOLOGIQUES

Mode d'action des correcteurs rhéologiques

En agissant sur deux des quatre déterminants de la viscosité sanguine : la déformabilité et l'agrégabilité érythrocytaire (les 2 autres étant la viscosité plasmatique et la concentration en globules rouges), les correcteurs rhéologiques ont pour but d'améliorer l'écoulement du sang sans interagir avec le système de coagulation.

Deux molécules correspondent à ces critères : la troxérutine et la pentoxifylline.

La *troxérutine* (*Veinamitol*®) a une action prédominante sur l'agrégabilité érythrocytaire ; en prévenant la formation d'agrégats de globules rouges qui se forment à l'état physiologique dans les conditions de débit sanguin ralenti, comme dans les veinules de l'organisme, elle améliore la viscosité locale et le débit sanguin.

La *pentoxifylline* (*Torental*®) agit préférentiellement sur la déformabilité érythrocytaire ; cette propriété des globules rouges permet une amélioration du flux sanguin en permettant aux globules rouges de se déformer et de glisser les uns par rapport aux autres dans les conditions de vitesse rapide (taux de cisaillement élevé), comme c'est le cas dans les artères et dans les capillaires.

Effets des correcteurs rhéologiques dans les OVR

Plusieurs études ont démontré le rôle de la viscosité dans les OVR. Des anomalies de l'agrégation érythrocytaire ont été retrouvées chez les patients porteurs des facteurs de risque artériels habituels, et aussi chez les patients jeunes sans facteur de risque [24-28]. De plus, en raison de l'hyperviscosité locale induite par le ralentissement circulatoire, un traitement luttant contre les composants de la viscosité semble indiqué dans chaque cas d'OVR (voir chapitre II-4-1).

La *troxérutine* a été évaluée dans une étude randomisée et contrôlée en double insu chez 53 patients (27 OVCR et 26 OBV). Les patients traités recevaient 7 grammes par jour de troxérutine pendant 4 mois. Une amélioration significative de l'acuité visuelle a été observée dans le groupe traité, ainsi qu'une amélioration du champ visuel central et des temps circulatoires en angiographie ; les patients traités avaient moins d'œdème maculaire et moins

de conversion en forme ischémique [29].

La *pentoxifylline* a fait l'objet de nombreuses publications principalement en Allemagne, le plus souvent comme traitement associé à l'hémodilution isovolémique [30, 31]. Une étude plus récente a comparé chez 18 patients la pentoxifylline, administrée à la dose de 1600 mg par jour pendant 4 semaines, à un placebo. Une amélioration significative du débit sanguin dans les vaisseaux rétinien a été mise en évidence, démontrant l'action rhéologique de la molécule [32].

En pratique, malgré les résultats encourageants de ces études, ces médicaments correcteurs rhéologiques n'ont pas d'autorisation de mise sur le marché dans l'indication des occlusions veineuses rétinien.

Cependant, en ce qui concerne la *troxérutine*, la bonne tolérance et l'absence d'effets secondaires sérieux rend son utilisation sûre et sans risque de complication. Pour les fortes doses (7 grammes par jour), la forme galénique en ampoule buvable est à conseiller pour éviter l'effet sur le transit des fortes doses de mannitol contenues dans la forme en sachet.

La *pentoxifylline* présente plus de précautions d'emploi (insuffisance rénale, insuffisance hépatique, coronaropathie sévère, hypotension artérielle, diabète, traitement anticoagulant ou antiagrégant associé). Pour les deux molécules, les doses testées dans les études randomisées dépassaient la posologie recommandée.

IV-1-5 AUTRES TRAITEMENTS

MEDICAMENTEUX

L'effet vasculoprotecteur et anti-radicaux libres de l'*extrait de ginkgo biloba* a été testé dans les occlusions de la veine centrale de la rétine et de ses branches en comparaison à l'héparine dans une étude randomisée et contrôlée chez 20 patients [33]. Les patients inclus présentaient tous une OVR très récente datant de moins de 48 heures. Les patients traités par ginkgo biloba recevaient 2 perfusions de 100 mg par jour pendant 10 jours, et les témoins recevaient 500 U.I./kg/j d'héparinate de calcium. Tous les patients recevaient ensuite 160 mg/jour de ginkgo biloba du 11^{ème} au 90^{ème} jour. Une amélioration significative de l'acuité visuelle était observée dans le groupe traité par ginkgo, contrairement au groupe sous héparine.

La *médecine chinoise* a rapporté des résultats encourageants dans les OVR, mais l'analyse des publications se heurte à des difficultés liées à la

grande différence culturelle. Une étude randomisée et contrôlée a comparé l'effet d'une décoction d'herbes chinoises (Huoxue-Huayu) pendant 1 mois à l'administration d'urokinase (10.000 UI/j pendant 5 jours) chez 80 patients porteurs d'une OVR. Les herbes chinoises sont réputées pour diminuer la viscosité sanguine et améliorer la circulation, avec diminution du taux de fibrinogène. Le taux d'amélioration était de 84% dans le groupe traité par herbes versus 54% dans le groupe urokinase ($p=0,01$) [34]. Plus récemment, une étude non comparative associant acupuncture et décoction d'herbes chinoises (Huo Xue Ming Mu) a donné un taux de succès de 90% dans une étude sur 52 patients ayant une OVR [35].

En conclusion, les traitements agissant sur l'équilibre coagulation-fibrinolyse sont actuellement décevants dans le traitement des OVR :

- les **antiagrégants plaquettaires** sont prescrits principalement pour traiter le terrain cardiovasculaire mais ne semblent pas avoir d'effet sur l'OVR proprement dite

- les **anticoagulants classiques** n'ont pas démontré leur efficacité dans le traitement des OVR principalement par rapport à l'hémodilution ; cependant, de nouvelles familles d'anticoagulants, plus efficaces, mieux tolérés et plus faciles à manier, vont peut-être avoir une nouvelle place dans cette indication dans le futur

- antiagrégants et anticoagulants pourraient aggraver la composante hémorragique de l'OVR et avoir un rôle négatif sur le pronostic visuel

- les **fibrinolytiques** restent contre-indiqués en raison du risque de complications mettant en jeu le pronostic vital, même s'ils ont démontré une certaine efficacité à fortes doses dans les OVCR.

Par ailleurs, les **correcteurs rhéologiques**, plus faciles d'administration, ont démontré leur efficacité dans plusieurs études randomisées, et peuvent être considérés comme traitement d'appoint pour tenter d'améliorer les perturbations rhéologiques présentes dans les OVR.

RÉFÉRENCES

1. Quinlan PM, Elman MJ, Bhatt AK, Mardesich P, Enger C. The natural course of central retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol* 1990;110:118-23.
2. Hayreh SS, Podhajsky PA, Zimmerman MB. Central and hemicentral retinal vein occlusion: role of antiplatelet aggregation agents and anticoagulants. *Ophthalmology* 2011;118:1603-11.

3. Koizumi H, Ferrara DC, Brue C, Spaide RF. Central retinal vein occlusion case-control study. *Am J Ophthalmol* 2007;144:858-63.
4. Arroyo JG, Dastgheib K, Hatchell DL. Antithrombotic effect of ticlopidine in an experimental model of retinal vein occlusion. *Jpn J Ophthalmol* 2001;45:359-62.
5. Houtsmuller AJ, Vermeulen JA, Kloppe M, Zahn KJ, Henkes HE, Baarsma GS et al. The influence of ticlopidine on the natural course of retinal vein occlusion. *Agents Actions Suppl* 1984;15:219-29.
6. Ducos de Lahitte G, Quintyn JC, Leparmetier A, Mathis A. Occlusions veineuses rétinienne survenant chez des patients traités par anticoagulants et/ou antiagrégants plaquettaires. A propos de 5 cas. *J Fr Ophthalmol* 2007;30:145-9.
7. Browning DJ, Fraser CM. Retinal vein occlusions in patients taking warfarin. *Ophthalmology* 2004;111:1196-200.
8. Arnaud B, Dupeyron G, Bloise L, Poupard P, Malrieu C, Eledjam JJ et al. Traitement des occlusions veineuses rétinienne par hémodilution aigue normovolémique. *Ophthalmologie* 1987;1:167-70.
9. Farahvash MS, Moghaddam MM, Moghimi S, Mohammadzadeh S. Dalteparin in the management of recent onset central retinal vein occlusion: a comparison with acetylsalicylic acid. *Can J Ophthalmol* 2008;43:79-83.
10. Farahvash MS, Moradimogadam M, Farahvash MM, Mohammadzadeh S, Mirshahi A. Dalteparin versus aspirin in recent-onset branch retinal vein occlusion: a randomized clinical trial. *Arch Iran Med* 2008;11:418-22.
11. Ageno W, Cattaneo R, Manfredi E, Chelazzi P, Venco L, Ghirarduzzi A et al. Parnaparin versus aspirin in the treatment of retinal vein occlusion. A randomized, double blind, controlled study. *Thromb Res* 2010;125:137-41.
12. Lazo-Langner A, Hawel J, Ageno W, Kovacs MJ. Low molecular weight heparin for the treatment of retinal vein occlusion: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Haematologica* 2010;95:1587-93.
13. Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N, Kurth AA, van Dijk CN, Frostick SP et al. Dabigatran etexilate versus enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after total hip replacement: a randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet* 2007;370:949-56.
14. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Mismetti P, Schellong S, Eriksson H et al. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2009;361:2342-52.
15. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361:1139-51.

16. Hohmann R, Martin M, Weigel E. Fibrinolysis in retinal vein occlusions. A preliminary report. *Albrecht Von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol* 1973;187:327-40.
17. Kohner EM, Pettit JE, Hamilton AM, Bulpitt CJ, Dollery CT. Streptokinase in central retinal vein occlusion: a controlled clinical trial. *Br Med J* 1976;1:550-3.
18. Coscas G, Soubrane G. Anticoagulants et fibrinolytiques (urokinase) dans les occlusions veineuses rétiniennes : Résultats initiaux d'une étude randomisée. *Bull Soc Ophthalmol Fr* 1978;78:737-42.
19. Kohner EM, Laatikainen L, Oughton J. The management of central retinal vein occlusion. *Ophthalmology* 1983;90:484-7.
20. Reim M, Bertram B, Wolf S. Treatment trials of plasminogen activator (rt-PA) in central vein thrombosis of the retina. *Klin Wochenschr* 1988;66:143-9.
21. Hattenbach LO, Wellermann G, Steinkamp GW, Scharrer I, Koch FH, Ohrloff C. Visual outcome after treatment with low-dose recombinant tissue plasminogen activator or hemodilution in ischemic central retinal vein occlusion. *Ophthalmologica* 1999;213:360-6.
22. Hattenbach LO, Friedrich Arndt C, Lerche R, Scharrer I, Baatz H, Margaron F et al. Retinal vein occlusion and low-dose fibrinolytic therapy (R.O.L.F.): a prospective, randomized, controlled multicenter study of low-dose recombinant tissue plasminogen activator versus hemodilution in retinal vein occlusion. *Retina* 2009;29:932-40.
23. Paques M, Vallee JN, Herbreteau D, Aymart A, Santiago PY, Campinchi-Tardy F et al. Supersselective ophthalmic artery fibrinolytic therapy for the treatment of central retinal vein occlusion. *Br J Ophthalmol* 2000;84:1387-91.
24. Arend O, Remky A, Jung F, Kiesewetter H, Reim M, Wolf S. Role of rheologic factors in patients with acute central retinal vein occlusion. *Ophthalmology* 1996;103:80-6.
25. Peduzzi M, Debbia A, Guerrieri F, Bolzani R. Abnormal blood rheology in retinal vein occlusion. A preliminary report. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1986;224:83-5.
26. Chabanel A, Glacet-Bernard A, Lelong F, Taccogna A, Coscas G, Samama MM. Increased red blood cell aggregation in retinal vein occlusion. *Br J Haematol* 1990;75:127-31.
27. Glacet-Bernard A, Chabanel A, Lelong F, Samama MM, Coscas G. Elevated erythrocyte aggregation in patients with central retinal vein occlusion and without conventional risk factors. *Ophthalmology* 1994;101:1483-7.
28. Ring CP, Pearson TC, Sanders MD, Wetherley-Mein G. Viscosity and retinal vein thrombosis. *Br J Ophthalmol* 1976;60:397-410.
29. Glacet-Bernard A, Coscas G, Chabanel A, Zour-dani A, Lelong F, Samama MM. A randomized, double-masked study on the treatment of retinal vein occlusion with troxerutin. *Am J Ophthalmol* 1994;118:421-9.
30. Wolf S, Arend O, Bertram B, Remky A, Schulte K, Wald KJ et al. Hemodilution therapy in central retinal vein occlusion. One-year results of a prospective randomized study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1994;232:33-9.
31. Arend O, Wolf S, Schulte K, Jung F, Bertram B, Reim M. Conjunctival microcirculation and hemorheology in patients with venous occlusions of the retina. *Fortschr Ophthalmol* 1991;88:243-7.
32. De Sanctis MT, Cesarone MR, Belcaro G, Incandela L, Steigerwalt R, Nicolaidis AN et al. Treatment of retinal vein thrombosis with pentoxifylline: a controlled, randomized trial. *Angiology* 2002;53 Suppl 1:S35-8.
33. Bokobza Y, d'Arbigny P. 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. *revue ONO* 1991;11:37-40.
34. Deng Y, Wang M, Duan J. The modality of huoxuehuayu in treatment of retinal vein occlusion. *Yen Ko Hsueh Pao* 1995;11:57-60.
35. Zhu X, Bi A, Han X. Treatment of retinal vein obstruction with acupuncture and Chinese medicinal herbs. *J Tradit Chin Med* 2002;22:211-3.

TRAITEMENT PAR HYPEROXIE, CARBOGÈNE ET OXYGENE HYPERBARE

Constantin J. POURNARAS

IV-1-6. TRAITEMENT PAR HYPEROXIE, CARBOGÈNE ET OXYGENE HYPERBARE

Il est bien établi que les conséquences hémodynamiques de l'occlusion veineuse à la phase aiguë sont la stase veineuse et la diminution du débit artériolaire [1]. La vasoconstriction, qui s'installe dans les heures qui suivent l'occlusion, persiste parfois à long terme. Elle résulte de modifications métaboliques qui aboutissent à la diminution de la production de monoxyde d'azote (NO), déterminant majeur du relâchement du tonus artériolaire de la rétine [2, 3].

La stase veineuse entraîne une altération de la barrière hémato-rétinienne [4-6], l'extravasation du contenu intravasculaire, et la formation d'œdème extracellulaire et d'hémorragies. La diminution du débit artériolaire mène à l'hypoxie tissulaire [7], aboutissant au dysfonctionnement de la pompe Na^+/K^+ ATPase avec formation d'œdème intracellulaire et à la mort neuronale par nécrose et apoptose [8].

Parmi les traitements actuels qui visent au rétablissement de la circulation sanguine dans l'occlusion aiguë d'une veine rétinienne, l'hémomodulation constitue un traitement dont l'efficacité a été démontrée par des études randomisées [9, 10]. Son effet se traduit par une augmentation du débit vasculaire [11] et, de ce fait, par une régression de l'hypoxie tissulaire [12].

Une alternative thérapeutique pour faire régresser l'hypoxie rétinienne serait de rétablir de la normoxie tissulaire par l'inhalation de 100 % d' O_2 ou de carbogène (95 % O_2 , 5 % CO_2).

IV-1-6.1. TRAITEMENT PAR HYPEROXIE

La vascularisation de la rétine est hétérogène. Le réseau vasculaire de la rétine interne forme des couches de capillaires inter-communicants allant de la surface de la rétine jusqu'à la couche nucléaire interne. La rétine externe n'étant pas vascularisée, son oxygénation est assurée par la diffusion de l'oxygène depuis la choroïde [7, 13]. De plus, la consommation d' O_2 de la rétine est probablement inhomogène, étant plus importante au niveau des segments internes des photorécepteurs qu'ailleurs [14], compte tenu de leur métabolisme de type oxydatif [15].

Cette hétérogénéité de la vascularisation, et probablement de la consommation d' O_2 , implique l'exis-

tence de gradients d' O_2 allant de la surface de la rétine et de la choroïde vers les couches médianes de la rétine. Par des mesures de la pression en oxygène (PO_2) locale faites à travers la rétine du mini porc [16] et du chat [14, 17], ces gradients ont pu être mis en évidence, l'un partant de la rétine interne, l'autre depuis la choroïde, tous deux en direction de la couche plexiforme externe.

Dans des conditions de normoxie et d'hyperoxie, l'oxygène provenant de la choroïde ne diffuse donc pas jusqu'à la rétine interne saine. L'hyperoxie entraîne une vasoconstriction des artérols rétinienues et une diminution du débit rétinien d'environ 60% [18]. Malgré l'augmentation considérable de la PaO_2 , la diminution du débit artériolaire rétinien et l'augmentation de la consommation d'oxygène par la rétine pendant l'hyperoxie ne permettent pas un apport supplémentaire d'oxygène vers la rétine interne [16, 19].

Suite à une occlusion veineuse, la rétine interne, n'étant pas suffisamment approvisionnée en O_2 et en substrats métaboliques, présente des altérations anatomiques sous forme d'œdème intra et extracellulaire [7]. L'hyperoxie n'entraîne pas une augmentation de la PO_2 pré-rétinienne dans les territoires rétiens ischémiques d'une occlusion veineuse expérimentale aiguë [20].

Cependant, 48 heures après une occlusion veineuse, alors que la rétine interne manifeste des lésions caractéristiques liées à l'œdème intra et extracellulaire, une augmentation de l'oxygénation de la rétine interne ischémique est observée lors de l'hyperoxie [7]. Dans des conditions d'hyperoxie, cette augmentation de l'oxygénation est liée à la diffusion de l'oxygène depuis la choroïde ; ce qui pourrait assurer une oxygénation adéquate de la rétine interne en s'opposant à l'hypoxie [7].

IV-1-6.2. OXYGENE HYPERBARE

L'oxygénothérapie hyperbare (OHB) consiste en l'inhalation d'oxygène pur, à 100%, sous une pression atmosphérique augmentée de deux à trois fois. Pendant l'OHB, les pressions artérielle et tissulaire en oxygène peuvent s'élever jusqu'à 2000 mmHg et 400 mmHg respectivement.

Malgré la vasoconstriction des vaisseaux rétiens observée durant l'OHB, la saturation en oxygène atteint les 23% [21]. Ainsi, étant données les valeurs extrêmement élevées de la PO_2 au niveau

de la choroïde, l'oxygène peut diffuser et restaurer une oxygénation physiologique d'une rétine ischémique [22].

L'exposition à l'oxygène hyperbare entraîne une vasoconstriction rétinienne [22-24], suivie d'une vasodilatation en fin de traitement.

Dans un modèle d'ischémie/reperfusion chez le rat, l'OHB se montre efficace en réduisant les dommages cellulaires, comme le montrent les analyses histopathologiques de rétines ainsi traitées. Ces résultats laisseraient supposer un effet neuroprotecteur de ce traitement, permettant ainsi son application dans la pratique clinique [25].

La perméabilité des vaisseaux rétiens, évaluée par quantification de la diffusion de l'albumine bovine marquée à l'isothiocyanate de fluorescéine et du bleu d'Evans, montrerait une réduction de la diffusion suite à l'OHB [26].

De même, l'effet de l'OHB, appliquée pendant 5 jours par sessions de 90 minutes, a été évalué au moyen des changements que ce traitement induit au niveau de la fonction électrophysiologique et de l'épaisseur rétinienne. Les composantes mf-ERG liées à la fonction des cellules bipolaires et de Müller semblent améliorées suite à ce traitement [27].

Par ailleurs, l'OHB, appliquée de manière provisoire, a montré son efficacité dans la régression de l'œdème maculaire chez les patients diabétiques [28].

Chez les patients présentant une OVR, l'OHB améliore l'œdème maculaire et l'acuité visuelle [29, 30]. Dans un groupe de 12 patients présentant une occlusion veineuse associée à un œdème maculaire, l'OHB a abouti à l'amélioration de l'acuité visuelle de 20/100 à 20/25 ($p = 0.002$). Une amélioration cliniquement significative (de 2 lignes ou plus) a été observée dans 10 cas (83%). Dans ce groupe de patients, l'évaluation par fluorophotométrie vitréenne n'a pas montré d'altération significative du coefficient de perméabilité de la barrière hémato-rétinienne. [30]

Bien que les résultats cliniques rapportés soutiennent l'utilisation de l'OHB dans les OVR avec œdème maculaire, des questions demeurent encore quant à la production d'un surplus de radicaux libres et à l'effet placebo. Des études contrôlées regroupant davantage de patients sont nécessaires afin de mieux comprendre et caractériser les changements visibles suivant l'OHB. De plus longs suivis sont indispensables avant de pouvoir conclure sur les effets à long terme de ce traitement.

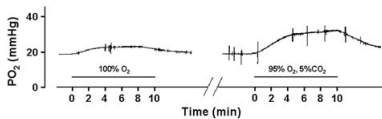
IV-1-6.3. INHALATION DE CARBOGENE

Le débit sanguin rétinien répond à des changements de la PaO₂ et de la PaCO₂. Typiquement, l'élévation de la PaO₂ induit une diminution du débit sanguin rétinien, alors que l'élévation de la PaCO₂ provoque une augmentation du débit [31, 32].

L'inhalation de carbogène entraîne une diminution du débit rétinien moins importante que l'hyperoxie systémique seule. L'effet de vasodilatation sur les artérioles rétinienne induite par l'augmentation de la PaCO₂ contrebalancerait en partie la vasoconstriction liée à l'hyperoxie [33]. Cet effet contributif du CO₂ favoriserait l'augmentation de la PO₂ pré-rétinienne dans un territoire normal ou ischémique après OBV et la restauration d'une oxygénation appropriée de la rétine interne.

Les variations de la pression partielle d'oxygène pré-rétinienne ont été évaluées dans des conditions d'inhalation de carbogène chez le mini-porc anesthésié, dans des territoires rétiens ischémiques après OBV expérimentale aiguë [20, 34].

Les mesures de la pression partielle d'oxygène pré-rétinienne (PO₂) ont été effectuées à l'aide de microélectrodes sensibles aux variations de la PO₂ et d'un diamètre de pointe d'environ 10 µm [35, 36], environ 60 min après la réalisation d'une occlusion du tronc principal du réseau veineux. À travers un orifice scléral, une microélectrode était insérée dans la cavité vitréenne à l'aide d'un micro-manipulateur [37] et placée à 50 µm à proximité de l'interface vitréo-rétinienne.



Inhaled gas	n	PaO ₂	PaCO ₂	pH	ΔPO ₂	p
Hyperoxia	16	307.03 ± 97.70	34.28 ± 1.84	7.46 ± 0.07	4.30 ± 3.57	<0.001
Carbogen	14	456.02 ± 60.34	49.82 ± 6.71	7.31 ± 0.08	14.94 ± 9.53	<0.001

Figure 1 : Enregistrement standard continu de la PO₂ pré-rétinienne et des variations gazeuses systémiques sous hyperoxie et sous inhalation de carbogène, dans un territoire post-OBV. L'inhalation de carbogène entraîne une augmentation de PO₂ pré-rétinienne plus significative que lors d'hyperoxie systémique. Hyperoxie et carbogène induisent tous deux une augmentation de PaO₂ systémique; l'inhalation de carbogène entraîne également une augmentation de PaCO₂ et une acidose respiratoire concomitante.

L'amélioration de l'oxygénation devrait se traduire par une amélioration du bilan fonctionnel rétinien. Cependant, il a été démontré qu'une augmentation du CO₂ altère la réponse électrique de la rétine sous forme d'une diminution de l'onde b de l'ERG [38] résultant de la diminution du K⁺ extracellulaire [39]. De surcroît, des études récentes indiqueraient soit une absence d'effet, soit une diminution de la sensibilité au contraste sous l'influence du CO₂ [40, 41].

En conclusion, l'inhalation d'oxygène, de carbogène et d'oxygène hyperbare, entraîne une augmentation de la PO₂ rétinienne et, par conséquent, une amélioration de l'oxygénation de la rétine ischémique suite à une OBV expérimentale.

L'effet bénéfique du rétablissement de la normoxie tissulaire doit être confirmé par des études cliniques à l'aide d'examen fonctionnels.

RÉFÉRENCES

- Rosen DA, Marshall J, Kohner EM, Hamilton AM, Dollery CT. Experimental retinal branch vein occlusion in rhesus monkeys. II. Retinal blood flow studies. *Br J Ophthalmol* 1979;63:388-92.
- Donati G, Pournaras CJ, Munoz JL, Poitry S, Poitry-Yamate CL, Tsacopoulos M. Nitric oxide controls arteriolar tone in the retina of the miniature pig. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1995;36:2228-37.
- Donati G, Pournaras CJ, Pizzolato GP, Tsacopoulos M. Decreased nitric oxide production accounts for secondary arteriolar constriction after retinal branch vein occlusion. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1997;38:1450-7.
- van Heuven WA, Hayreh MS, Hayreh SS. Experimental central retinal vascular occlusion. Blood-retinal barrier alterations and retinal lesions. *Trans Ophthalmol Soc U K* 1977;97:588-618.
- Pournaras CJ, Tsacopoulos M, Leuenberger PM, Gliodi N. [Experimental venous occlusion. Physiopathology of the changes in the blood-retinal barrier]. *Ophthalmologie* 1987;1:497-9.
- Wallow IH, Danis RP, Bindley C, Neider M. Cystoid macular degeneration in experimental branch retinal vein occlusion. *Ophthalmology* 1988;95:1371-9.
- Pournaras CJ, Tsacopoulos M, Riva CE, Roth A. Diffusion of O₂ in normal and ischemic retinas of anesthetized miniature pigs in normoxia and hyperoxia. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1990;228:138-42.
- Donati G, Kapetanios AD, Dubois-Dauphin* M, Pournaras CJ. Caspase Related Apoptosis in Chronic Ischemic Microangiopathy following Experimental Vein occlusion in mini-pigs. *Acta Ophthalmol Scandinavica* 2007;in press.
- Hansen LL, Wiek J, Wiederholt M. A randomised prospective study of treatment of non-ischaemic central retinal vein occlusion by isovolaemic haemodilution. *Br J Ophthalmol* 1989;73:895-9.
- Chen HC, Wiek J, Gupta A, Luckie A, Kohner EM. Effect of isovolaemic haemodilution on visual outcome in branch retinal vein occlusion. *Br J Ophthalmol* 1998;82:162-7.
- Roth S. The effects of isovolumic hemodilution on ocular blood flow. *Exp Eye Res* 1992;55:59-63.
- Neely KA, Ernest JT, Goldstick TK, Linsenmeier RA, Moss J. Isovolemic hemodilution increases retinal tissue oxygen tension. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1996;234:688-94.
- Tsacopoulos M. Physiopathology of the uveal circulation. *J Fr Ophthalmol* 1979;2:134-42.
- Linsenmeier RA, Braun RD. Oxygen distribution and consumption in the cat retina during normoxia and hypoxemia. *J Gen Physiol* 1992;99:177-97.
- Lowry OH, Roberts NR, Lewis C. The quantitative histochemistry of the retina. *J Biol Chem* 1956;220:879-92.
- Pournaras CJ, C. E. Tsacopoulos, M. Strommer, K. Diffusion of O₂ in the retina of anesthetized miniature pigs in normoxia and hyperoxia. *Exp Eye Res* 1989;49:347-60.
- Alder VA, Cringle SJ, Constable IJ. The retinal oxygen profile in cats. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1983;24:30-6.
- Riva CE, Grunwald JE, Sinclair SH. Laser Doppler Velocimetry study of the effect of pure oxygen breathing on retinal blood flow. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1983;24:47-51.
- Riva CE, Pournaras CJ, Tsacopoulos M. Regulation of local oxygen tension and blood flow in the inner retina during hyperoxia. *J Appl Physiol* 1986;61:592-8.
- Pournaras JA, Petropoulos IK, Munoz JL, Pournaras CJ. Experimental retinal vein occlusion: effect of acetazolamide and carbogen (95% O₂/5% CO₂) on pre-retinal PO₂. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004;45:3669-77.
- Butler FK, Jr. Diving and hyperbaric ophthalmology. *Surv Ophthalmol* 1995;39:347-66.
- Dollery CT, Bulpitt CJ, Kohner EM. Oxygen supply to the retina from the retinal and choroidal circulations at normal and increased arterial oxygen tensions. *Invest Ophthalmol* 1969;8:588-94.
- Frayser R, Hickam JB. Retinal Vascular Response to Breathing Increased Carbon Dioxide and Oxygen Concentrations. *Invest Ophthalmol* 1964;3:427-31.
- Vucetic M, Jensen PK, Jansen EC. Diameter variations of retinal blood vessels during and after treatment with hyperbaric oxygen. *Br J Ophthalmol* 2004;88:771-5.
- Yigit U, Erdenoz S, Uslu U, Oba E, Cumbul A, Cagatay H et al. An immunohistochemical analysis of the neuroprotective effects of memantine, hyperbaric oxygen therapy, and brimonidine after acute ischemia reperfusion injury. *Mol Vis*;17:1024-33.

26. Chang YH, Chen PL, Tai MC, Chen CH, Lu DW, Chen JT. Hyperbaric oxygen therapy ameliorates the blood-retinal barrier breakdown in diabetic retinopathy. *Clin Experiment Ophthalmol* 2006;34:584-9.
27. Kofeod PK, Hasler PW, Sander B, Jansen EC, Klemp K, Larsen M. Delayed response of the retina after hyperbaric oxygen exposure. *Acta Ophthalmol*.
28. Krott R, Heller R, Aisenbrey S, Bartz-Schmidt KU. Adjunctive hyperbaric oxygenation in macular edema of vascular origin. *Undersea Hyperb Med* 2000;27:195-204.
29. Ogura Y, Takahashi M, Ueno S, Honda Y. Hyperbaric oxygen treatment for chronic cystoid macular edema after branch retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol* 1987;104:301-2.
30. Kiryu J, Ogura Y. Hyperbaric oxygen treatment for macular edema in retinal vein occlusion: relation to severity of retinal leakage. *Ophthalmologica* 1996;210:168-70.
31. Tsacopoulos M, David NJ. The effect of arterial PCO₂ on relative retinal blood flow in monkeys. *Invest Ophthalmol* 1973;12:335-47.
32. Reivich M. Arterial Pco₂ and Cerebral Hemodynamics. *Am J Physiol* 1964;206:25-35.
33. Pakola SJ, Grunwald JE. Effects of oxygen and carbon dioxide on human retinal circulation. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1993;34:2866-70.
34. Pournaras JA, Poitry S, Munoz JL, Pournaras CJ. Occlusion veineuse rétinienne expérimentale: effet de l'inhalation de carbogène sur la PO₂(2) pré-rétinienne. *J Fr Ophthalmol* 2003;26:813-8.
35. Tsacopoulos M, Lehmenkuhler A. A double-barrelled Pt-microelectrode for simultaneous measurement of PO₂ and bioelectrical activity in excitable tissues. *Experientia* 1977;33:1337-8.
36. Tsacopoulos M, Poitry S, Borsellino A. Diffusion and consumption of oxygen in the superfused retina of the drone (*Apis mellifera*) in darkness. *J Gen Physiol* 1981;77:601-28.
37. Pournaras CJ, Shonat RD, Munoz JL, Petrig BL. New ocular micromanipulator for measurements of retinal and vitreous physiologic parameters in the mammalian eye. *Exp Eye Res* 1991;53:723-7.
38. Tsacopoulos M, Baker R, Hamasaki D, David NJ. Proceedings: Studies on retinal blood flow regulation: the effect of PaCO₂ on blood flow, oxygen availability, oxygen consumption rate and ERG in monkeys. *Exp Eye Res* 1973;17:391.
39. Pournaras KJ, Karwoski CJ, Tsacopoulos M. L'effet du CO₂ sur l'activité du K⁺ extracellulaire au niveau de la couche plexiforme interne de la rétine isolée de la grenouille (*Rana ridibunda*). *Klin Monatsbl Augenheilkd* 1982;180:339-40.
40. Sponcel WE, Harrison J, Elliott WR, Trigo Y, Kavanagh J, Harris A. Dorzolamide hydrochloride and visual function in normal eyes. *Am J Ophthalmol* 1997;123:759-66.
41. Hosking SL, Evans DW, Embleton SJ, Houde B, Amos JF, Bartlett JD. Hypercapnia invokes an acute loss of contrast sensitivity in untreated glaucoma patients. *Br J Ophthalmol* 2001;85:1352-6.

HÉMODILUTION

Sophie ARSENE, Marielle ATASSI, Agnès GLACET-BERNARD

L'hémodilution normovolémique (ou isovolémique) est un traitement de la phase aiguë des occlusions veineuses rétinienne qui vise à diminuer de manière rapide et significative la **viscosité sanguine** en diminuant le nombre de cellules sanguines circulantes, dans le but de rompre le cercle vicieux de stase qui aggrave généralement le ralentissement circulatoire, observé dans la circulation rétinienne au début de l'accident occlusif. Les premières études sur ce sujet ont été publiées dans les années 1980 en Allemagne [1-3].

IV-2-1. MODES D'ACTION DU TRAITEMENT PAR HÉMODILUTION NORMOVOLEMIQUE

L'hémodilution normovolémique est une technique ancienne qui améliore la micro-circulation et diminue les risques de thrombose, par soustraction d'une certaine quantité de sang, principalement les cellules sanguines, compensée par la perfusion d'un soluté moins visqueux [2, 4, 5].

La viscosité du sang est une fonction croissante de l'hématocrite. Au cours d'une hémodilution normovolémique, l'abaissement de l'hématocrite entraîne une *diminution de la viscosité sanguine* et une *augmentation du débit cardiaque* par augmentation du volume d'éjection systolique, elle-même liée à l'augmentation du retour veineux secondaire à la diminution des résistances périphériques. Si la volémie reste constante et en l'absence de pathologie cardio-vasculaire associée, cette augmentation du débit cardiaque se fait sans modification de la fréquence cardiaque ni de la pression artérielle. Parallèlement à la diminution de l'hématocrite, une *diminution importante de l'agrégation érythrocytaire* est aussi obtenue, permettant une diminution supplémentaire de la viscosité sanguine et une amélioration de la microcirculation [3, 6].

L'augmentation du transport systémique de l'oxygène, résultant de l'augmentation du débit cardiaque, est supérieure à la diminution du contenu artériel en oxygène liée à l'abaissement de l'hématocrite. Dans des conditions expérimentales, la tension en oxygène dans le vitré augmente lorsque l'hématocrite diminue, avec un pic situé à environ les 2/3 de l'hématocrite initial (autour de 30%), puis la tension en oxygène diminue lentement lorsque l'hématocrite descend en dessous de ce seuil [7]. Les circulations rétinienne et cérébrale sont particu-

lièrement sensibles à l'hémodilution, pouvant conduire à une augmentation de débit sanguin pouvant aller jusqu'à 71% pour la rétine et 44% pour le cerveau, alors que les circulations choroïdienne, irienne ou sclérale sont peu modifiées par ce traitement [8, 9].

L'amélioration de l'oxygénation tissulaire est la principale indication de l'hémodilution, couramment pratiquée en pathologie vasculaire dans l'ischémie chronique des membres inférieurs dans l'insuffisance coronarienne, dans la prévention des phlébites et le traitement des ulcères profonds, ainsi qu'en chirurgie dermatologique et esthétique pour améliorer la cicatrisation [10].

Dans les occlusions veineuses rétinienne, l'accélération du flux sanguin rétinien semble être un paramètre important dans le mode d'action, visant à rompre le cercle vicieux de la stase au stade tout à fait initial de l'occlusion veineuse rétinienne, lorsque la situation est encore réversible [4]. L'amélioration de l'oxygénation tissulaire et de la microcirculation peuvent sans doute jouer un rôle dans la prévention des lésions liées à l'ischémie. Cependant, l'intérêt de pratiquer l'hémodilution dans le traitement de l'œdème maculaire à distance de la phase aiguë reste controversé.

IV-2-2. LES TECHNIQUES DU TRAITEMENT PAR HÉMODILUTION NORMOVOLEMIQUE

L'hémodilution normovolémique a largement été appliquée dans les occlusions veineuses rétinienne, en utilisant généralement des **techniques manuelles**, nécessitant l'hospitalisation des patients et des ponctions veineuses répétées [11-14].

Les protocoles de traitement, qui différaient considérablement au départ selon les études, tendent à s'homogénéiser. La soustraction de sang total est limitée à 7 à 10 mg/kg par jour, avec une compensation plasmatique par hydroxy-éthyl-amidon (Voluven®). L'hémodilution peut être répétée quotidiennement jusqu'à obtention du taux d'hématocrite cible, généralement *entre 32 et 35%*. Wolf a démontré qu'une hémodilution à minima, visant un hématocrite de 38%, donne des résultats positifs dans les OVR, pouvant permettre de traiter des sujets âgés ou ayant un état général plus fragile. D'une manière générale, pour éviter des modifications hémodynamiques ou métaboliques liées à une chute brutale de l'hématocrite, la diminution peut

être limitée à 20% de l'hématocrite initial. Ce traitement a souvent été réalisé au cours d'une courte hospitalisation, allant de 2 à 3 jours selon le nombre de séances nécessaires ; il est cependant tout à fait possible de le pratiquer dans une structure externe ou en hôpital de jour.

L'érythrocytaphérèse est une technique plus récente, réalisée sur machine, qui permet la soustraction élective des globules rouges avec restitution immédiate au patient de son propre plasma et d'un volume de substitut plasmatique (dérivé d'amidon ou albumine humaine à 5%) compensant strictement la perte cellulaire (Tableau 1). En plus de la précision de l'abaissement de l'hématocrite à la valeur cible (généralement 32 %), l'érythrocytaphérèse (encore appelée érythro-aphérèse ou erythraphérèse) a l'avantage d'être réalisée en une seule séance, généralement en hôpital de jour. Ce traitement est souvent mieux supporté par les

patients que l'hémodilution classique, du fait que seules les hématies sont éliminées et que la volémie est strictement maintenue [15, 16]. L'érythrocytaphérèse peut donc être réalisée chez des personnes plus âgées, jusqu'à 80 ans, en respectant les contre-indications de l'hémodilution classique. L'avis du cardiologue est demandé chez les patients de plus de 65 ans avant de démarrer le traitement, afin de s'assurer de la tolérance de la baisse de l'hématocrite d'une part et d'une Circulation Extra Corporelle de 170 ml pendant 30 à 45 mn d'autre part.

La durée du traitement par hémodilution est une donnée très variable selon les études, pouvant aller d'un seul traitement initial à la poursuite des hémodilutions pendant 6 à 8 semaines. Ces différents protocoles ont donné des résultats positifs similaires sur le long terme. La plupart des protocoles actuels proposent le maintien de l'hémodilution pendant 4 à 6 semaines. Une ou plusieurs séances

	Hémodilution classique	Erythrocytaphérèse
Technique	Manuelle	Automatisée
Soustraction	Sang total (y compris les grosses molécules plasmatiques –fibrinogène, cholestérol, lipoprotéines, etc- pouvant élever la viscosité plasmatique)	Hématies seules (le plasma et les autres cellules sont ré-injectés au patient)
Substitution	Isovolémique Remplacement du sang soustrait par le même volume de Voluven® (Hydroxy-éthyl-amidon 130/0,4)	Isovolémique Remplacement du volume de globules rouges soustrait par le même volume Voluven® (Hydroxy-éthyl-amidon)
Précision	Aléatoire Selon les abaques, avec un volume de soustraction de 7 à 10 ml/kg/j, l'hématocrite cible est obtenu en 1 à 3 séances	Excellente Soustraction d'hématies et compensation contrôlées par le moniteur Hématocrite cible obtenu dès la première séance
Tolérance	Bonne	Très bonne du fait de la soustraction limitée aux hématies et du respect strict de la volémie
Matériel nécessaire	<ul style="list-style-type: none"> • 1 ou 2 voies veineuses (prélèvement, retour possible sur même voie) • poche de prélèvement et perfusion 	<ul style="list-style-type: none"> • 2 voies veineuses nécessaires (prélèvement et retour) • moniteur d'aphérèse par centrifugation, circulation extracorporelle de faible volume (170 ml) • anticoagulation par ACD (acide citrate dextrose)
Efficacité dans les OVR	Démontrée par plusieurs études	Deux études multicentriques récentes : -une en cours (étude Troxhemo, Tours) -une récemment publiée (CHIC-2) avec résultat statistiquement significatif (16)

Tableau 1 : Comparaison de l'hémodilution manuelle classique et de l'érythrocytaphérèse

d'érythrocytaphérèse peuvent être nécessaires pour obtenir l'hématocrite cible (inférieur à 35 % ou 38% selon les protocoles) sur toute la période demandée [16].

IV-2-3. RESULTATS DE L'HEMODILUTION CLASSIQUE DANS LES OVR

Depuis la première publication de Wiederholt [1], le traitement par hémophilution a fait l'objet de nombreuses publications principalement en Allemagne [11-13, 17, 18], Italie [3], Suisse [8, 19], France [2, 4, 9, 14, 15, 20-29] et plus récemment l'Angleterre [30]. Le fait que les américains aient historiquement méconnu la médecine vasculaire, fait que relativement peu de publications internationales en anglais aient été publiées sur ce traitement. Néanmoins, dans une publication américaine récente reprenant tous les traitements ayant fait l'objet d'études comparatives dans les OVR, Mohamed rapporte les résultats favorables obtenus avec cette technique dans plusieurs études, tout en déplorant la variabilité des protocoles [31]. Treize publications sur une trentaine d'études sur l'hémophilution correspondent à des études prospectives randomisées et contrôlées [2, 3, 12-14, 17, 18, 22, 25, 30, 32, 33]. Toutes ces publications rapportent un effet bénéfique et concluent en faveur de l'hémophilution, aussi bien dans les OVR que dans les occlusions de branche. Seule l'étude australienne de Luckie et col. ne confirme pas ces résultats, et cela a longtemps été la seule étude citée dans les publications anglo-saxonnes ; dans cette publication, il ne s'agissait pas véritablement d'hémophilution « isovolémique » et des formes anciennes d'OVR ont été incluses, jusqu'à 3 mois d'évolution, avec dans de

nombreux cas une acuité visuelle initiale inférieure à 1/10, laissant suspecter des formes sévères anciennes sans possibilité de récupération.

La majorité des études randomisées et contrôlées ont montré l'efficacité de l'hémophilution normovolémique sur l'amélioration de l'acuité visuelle, dès les premiers contrôles et se maintenant à un an [2, 3, 11, 12, 22]. Plusieurs études insistent sur la nécessité d'entreprendre le traitement rapidement dans les premiers jours suivant le début de l'occlusion veineuse rétinienne, permettant ainsi une augmentation significative des chances de récupération [16, 19]. L'hémophilution normovolémique serait ainsi beaucoup plus efficace dans les formes récentes d'occlusion veineuse rétinienne, permettant de rompre le cercle vicieux de la stase dans les vaisseaux rétiens, à un stade où la situation est encore réversible.

Les effets de l'hémophilution normovolémique peuvent également être évalués au niveau hémodynamique par le biais de l'angiographie à la fluoresceïne avec une amélioration instantanée du temps de transit artério-veineux (Fig. 1), et par écho-Doppler couleur ophtalmique avec une amélioration des flux dans l'artère et dans la veine centrale de la rétine constatée encore à trois mois du traitement [3, 11, 16, 28, 34]. Ces effets hémodynamiques mesurés sur l'écho-Doppler couleur ophtalmique sont aussi observés dans les occlusions de branche et sur l'œil adelphe [28, 34]. L'amélioration significative du flux veineux dans la veine centrale de la rétine après hémophilution serait un facteur protecteur vis à vis du risque de conversion de la forme non ischémique vers la forme ischémique d'occlusions veineuses rétiennes [35].

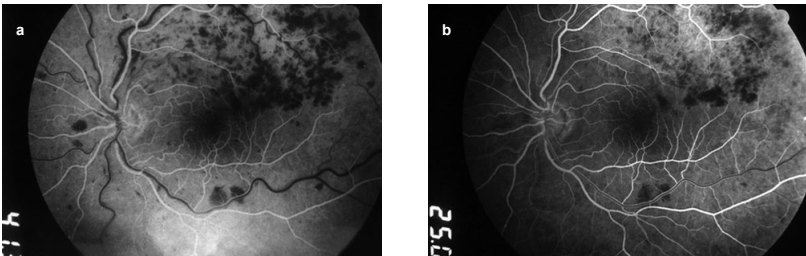


Figure 1 : A gauche (1a), avant hémophilution, la circulation sanguine est très ralentie avec un temps veineux laminaire débutant à 41 secondes. Le lendemain de la première séance d'hémophilution (1b), l'accélération des temps circulatoires est très nette avec un retour veineux presque complet à 25 secondes. On note également une nette diminution des turtosités veineuses après l'hémophilution.

Les effets de l'hémodilution normovolémique sont discordants dans la littérature sur l'apparition de territoires ischémiques et la survenue d'un glaucome néovasculaire, mais cela est probablement lié à la diversité du recrutement des patients dans les différentes études [3, 22, 32].

Enfin, du fait de l'amélioration du pronostic visuel à long terme par l'hémodilution normovolémique, moins de cas d'œdème maculaire chronique sont observés chez les patients traités en comparaison aux patients non traités [16, 19].

IV-2-4. ETUDES PLUS RECENTES SUR L'HEMODILUTION PAR L'ÉRYTHROCYTAPHÈRESE DANS LES OVR

Plusieurs études sont actuellement menées sur l'hémodilution réalisée avec la nouvelle technique d'érythrocytaphérese, toujours en Europe : deux essais thérapeutiques français - l'étude « Troxhémô » dans l'Ouest de la France et une deuxième étude multicentrique coordonnée par le centre de Créteil (étude CHIC-2) qui vient d'être publiée [16], et l'étude RAVO en Allemagne et en Autriche [36], qui étudie l'effet combiné de l'hémodilution et des injections de ranibizumab.

IV-2-4.1. ETUDE « TROXHÉMO »

L'étude « Troxhémô » réalisée dans les six centres hospitaliers universitaires de l'Ouest de la France se terminera début juillet 2011. Il s'agit d'une étude multicentrique randomisée ayant inclus 174 occlusions de la veine centrale de la rétine datant de moins d'un mois, avec une acuité visuelle initiale inférieure à 6/10. Les quatre groupes de traitement étudiés étaient les suivants : hémodilution versus témoins, versus Troxérutine, versus hémodilution et Troxérutine. La durée de suivi était d'un an et le critère principal de jugement était le gain d'acuité visuelle à un an. Les résultats de cette étude seront connus au dernier trimestre 2011.

IV-2-4.2. ETUDE SUR L'ÉRYTHROCYTAPHÈRESE DANS LES OVCR (ÉTUDE « CHIC-2 »)

Cette étude multicentrique, randomisée et contrôlée, a étudié 61 patients pendant 1 an, divisés en un groupe traité (groupe HD) et un groupe témoin. Tous présentaient une OVCR datant de moins de 3 semaines avec une acuité visuelle allant de 20/250 à 20/32, l'absence d'ischémie rétinienne étendue, et un hémocritre supérieur ou égal à 38%. Le protocole de traitement par érythrocytaphérese consistait en une séance initiale amenant l'hémato-

critre à 35%, suivie par une période de 6 semaines avec hémocritre maintenu abaissé par d'éventuelles séances complémentaires.

Les patients avaient des caractéristiques identiques au départ, avec une OVCR un peu plus sévère dans le groupe traité (acuité plus basse et épaisseur maculaire plus élevée) sans que cela soit statistiquement significatif. Le gain d'acuité visuelle était meilleur dans le groupe traité dès le premier mois de suivi, de manière statistiquement significative ($p=0,007$ à un an, **Fig. 2**), avec à un an une différence de 4 lignes ETDRS entre les 2 groupes.

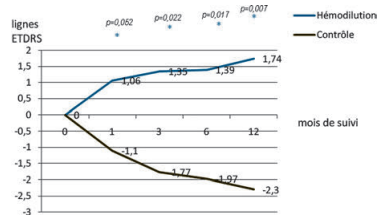


Figure 2 : Evolution de la variation d'acuité visuelle moyenne pendant le suivi de l'étude (les « * » correspondent à une différence statistiquement significative)

L'évolution de l'épaisseur maculaire mesurée sur l'OCT montrait également une diminution plus importante dans le groupe traité (**Fig. 3**). A 3 mois, 76,5% des patients traités avaient une épaisseur maculaire inférieure ou égale à 300 microns, et seulement 40% des témoins ($p=0,040$). Si un traitement par intravitréenne avait été proposé à 3 mois, l'hémodilution aurait permis d'éviter ce traitement pour 25% des patients, chiffre probablement sous-estimé en raison des caractéristiques initiales.

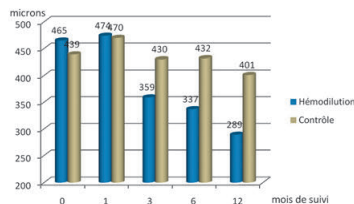


Figure 3 : Evolution de l'épaisseur maculaire moyenne dans les 2 groupes

Les résultats montraient également moins de conversion en forme ischémique dans le groupe traité (11% versus 50%, $p=0,004$), mais paradoxalement plus de néovascularisation du segment antérieur (4 patients versus 1, non significatif) ; il s'agissait de patients âgés ayant des antécédents cardiovasculaires et un taux de créatinine plus élevé que la moyenne des autres patients. Aucun effet secondaire systémique majeur n'était observé.

L'étude de sous-groupe a tenté de déterminer les cas ayant le plus de bénéfice au traitement. Pour les hommes tout d'abord, un gain visuel à un an d'au moins 2 lignes ETDRS a été observé chez 54% des hommes traités et seulement chez 28,5% des hommes non traités ($p=0,028$). Dans la tranche d'âge des patients plus jeunes (*âgés de 65 ans au maximum*) l'amélioration de la vision sous traitement était plus importante (57% des patients traités se sont améliorés et seulement 32% des non traités) mais sans atteindre le seuil significatif ($p=0,06$).

En ce qui concernait la sévérité de l'occlusion initiale, les patients ayant au départ une vision entre 20/250 et 20/50 avait plus de bénéfice au traitement (64% des patients traités ont eu une acuité visuelle finale supérieure ou égale à 20/40, et seulement 32% des patients non traités) alors que les patients ayant une vision relativement conservée au départ (20/40 et 20/62) ont globalement bien récupéré à la fin du suivi (60% et 54,5% respectivement avaient une acuité visuelle finale supérieure ou égale à 20/40) ; cependant, pour ces patients avec bonne acuité visuelle initiale, aucun patient du groupe

traité n'a eu une acuité visuelle finale inférieure à 1/10 alors que c'était le cas de 9% des patients du groupe non traité.

IV-2-5. L'HEMODILUTION EN PRATIQUE

Etant donné les résultats bénéfiques rapportés dans la littérature, le traitement par hémodylution peut être proposé à tout patient présentant une OVCR ou une OBV le plus rapidement possible après le début de l'occlusion, dans le respect des contre-indications au traitement (voir Tableau 2).

Ce traitement, qui n'est pas médicamenteux, n'entraîne pas de risque d'interaction médicamenteuse (les traitements anticoagulants et antiagrégants peuvent être poursuivis). Il existe un risque faible d'allergie au substitut plasmatique : évalué à moins de 1 % des cas avec les dérivés de l'amidon et moins de 5 % avec l'albumine humaine. Des effets secondaires immédiats peuvent être observés, comme un malaise au moment du traitement ou une sensation de fatigue pendant les premiers jours. La tolérance à l'effort peut être diminuée chez certains patients, mais il n'y a pas de consignes systématiques de réduction de l'activité physique (en dehors de certains sports), car la tolérance est généralement bonne avant 65 ans.

Ces indications peuvent se heurter à la difficulté d'organisation pratique de ces séances, qui dépassent le champ des actes ophtalmologiques. Les centres de transfusion sanguine, qui accueillent les patients il y a une vingtaine d'années, ont modifié leurs priorités et n'assurent généralement plus

INDICATIONS	CONTRE-INDICATIONS
<ul style="list-style-type: none"> - OVCR - OBV temporale avec retentissement maculaire - Début récent datant d'au plus 1 mois - Baisse d'acuité visuelle - Absence d'ischémie rétinienne étendue (ne remplace pas la PPR) 	<ul style="list-style-type: none"> - Diabète* - Insuffisance cardiaque - Insuffisance coronarienne, infarctus récent - HTA mal contrôlée - Troubles de rythme cardiaque (ACFA) * - Insuffisance respiratoire - Anémie, drépanocytose - Syndrome infectieux - Age supérieur à environ 75 ans* (avis du cardiologue utile après 65 ans) - Allergie au substitut plasmatique

Tableau 2 : Indications et Contre-indications du traitement par hémodylution (les « * » indiquent des contre-indications relatives)

ces traitements. Dans les services hospitaliers, ce traitement est souvent confié aux collègues anesthésistes, fidèles collaborateurs du chirurgien ophtalmologue, mais qui sont aussi de moins en moins nombreux, et moins disponibles. Les services de médecine interne deviennent les collaborateurs de choix pour réaliser ces traitements.

En conclusion, l'hémodilution normovolémique est un traitement de la phase aiguë des occlusions veineuses rétinienne, permettant une accélération immédiate des temps circulatoires dans les vaisseaux rétinien par *baisse de la viscosité sanguine*. Plus le traitement est réalisé tôt après le début de l'occlusion, plus la probabilité d'amélioration définitive de la vision augmente.

La technique de choix actuellement semble être actuellement l'*érythrocytaphérèse*, plus rapide, plus précise et mieux supportée. La technique classique garde néanmoins tout son intérêt.

L'étude de la littérature confirme le bénéfice du traitement par hémodilution, principalement chez les patients de sexe masculin et de moins de 65 ans, dans le respect des contre-indications. L'hémodilution semble moins efficace chez les patients âgés avec altération importante des parois vasculaires. Le traitement concomitant des facteurs de risque semble important pour éviter les rechutes.

RÉFÉRENCES

1. Wiederholt M, Leonhardt H, Schmid-Schonbein H, Hager H. Treatment of central retinal venous and arterial occlusion by isovolemic hemodilution. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 1980;177:157-64.
2. Poupard P, Eledjam JJ, Dupeyron G, Saissi G, Bloise L, Arnaud B et al. Rôle de l'hémodilution normovolémique aiguë dans le traitement des occlusions veineuses rétinienne. *Ann Fr Anesth Reanim* 1986;5:229-33.
3. Peduzzi M, Debbia A, Stacca R, Torlai F, Guerrieri F. Central retinal vein occlusion, effect of isovolemic hemodilution as an adjunctive therapy. In: *Brancato R, Coscas G, Lumbroso B eds Retinal diseases 2 Amsterdam: Kugler and Ghedini* 1987:89-96.
4. Stolz JF. Hémorhéologie et hémodilution. *Ann Fr Anesth Reanim* 1986;5:193-203.
5. Vilser W, Jutte A, Seewald D, Dietze U, Friedrich R, Konigsdorffer E et al. Measurements of retinal microcirculation in retinal vessel occlusion before and after treatment. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1986;24:179-83.

6. Glacet-Bernard A, Coscas G, Cotton A, Zourani A, Maraqua N, Milhoub M et al. Evaluation au SLO de l'effet sur les temps circulatoires rétinien du traitement par hémodilution isovolémique au cours de occlusions veineuses rétinienne. *Ophthalmologie* 1995;9:194-96.
7. Neely KA, Ernest JT, Goldstick TK, Linsenmeier RA, Moss J. Isovolemic hemodilution increases retinal tissue oxygen tension. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1996;234:688-94.
8. Roth S. The effects of isovolumic hemodilution on ocular blood flow. *Exp Eye Res* 1992;55:59-63.
9. Chiquet C, Tonini M, Drillat P, Gaudry VV, Romanet JP, Geiser MH. Choroidal blood flow after isovolemic hemodilution in an eye with retinal vein occlusion and the contralateral healthy eye. *Retina* 2010;30:275-80.
10. Duruble M. Prophylaxia of deep venous thrombosis, due to haemodilution. *Phlebologie* 1982;35:143-72.
11. Wiek J, Schade M, Wiederholt M, Arntz HR, Hansen LL. Haemorheological changes in patients with retinal vein occlusion after isovolaemic haemodilution. *Br J Ophthalmol* 1990;74:665-9.
12. Hansen LL, Danisevskis P, Arntz HR, Hovener G, Wiederholt M. A randomised prospective study on treatment of central retinal vein occlusion by isovolaemic haemodilution and photocoagulation. *Br J Ophthalmol* 1985;69:108-16.
13. Hansen LL, Wiek J, Wiederholt M. A randomised prospective study of treatment of non-ischæmic central retinal vein occlusion by isovolaemic haemodilution. *Br J Ophthalmol* 1989;73:895-9.
14. Glacet-Bernard A, Zourani A, Milhoub M, Maraqua N, Coscas G, Soubrane G. Effect of isovolemic hemodilution in central retinal vein occlusion. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2001;239:909-14.
15. Irrmann C, Le Borgne S, Dahlet C, Waller C, Dupeyron JP. Hémodilution normovolémique préopératoire par érythrocytaphérèse. *Ann Fr Anesth Reanim* 1993;12:247-50.
16. Glacet-Bernard A, Atassi M, Fardeau C, Romanet JP, Tonini M, Conrath J et al. Hemodilution therapy using automated erythrocytapheresis in central retinal vein occlusion: results of a multicenter randomized controlled study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2011;249:305-12.
17. Wolf S, Arend O, Bertram B, Remky A, Schulte K, Wald KJ et al. Hemodilution therapy in central retinal vein occlusion. One-year results of a prospective randomized study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1994;232:33-9.
18. Wolf S, Arend O, Bertram B, Schulte K, Kaufhold F, Teping C et al. Hemodilution in patients with central retinal vein thrombosis. A placebo-controlled randomized study. *Fortschr Ophthalmol* 1991;88:35-43.

19. Donati G, Mavranakas N, Pournaras CJ. Effet de l'hémodilution isovolémique dans le traitement de la phase aigüe des occlusions de la veine centrale de la rétine : une étude pilote. *J Fr Ophthalmol* 2009;32:750-6.
20. Arnaud B, Dupeyron G, Bloise L, Poupard P, Malrieu C, Eledjam JJ et al. Traitement des occlusions veineuses rétinienne par hémodilution aigue normovolémique. *Ophthalmologie* 1987;1:167-70.
21. Kuhne F, Basteau F, Fleureau C, Riss I, Le Rebelier M. Traitement des occlusions veineuses rétinienne par hémodilution normovolémique. *Bull Soc Ophthalmol Fr* 1990;XC:995-98.
22. Bouvier P, Hehn F, Meckler G, Frisoni A, Angioi-Duprez K, Saudax E. La place de l'hémodilution normovolémique dans les occlusions veineuses rétinienne. *Ann Med Nancy Est* 1993;32:247-49.
23. Floras P, Bruce C, André M, Le Rebelier M. Intérêt de l'hémodilution et des traitements généraux dans les occlusions veineuses rétinienne. *Bull Soc Ophthalmol Fr* 1993;XCIII:903-10.
24. Desvaux C, Creuzot-Garcher C, d'Athis P, Kobtane R, Bron A. Occlusion veineuse rétinienne et hémodilution normovolémique. *Bull Soc Ophthalmol Fr* 1995;XCV:53-57.
25. Hehn F. Hémodilution normovolémique et naftidrofuryl versus naftidrofuryl dans le traitement des occlusions veineuses rétinienne. *Ophthalmologie* 1995;9:309-12.
26. Duquesne N, Valette M, Resal R, Lucchesi G, Lamazou J. Etude rétrospective du traitement des occlusions veineuses rétinienne par hémodilution normovolémique intentionnelle. *Bull Soc Ophthalmol Fr* 1996;XCVI:95-99.
27. Arsene S, Delaigne ML, Le Lez F, Tranquart F, Desbois I, Pourcelot L et al. 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)* 1998.
28. Tranquart F, Arsene S, Aubert-Urena AS, Desbois I, Audrerie C, Rossazza C et al. Doppler assessment of hemodynamic changes after hemodilution in retinal vein occlusion. *J Clin Ultrasound* 1998;26:119-24.
29. Douat J, Ancele E, Cournot M, Pagot-Mathis V, Mathis A, Quintyn JC. Traitement par hémodilution des occlusions de la veine centrale de la rétine. *J Fr Ophthalmol* 2007;30:1007-12.
30. Chen HC, Wiek J, Gupta A, Luckie A, Kohner EM. Effect of isovolemic hemodilution on visual outcome in branch retinal vein occlusion. *Br J Ophthalmol* 1998;82:162-7.
31. Mohamed Q, McIntosh RL, Saw SM, Wong TY. Interventions for central retinal vein occlusion: an evidence-based systematic review. *Ophthalmology* 2007;114:507-19, 24.
32. Luckie AP, Wroblewski JJ, Hamilton P, Bird AC, Sanders M, Slater N et al. A randomised prospective study of outpatient haemodilution for central retinal vein obstruction. *Aust N Z J Ophthalmol* 1996;24:223-32.
33. Xi XH, Jiang DY, Tang CZ, Tan JQ, Nie AG. Effect of Panax notoginseng saponins combined isovolemic hemodilution on the retinal microcirculation of patients with retinal vein occlusion. *Human Yi Ke Da Xue Xue Bao* 2000;25:376-8.
34. Arsene S, Giraudeau B, Le Lez ML, Pisella PJ, Pourcelot L, Tranquart F. Follow up by colour Doppler imaging of 102 patients with retinal vein occlusion over 1 year. *Br J Ophthalmol* 2002;86:1243-7.
35. Arsene S, Vierron E, Le Lez ML, Hérault B, Gruel Y, Pisella PJ et al. Conversion from nonischemic to ischemic retinal vein occlusion: prediction by venous velocity on color Doppler imaging. *Eur J Ophthalmol* 2009;19:1009-16.
36. Priglinger SG, Strauss RW, Hattenbach LO, Feltgen N, Hansen LL, Kampik A et al. RAVO-Study: combined treatment of macular edema following central retinal vein occlusion with intravitreal 0.5mg ranibizumab and isovolemic hemodilution. *XXVIIth Club Gonin Meeting, Kyoto, Japan 2010;abstract # 75.*

TRAITEMENT PAR PHOTOCOAGULATION AU LASER

Agnès GLACET-BERNARD, Gabriel COSCAS

IV-3-1. OCCLUSION DE BRANCHE VEINEUSE RETINIENNE

A la fin des années 60 et au début des années 70, l'utilisation croissante de la photocoagulation au laser et le développement des connaissances apportées par l'angiographie à la fluorescéine ont été en tout premier destinés au traitement de l'œdème maculaire des occlusions de branche veineuse rétinienne (OBV). En raison de la grande variabilité de l'évolution de la vision observée dans l'évolution spontanée de cette affection, une étude comparative multicentrique contrôlée et randomisée a rapidement été instituée pour évaluer l'efficacité de ce traitement.

La *Branch Vein Occlusion Study* (BVOS) a démarré en 1976 afin de répondre à 3 questions : *Est-ce que la photocoagulation peut prévenir la néovascularisation? Peut-elle prévenir l'hémorragie intra-vitréenne? Peut-elle améliorer la vision dans les yeux ayant une acuité visuelle inférieure ou égale à 5/10?*

Les patients porteurs d'OBV étaient répartis en 4 groupes selon la forme clinique et randomisés pour l'un ou les deux types de traitement laser : photocoagulation sectorielle des territoires ischémiques et/ou grille maculaire appliquée sur les territoires de diffusion en angiographie. Cette étude a un retentissement considérable encore aujourd'hui car ses conclusions ont conduit aux deux traitements de référence des OBV : le traitement au laser sectoriel pour les formes ischémiques et le traitement en grille maculaire partiel pour l'œdème maculaire.

IV-3-1.1. TRAITEMENT PAR PHOTOCOAGULATION SECTORIELLE DES OBV ISCHEMIQUES

Prévention de la néovascularisation

Pour répondre à cette première question, 319 patients présentant une OBV évoluant depuis 3 à 18 mois ont été inclus [1]. Le territoire concerné par l'occlusion devait correspondre à au moins un disque de 5 diamètres papillaires de diamètre et aucune néovascularisation prépapillaire ou prérétinienne ne devait être mise en évidence en angiographie. Il n'y avait pas de critère sur l'acuité visuelle ni sur la présence éventuelle d'ischémie rétinienne. Les patients étaient suivis tous les 4 mois pendant

au moins 3 ans.

Le traitement laser était appliqué sur tout le territoire de l'occlusion respectant une distance de 2 diamètres papillaires autour du centre de la fovéa. Les impacts de 200 à 500 microns de diamètres étaient espacés les uns des autres de la largeur d'un impact.

La néovascularisation est apparue de manière statistiquement significative moins fréquemment dans les yeux traités (dans 11,9% des cas) que dans les yeux non traités (22%, Fig. 1). Cependant, l'acuité visuelle n'était pas différente dans les 2 groupes. D'autre part, une corrélation statistique a été démontrée entre la présence d'une ischémie rétinienne de plus de 5 diamètres papillaires et la néovascularisation ($p=0,0007$); 41% des yeux ayant une ischémie ainsi définie ont développé une néovascularisation dans les 3 ans de suivi.

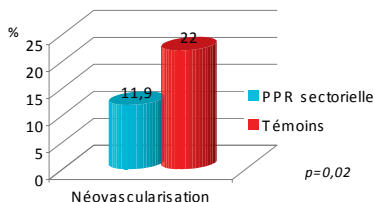


Figure 1 : Incidence de la néovascularisation pré-rétinienne ou prépapillaire dans les OBV avec territoire d'occlusion d'au moins 5 diamètres papillaires de diamètre, résultat de la BVOS (1). Comparaison du groupe traité par photocoagulation sectorielle et du groupe témoin. La différence entre les 2 groupes est significative ($p=0,02$).

Prévention de l'hémorragie intra-vitréenne

Pour ce 2^{ème} volet de l'étude, 82 patients présentant une OBV avec néovascularisation pré-rétinienne ou prépapillaire ont été inclus, à condition que les milieux soient assez clairs pour permettre un traitement par photocoagulation (donc après résorption d'une éventuelle hémorragie intravitréenne préalable).

Parmi les patients non traités, 61% ont eu une hémorragie intra-vitréenne et seulement 29 % des patients traités ($p=0,003$, Fig. 2). Lorsqu'une hémorragie intravitréenne apparaissait, une baisse

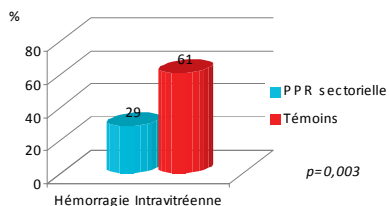


Figure 2 : Incidence des hémorragies intravitréennes dans les OBV compliquées de néovascularisation (résultat de la BVOS, [1]). Comparaison du groupe traité par photocoagulation sectorielle et du groupe témoin. La différence entre les 2 groupes est significative ($p=0,003$).

de l'acuité visuelle de 2 lignes ETDRS ou plus était notée dans 26% des cas.

Conclusions de la BVOS (1986)

Les auteurs de la BVOS recommandent dans tous les cas d'OBV d'attendre la résorption d'une éventuelle hémorragie intravitréenne pour obtenir une angiographie à la fluorescéine de bonne qualité qui permettra de mesurer l'étendue de la surface d'ischémie rétinienne.

Pour les OBV ischémiques (plus de 5 diamètres papillaires de diamètre d'ischémie), il est recommandé de suivre les patients tous les 4 mois en surveillant particulièrement la survenue d'une néovascularisation prérétinienne ou prépapillaire. Si une néovascularisation survient, la photocoagulation non confluyente est alors indiquée dans le territoire de l'occlusion et en dehors de la région maculaire (Tableau 1).

EN PRATIQUE

La photocoagulation sectorielle non confluyente s'est révélée efficace pour la *prévention de la néovascularisation* dans les OBV dont l'étendue de l'occlusion était d'au moins 5 diamètres papillaires de diamètre ; son efficacité a également été démontrée pour la *prévention des hémorragies intravitréennes* en cas de néovascularisation.

Il n'était pas prévu que la BVOS réponde à la question de savoir si, devant une OBV ischémique, le laser doit être fait avant ou après la survenue de la néovascularisation. En conséquence, les auteurs américains recommandent une *surveillance tous les 4 mois* des patients à risque de néovascularisation (ischémie supérieure à l'équivalent d'un disque de 5 diamètres papillaires de diamètre).

En pratique, l'attitude thérapeutique dépend des

possibilités de suivi des patients sur le long terme.

Le suivi par angiographie à la fluorescéine permet d'explorer et de détecter les territoires d'ischémie, non seulement au pôle postérieur, mais aussi en périphérie, et de porter les indications de traitement en fonction de leur extension. Etant donné que la néovascularisation peut survenir plus de 5 ans après l'épisode initial, il est tout à fait admis en routine de poser l'indication de photocoagulation sectorielle devant une OBV ischémique *avant l'apparition de la néovascularisation* chez les patients que l'on ne pourra pas suivre régulièrement au moins 3 fois par an.

En ce qui concerne *les modalités du traitement*, l'application d'impacts contigus, et non « espacés » comme dans la BVOS, est indiquée en dehors des arcades vasculaires dans toute la zone ischémique lorsque l'ischémie est présente et intense. Il faut éviter les traitements trop confluyents qui donneraient une amputation inutile du champ visuel, en particulier à l'intérieur des arcades vasculaires (Fig. 3).

IV-3-1.2. GRILLE MACULAIRE DANS LES OBV

Indications du traitement dans la BVOS

Dans cette étude, les 139 yeux inclus présentaient une OBV qui évoluait depuis 3 à 18 mois, avec présence d'un **oedème maculaire** concernant la fovéa et responsable d'une baisse de l'acuité visuelle qui ne devait pas dépasser 5/10. L'angiographie confirmait l'oedème par l'observation de la diffusion du colorant. Il fallait attendre la *résorption des hémorragies rétinienne dans la région maculaire* pour appliquer les impacts de laser en toute sécurité. En effet, comme les hémorragies rétinienne sont généralement présentes dans la couche la plus superficielle des fibres optiques, un impact de laser à leur niveau exposerait à un risque de lésion définitive des fibres optiques et de scotomes à distance de l'impact, en particulier dans la région para-centrale.

Technique de la photocoagulation en grille dans la BVOS

Les impacts de laser sont appliqués sur la zone de diffusion repérée sur l'angiographie à la fluorescéine, ne dépassant pas, vers le centre, les limites de la zone avasculaire centrale et, vers la périphérie, les arcades vasculaires principales. Si, au contrôle angiographique fait 4 mois après le premier traitement, une diffusion de fluorescéine était encore observée, un traitement complémentaire pouvait être appliqué (ce qui a concerné 23% des cas).

Tableau 1
PRISE EN CHARGE D'UNE OCCLUSION DE BRANCHE VEINEUSE

Conclusions de la BVOS

FAIRE UNE ANGIOGRAPHIE à la FLUORESCEINE
pour détecter la présence de territoires ischémiques
Attendre éventuellement la résorption des hémorragies
rétiniennes pour obtenir des clichés de bonne qualité

PRESENCE D'ISCHEMIE
(zone non perfusée de plus de 5 DP
de diamètre)

PRESENCE D'UN ŒDEME
MACULAIRE

SURVEILLANCE
TOUS LES 4 MOIS

Pour la détection d'une
néovascularisation
prérétinienne ou
prépapillaire

NEOVASCULARISATION

PHOTOCOAGULATION
SECTORIELLE

AV ≤ 5/10
Œdème maculaire

AV > 5/10
Surveillance simple

Attendre la résorption des
hémorragies maculaires

IVT

GRILLE MACULAIRE

AV ≤ 5/10
Œdème maculaire
persistant

AV > 5/10
Surveillance simple

COMPLEMENT DE
GRILLE MACULAIRE

IVT

➔ Recommandation de la BVOS (1, 2)

.....➔

Indication non étudiée dans la BVOS

AV : acuité visuelle, IVT : injection intravitréenne, DP : diamètre papillaire

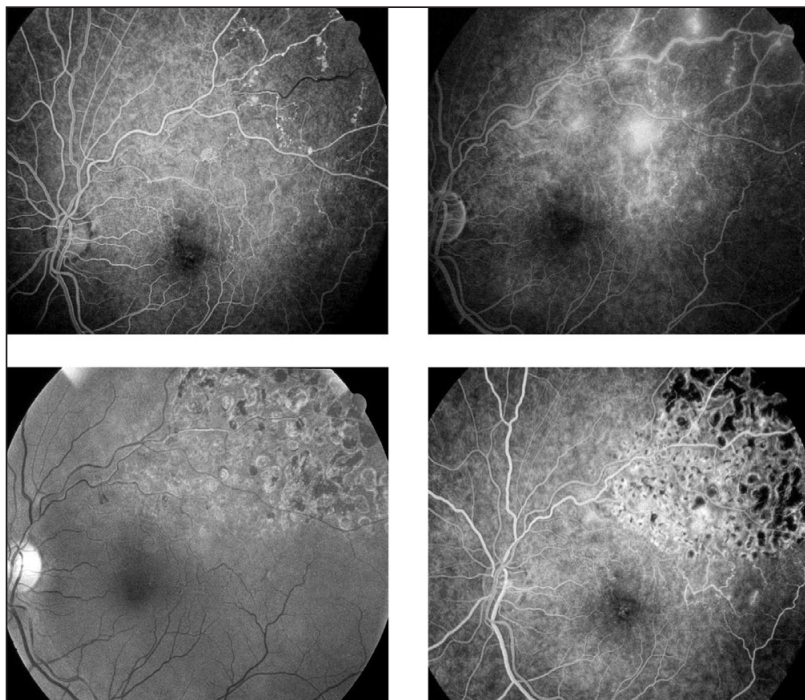


Figure 3 : Traitement par photocoagulation sectorielle d'une OBV avec néovascularisation pré-rétinienne. 3a. OBV ischémique évoluant depuis 12 mois ; au temps précoce de l'angiographie, un territoire de non-perfusion est bien visible, bordé de vaisseaux anormaux de calibre irrégulier. 3b. Au niveau de ces vaisseaux anormaux existent des néovaisseaux pré-rétiniens facilement reconnus aux temps tardifs de l'angiographie par leur diffusion intense de colorant. 3c et d. La photocoagulation sectorielle a permis la régression des néovaisseaux et donc la prévention du risque d'hémorragie intravitréenne.

3A	3B
3C	3D

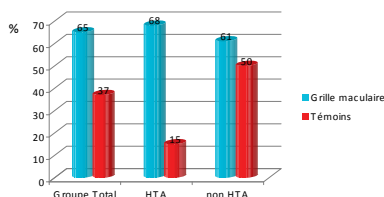


Figure 4 : Pourcentage d'yeux avec gain de 2 lignes ou plus d'acuité visuelle dans les OBV avec œdème maculaire et acuité visuelle de 5/10 (résultat de la BVOS, 2). Comparaison des yeux traités par grille maculaire et des yeux non-traités dans le groupe total (différence significative, $p=0,01$), et dans les sous-groupes de patients hypertendus ou non.

Résultats de la BVOS pour l'œdème maculaire (1984)

Les patients étudiés ont été examinés tous les 4 mois pendant 3 ans [2, 3]. A la fin du suivi, le *gain moyen d'acuité visuelle* était de 1,3 lignes ETRDS pour les yeux traités et de 0,2 ligne pour les témoins ($p<0,001$). Parmi les patients traités, 60% avaient une acuité visuelle finale d'au moins 5/10 et seulement 34% des témoins ($p=0,021$, Fig. 4). Un gain d'au moins 2 lignes était observé dans 65% des yeux traités et seulement dans 37% des témoins ($p=0,014$). L'amélioration de la vision était plus forte pour les patients traités *au cours de la première année de l'occlusion* (amélioration de 2 lignes ou plus dans 78% des cas), mais elle était aussi observée dans 53% des yeux traités au-delà de 12 mois, en comparaison à 60% et 8% respectivement pour le groupe témoin.

Recommandations de la BVOS

Pour les OBV avec acuité visuelle inférieure ou égale à 5/10, il est recommandé d'*attendre la résorption des hémorragies rétinienne*s pour obtenir une angiographie à la fluorescéine de bonne qualité qui permettra d'évaluer les capillaires maculaires à la recherche de signes de non-perfusion ou de diffusion.

Si l'œdème maculaire explique la baisse visuelle et si celle-ci ne s'amende pas spontanément, un *traitement laser en grille* est recommandé. Si l'ischémie maculaire explique la baisse visuelle, le traitement au laser n'est pas recommandé, aucun traitement ne peut améliorer la vision.

Complications potentielles de la grille maculaire

Une diminution de la sensibilité maculaire est souvent observée après traitement, généralement

asymptomatique. Des impacts trop proches du centre peuvent être perçus comme des microscoptes, de même les impacts ayant conflué de nombreuses années après le traitement, d'où la nécessité d'utiliser une puissance minimale et de bien espacer les impacts.

La survenue d'une néovascularisation choroïdienne est la complication la plus sévère, en réponse à des impacts surdosés ; cette complication est d'autant plus fréquente que l'âge des patients augmente.

EN PRATIQUE

Le traitement par photocoagulation en grille maculaire reste le *traitement de référence* des OBV qui présentent un œdème maculaire persistant, selon les recommandations de la BVOS.

Classiquement, l'*indication de traitement* peut être posée lorsque l'œdème persiste depuis plus de 3 mois et que l'acuité visuelle est inférieure ou égale à 5/10, ce qui permet d'éviter de traiter inutilement des œdèmes qui s'amendront spontanément. Nous avons vu plus haut l'importance d'attendre également la résorption des hémorragies maculaires (Fig. 5).

En fait, des publications récentes (GENEVA et BRAVO) ont démontré l'efficacité des injections intravitréennes (IVT) de stéroïdes et d'anti-VEGF pour le traitement de l'œdème maculaire des OBV (voir chapitre IV-4 et IV-7). Ces injections ne sont pas contre-indiquées par la présence d'hémorragies rétinienne et peuvent être démarrées plus précocement, la précocité du traitement étant un élément important du pronostic.

Cependant, en cas de reprises évolutives imposant la prolongation du traitement par IVT et/ou en cas de mauvaise compliance du patient, un traitement par photocoagulation en grille peut être proposé (au cours de la deuxième année par exemple). L'application des impacts est alors facilitée sur une rétine peu hémorragique et en l'absence d'épaississement rétinien. La photocoagulation en grille peut être combinée au traitement des territoires ischémiques mis en évidence par l'angiographie à la fluorescéine.

Les impacts doivent être faiblement dosés pour donner un faible changement de coloration de la rétine (classiquement de couleur jaune chamois), de 100 microns de diamètre, d'une durée d'exposition courte (inférieure ou égale à 0,10 seconde) et espacés d'au moins 100 les uns des autres pour éviter qu'ils ne deviennent confluents avec le temps.

Dans un premier temps, il n'est pas nécessaire de

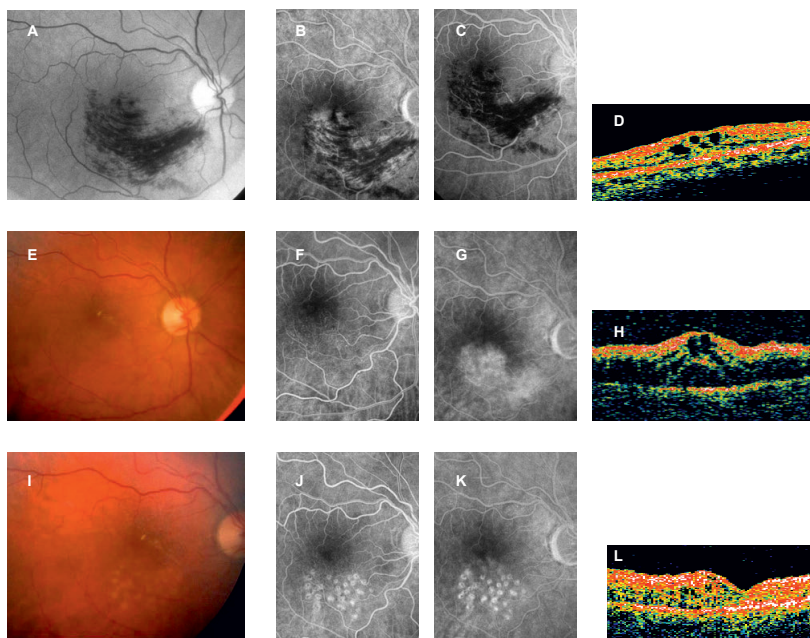


Figure 5 : Grille maculaire dans une OBV.

5a-b-c. Occlusion récente de veinule maculaire chez une femme de 66 ans ; sa vision est de 4/10 Parinaud 3.

5d. L'OCT confirme la présence d'un œdème maculaire modéré.

5e. 6 mois plus tard, les hémorragies rétiniennes ont disparu, on note quelques fins exsudats lipidiques. L'acuité visuelle est abaissée à 1/10 Parinaud 6.

5f et g : les capillaires maculaires sont anormalement dilatés et laissent diffuser largement le colorant aux temps tardifs.

5h. L'OCT objective l'aggravation de l'œdème maculaire.

5i. Un traitement par photocoagulation en grille maculaire est appliqué dans le territoire de la diffusion.

5 j-k. l'angiographie faite 4 mois après le laser montre la régression des phénomènes de diffusion.

5l. l'œdème maculaire a presque totalement disparu sur l'OCT. La vision est remontée à 6/10 Parinaud 2.

s'approcher de la zone avasculaire centrale, et une zone centrale d'un disque papillaire peut être respectée au centre ; un complément de traitement plus proche du centre pourra éventuellement être appliqué ultérieurement si besoin. Pour respecter le mouvement de poursuite oculaire pour la lecture, les méridiens de 3 et 9 heures au bord de la fovéa doivent également être évités.

Des études plus récentes utilisant la tomographie en cohérence optique ont confirmé que le laser entraîne bien une diminution de l'épaisseur rétinienne [4]. Cependant, le mode d'action de la grille maculaire reste mal connu, il pourrait faire intervenir l'augmentation du transport des fluides intra-rétiens vers la choroïde et/ou l'amélioration de l'oxygénation rétinienne [5, 6].

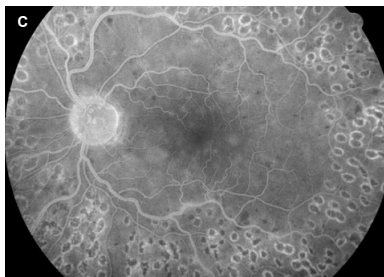
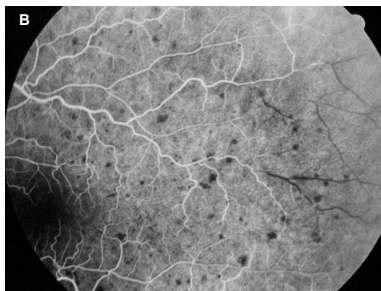
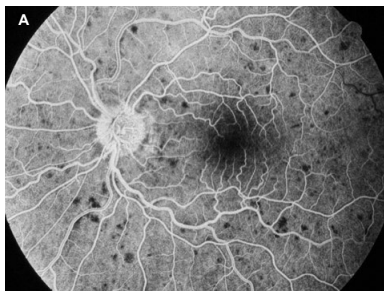
En conclusion

Les résultats de l'étude BVOS n'ont pas été remis en question et restent d'actualité, au moins en partie.

Le traitement par photocoagulation des territoires ischémiques est toujours indiqué dans le but de diminuer le risque de néovascularisation et d'hémorragie intravitréenne lorsqu'il existe des territoires ischémiques.

Le traitement en grille maculaire reste le traitement

de référence pour l'œdème maculaire secondaire aux OBV, associé ou à la suite des injections intravitréennes. Si l'étude SCORE n'a pas montré de supériorité des IVT de triamcinolone à long terme par rapport à la photocoagulation en grille, les traitements par l'implant de dexaméthasone et par anti-VEGF ont démontré leur efficacité et ont été approuvés dans cette indication ; leur utilisation est souvent combinée au traitement au laser de la région maculaire (voir chapitre IV-4 et IV-7).



Cet exemple illustre la controverse au sujet de la méthodologie de la CVOS concernant l'intérêt d'une PPR préventive. En l'occurrence, ce traitement n'a été d'aucune utilité pour la patiente qui ne présentait pas de risque de survenue d'une néovascularisation du segment antérieur. Ces PPR inutiles ont possiblement rendu statistiquement non significatifs les résultats de ces traitements, qui se révèlent très utiles dans les formes véritablement à risque.

Figure 6 : Forme ischémique de la CVOS.

6a : Femme de 56 ans sans facteur de risque vasculaire présentant une OVCR récente avec vision de 1/10 Parinaud 2. La rétine centrale est bien perfusée, les hémorragies sont superficielles et peu nombreuses.

6b : les clichés périphériques montrent une bonne perfusion sauf en temporal avec un territoire ischémique en forme de triangle à sommet postérieur. La surface non-perfusée est de plus de 10 surfaces papillaires ce qui la classe parmi les formes ischémiques de la CVOS.

6c : la randomisation de la CVOS a indiqué un traitement par PPR pour cette patiente. La PPR de 1000 impacts a été réalisée en une séance selon le protocole.

IV-3-2. OCCLUSION DE LA VEINE CENTRALE DE LA RETINE

IV-3-2.1. PHOTOCOAGULATION PANRÉTINIENNE DANS LES OVCR

Les premières études sur la photocoagulation panrétinienne

Dès les années 1970, en particulier grâce aux nouvelles connaissances apportées par l'angiographie à la fluorescéine, plusieurs publications ont montré l'intérêt de la photocoagulation des territoires ischémiques dans la prévention et la régression de la néovascularisation pré-rétinienne et pré-papillaire, apportant un progrès par rapport à la photocoagulation directe de ces néovaisseaux, qui avait été pratiquée, avec un succès limité, depuis la mise au point par Meyer-Schwickerath du photocoagulateur au xénon.

Dans les occlusions de la veine centrale de la rétine (OVCR) ischémiques, plusieurs études ont montré que la photocoagulation pan-rétinienne (PPR) permettait la régression de la rubéose irienne et une prévention efficace du glaucome néovasculaire (GNV). Dès 1978, Coscas et coll. soulignaient l'importance et les bons résultats d'une PPR rapide et précoce dans les OVCR ischémiques. Mais ces études pilotes portaient sur des échantillons limités et n'avaient souvent pas de groupe témoin [7-11].

L'étude prospective d'Hayreh

Les résultats d'une étude prospective randomisée sur la photocoagulation panrétinienne au laser dans les OVCR ischémiques, portant sur 123 yeux suivis pendant 10 ans, ont été publiés en 1990 [12]. Il s'agissait d'OVCR avec ischémie marquée selon la classification d'Hayreh (voir chapitre 3-3.) avec acuité visuelle inférieure à 1/10 et scotome central absolu, et déjà compliquées de rubéose irienne pour certaines d'entre elles. La PPR appliquée était dense d'environ 4000 impacts, s'approchant jusqu'à 2 diamètres papillaires de la fovéa en temporal.

La comparaison des groupes, traité au laser et non traité, ne montrait pas de différence significative pour la survenue du GNV ni pour celle de la néovascularisation pré-rétinienne ou pré-papillaire. Néanmoins, pour les 107 yeux n'ayant pas de néovascularisation irienne initialement, *le traitement par photocoagulation au laser a permis une réduction significative du risque de rubéose irienne lorsqu'il était fait avant le 90^{ème} jour de l'occlusion* : l'incidence de la rubéose était de 65% pour les yeux non traités contre 35% pour les yeux traités

($p=0,040$). Pour les patients traités entre le 91^{ème} et le 200^{ème} jour, le pourcentage de survenue de rubéose irienne était similaire à celle du premier trimestre dans chaque groupe, mais le résultat n'était pas significatif (l'effectif très réduit de ce sous-groupe de 15 yeux pouvait expliquer le manque de puissance statistique).

Malgré ce bénéfice, Hayreh ne recommandait pas la PPR en raison d'une détérioration du champ visuel périphérique plus importante dans les yeux traités.

La « Central Vein Occlusion Study » (CVOS)

Suite aux résultats bénéfiques du laser dans les OBV et dans la rétinopathie diabétique, une étude multicentrique randomisée et contrôlée, la « Central Vein Occlusion Study (CVOS) » a été mise en place en 1988 pour définir la prise en charge des patients atteints d'OVCR ; c'est une des plus grandes études réalisées en matière d'OVCR, incluant 728 yeux de 725 patients. Cette étude avait **deux objectifs** : étudier les résultats d'une PPR préventive dans les formes avec ischémie rétinienne modérée en comparaison avec le traitement par PPR fait en cas de rubéose débutante, et définir l'efficacité du traitement *laser en grille maculaire* dans l'œdème persistant des OVCR [13].

Pour comprendre et interpréter les résultats de la CVOS, il est important de connaître la méthodologie de l'étude. En ce qui concerne le premier volet de l'étude sur l'efficacité d'une PPR préventive, 180 patients ayant une forme classée ischémique (groupe N pour « non-perfused ») était randomisés en deux groupes, traités ou non traités. L'OVCR était considérée « ischémique » si la surface de non-perfusion capillaire mesurée sur l'angiographie à la fluorescéine était supérieure ou égale à 10 surfaces papillaires, soit un disque de 3,5 diamètres papillaires de diamètre (Fig. 6) ; l'acuité visuelle devait être supérieure à une perception lumineuse et la durée d'évolution après le début de l'occlusion inférieure à 1 an.

Vu la lenteur du protocole d'inclusion à l'époque où Internet n'existait pas, les patients ayant une forme initialement ischémique et se compliquant de rubéose dans le mois suivant le début d'inclusion étaient éliminés. De même, les patients sous anticoagulants, témoignant d'un profil à risque d'aggravation, étaient exclus de l'étude. Le traitement par PPR du protocole de la CVOS était l'application de seulement 1000 à 2000 impacts de 550 à 1000 microns de diamètre, espacés les uns des autres de 500 à 1000 microns, répartis dans les 4 quadrants, en 1 ou 2 séances.

En résumé, dans la CVOS, les formes ischémiques traitées par PPR préventive pouvaient n'avoir qu'une surface ischémique faible et une bonne acuité visuelle (l'acuité était supérieure à 1/10 dans 38% des yeux traités) ce qui ne correspond pas aux formes « à risque » de néovascularisation ; de nombreuses OVCR déjà véritablement ischémiques étaient exclues ; le traitement par PPR d'en moyenne 1200 impacts en une séance était insuffisant pour prévenir la néovascularisation des formes sévères. Il faut également noter que les groupes étudiés n'étaient pas similaires au départ, avec une différence significative pour l'acuité visuelle (moins bonne dans le groupe traité), pour la surface d'ischémie (plus étendue) et pour les tortuosités veineuses (plus nombreuses dans le groupe traité). Une néovascularisation de l'iris a été observée dans 20% des yeux traités et 35% des yeux non traités, la différence n'étant pas statistiquement significative. En conséquence de cette étude, le traitement par PPR préventive n'étant pas indiqué dans les OVCR qui présentent au départ une surface d'ischémie de 10 surfaces papillaires ou plus.

Recommandations de la CVOS pour la prise en charge des formes ischémiques

Suite à cette large étude, les auteurs ont reconnu qu'une surface ischémique de 10 surfaces papillaires ne constitue pas un risque de néovascularisation alors que celle-ci survenait dans 52% des cas si l'ischémie était supérieure à 75 surfaces papillaires correspondant à une zone de 10 diamètres papillaires de diamètre (voir chapitre pronostic et GNV).

Les patients à risque étaient identifiés :

- (1) OVCR ischémique (la surface ischémique étant le facteur le plus fortement corrélé à la survenue de néovascularisation du segment antérieur),
- (2) forme récente évoluant depuis 1 mois,
- (3) acuité visuelle inférieure à 1/10
- (4) sexe masculin.

Dès que le diagnostic d'OVCR ischémique est établi, la première préoccupation doit être de détecter une éventuelle rubéose. Un examen initial complet est important, comprenant une angiographie à la fluorescéine. Le suivi doit être rapproché, axé sur l'examen au fort grossissement de l'iris avant dilatation qui est plus efficace pour déceler une rubéose débutante. La répétition de l'angiographie est importante si l'on suspecte une aggravation de la perfusion rétinienne.

Les recommandations suivantes sont basées sur le résultat de cette partie de la CVOS :

- (1) La recherche de territoires de non-perfusion doit

être faite pour toute OVCR

- (2) Si l'angiographie à la fluorescéine ne permet pas d'évaluer correctement l'étendue de l'ischémie rétinienne en raison de trouble des milieux ou d'hémorragies étendues, l'OVCR doit être considérée comme ischémique

- (3) Si l'angiographie identifie une forme ischémique, le patient doit être prévenu du risque de néovascularisation du segment antérieur et de ses conséquences, et doit être suivi de manière fréquente. La PPR prophylactique n'est pas formellement indiquée mais devra être faite dès que la rubéose apparaît. Si un suivi rapproché n'est pas possible, alors la PPR doit être considérée pour les patients à risque (voir plus haut)

- (4) L'identification de néovaisseaux iriens est cruciale, ce qui nécessite un examen au biomicroscope sur une pupille non dilatée. La gonioscopie est recommandée en routine pour déceler des néovaisseaux débutants dans l'angle irido-cornéen.

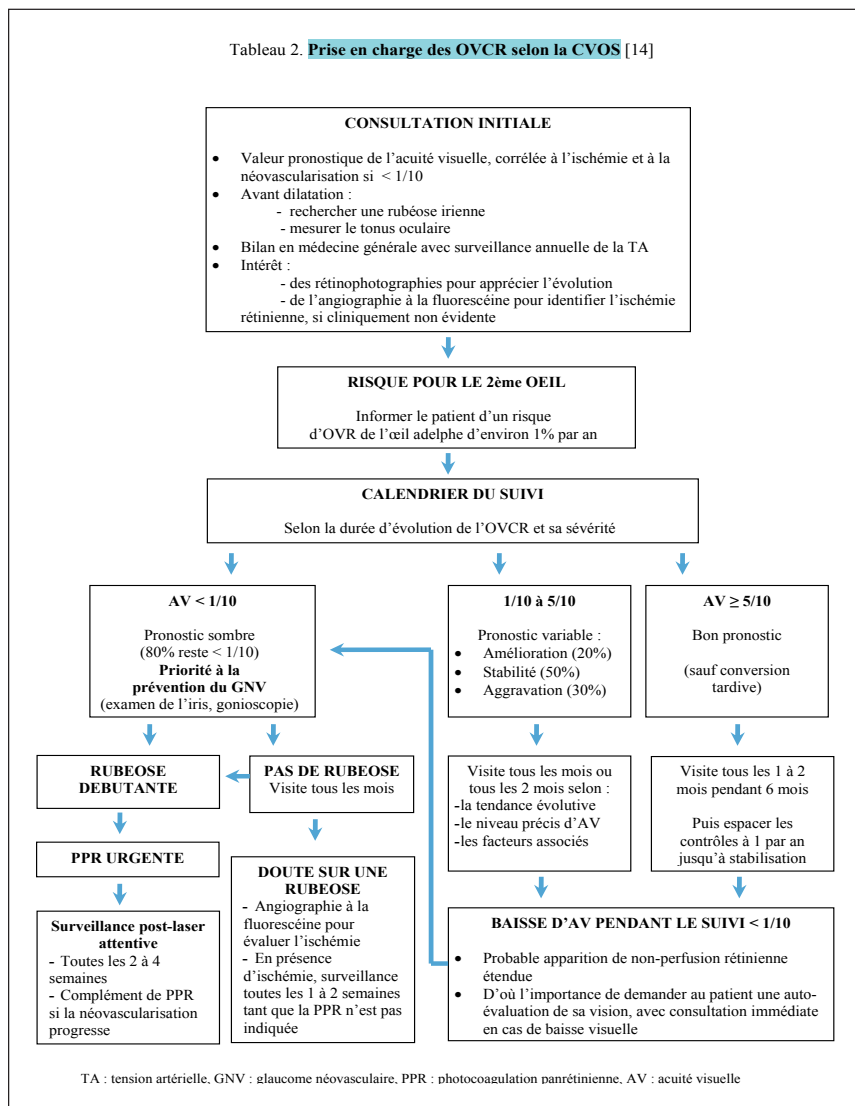
- (5) Après la réalisation de la PPR, un examen mensuel des yeux traités reste nécessaire avec examen de l'iris non dilaté, pour déterminer si un traitement laser supplémentaire est indiqué. Lorsque la régression de la néovascularisation du segment antérieur est confirmée, les visites de contrôle peuvent être espacées.

L'étude du groupe total des 725 OVCR a montré dans un 2^{ème} temps que la néovascularisation du segment antérieur était aussi observée chez les patients ayant initialement une OVCR parfaitement bien perfusée, et a conduit à des recommandations plus générales résumées dans le Tableau 2 [14].

Critiques de la CVOS et attitude pratique

La CVOS a identifié ou confirmé des notions importantes et utiles pour la prise en charge des OVCR, comme l'identification de patients à risque, l'importance de la surface d'ischémie rétinienne dans la survenue de la rubéose, les modalités évolutives selon l'acuité visuelle initiale ou l'état de perfusion rétinienne initiale, l'importance de la surveillance de l'iris. Il faut insister sur la prise en charge des formes à risque qui nécessitent une surveillance rapprochée (parfois toutes les 2 semaines) avec examen de l'iris au fort grossissement avant dilatation pupillaire et gonioscopie, et répétition de l'angiographie à la fluorescéine si on suspecte une modification de la perfusion rétinienne. Vu que l'inclusion des patients dans la CVOS prenait en moyenne un mois, la période « à risque » identifiée dans la CVOS comme la visite du 1^{er} mois doit être traduite par un délai d'évolution de l'OVCR de 2

Tableau 2. **Prise en charge des OVCR selon la CVOS** [14]



mois ; la période à risque de survenue d'une éventuelle néovascularisation de l'iris peut être élargie aux 4 premiers mois de suivi.

En ce qui concerne la prévention de la néovascularisation du segment antérieur, on ne peut que regretter que l'objectif de l'étude n'ait pas été l'intérêt de la PPR, non pas dans les formes avec ischémie modérée, mais dans les OVCR véritablement à risque de néovascularisation du segment antérieur, question qui se pose régulièrement dans la pratique ophtalmologique. Les recommandations issues de la CVOS manquent donc de fondement scientifiquement établi en ce qui concerne cette question, d'autant plus que les OVCR les plus sévères (celles qui se sont rapidement compliquées de néovascularisation) en avait été exclues de la CVOS ; ces aspects ont été critiqués par plusieurs auteurs [15-18]. Si la communauté ophtalmologique admet volontiers que la PPR préventive pour les cas d'OVCR non à risque n'est pas indiquée, elle manque de réponse quant à l'opportunité d'une PPR devant une OVCR à risque. En l'absence de réponse de la CVOS sur cette question, il semble tout à fait justifié de s'appuyer sur les travaux plus anciens, en particulier ceux de Coscas et coll. et d'Hayreh qui a démontré que la PPR appliquée dans les 3 premiers mois sur une OVCR ischémique (selon sa classification, donc véritablement à risque de GNV) diminue de manière significative la survenue de rubéose irienne. Etant donné que la néovascularisation du segment antérieur se développe avec une extrême rapidité dans les OVCR ischémiques (voir chapitre GNV), le fait de démarrer au bon moment le traitement au laser, donc avant l'apparition d'une rubéose, peut permettre d'éviter l'envahissement de l'angle par les néovaisseaux, et donc de préserver la vision résiduelle du patient en préservant le trabéculum, ce qui est difficile à obtenir lorsque l'on débute la PPR devant une rubéose déjà débutante.

Une nouvelle indication de PPR est actuellement expérimentée pour le traitement de l'œdème maculaire. En diminuant la sécrétion de VEGF relargué par la rétine hypoxique, la PPR a une action anti-œdémateuse, ce qui a conduit certains auteurs à proposer une PPR comme traitement adjuvant dans les œdèmes maculaires des OVCR [19]. La PPR appliquée paradoxalement dans le traitement de l'œdème maculaire est l'objet de l'étude REVOLUTION (Retinal Vein Occlusion Treatment With Scatter Laser Guided by ultra-wide field FA in combination with Ranibizumab Study).

Modalités de réalisation de la PPR

La difficulté de réalisation de la PPR dépend considérablement du contexte.

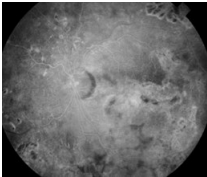
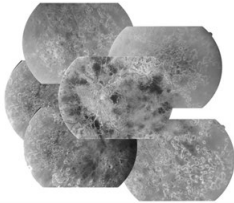
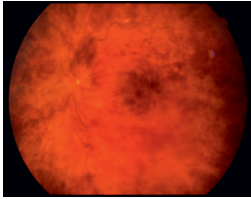
Initiée devant une néovascularisation débutante du segment antérieur, la gêne causée par des synéchies postérieures ou un trouble des milieux (dû à un œdème cornéen ou à une hémorragie intra-vitréenne modérée) peut être un frein à l'avancement rapide du traitement qui est requis en urgence. De plus, la présence d'hémorragies rétinienne profondes et en flaque associées à un œdème rétinien opaque de type ischémique, empêche souvent les impacts de laser de « marquer » efficacement au niveau de l'épithélium pigmentaire. Le traitement peut alors se révéler insuffisant et pas assez rapidement efficace, d'où la nécessité, comme l'a bien précisé la CVOS, de surveiller l'avancée de la rubéose irienne avant chaque séance et aussi après la fin du traitement, ceci dans le but d'ajouter à la PPR un traitement complémentaire si besoin (injection intra-vitréenne d'anti-angiogénique, cycloaffaiblissement, cryothérapie, etc., voir chapitre sur le traitement du GNV IV-7).

Vu la rapidité de la progression de la rubéose dans les OVCR ischémiques, la PPR doit être débutée en urgence avec 1 ou 2 séances par semaine de 600 à 1000 impacts chacune. La PPR doit être rapide et couvrir de manière confluyente la rétine ischémique, allant de l'arcade des vaisseaux temporaux jusqu'au plus près de l'ora serrata. La zone entre l'équateur et l'extrême périphérie rétinienne doit être traitée au mieux car elle représente une surface ischémique non négligeable et proche de l'iris, dont le traitement est important pour obtenir la régression de la rubéose.

Cependant, même dans les formes les plus sévères, la PPR ne doit pas entrer à l'intérieur des arcades vasculaires ; les zones ischémiques au pôle postérieur représentent une faible surface et leur traitement aurait peu d'impact sur l'évolution de la néovascularisation mais par contre pourrait entraîner une diminution supplémentaire de la vision chez des patients ayant déjà un scotome central.

De même, il n'est pas utile de s'approcher à plus de 2 diamètres papillaires de la papille en nasal, et à plus de 5 diamètres papillaires de la fovéa en temporal. En respectant ces distances, il est possible d'éviter le rétrécissement du champ visuel décrit par Hayreh, dont le protocole de traitement s'approchait jusqu'à 2 diamètres papillaires de la fovéa (Fig. 7).

Devant une forme ischémique chez un patient à



7a	7b
7c	7d
7e	7f
7g	8

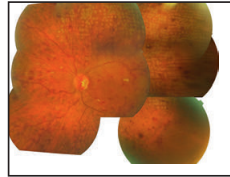
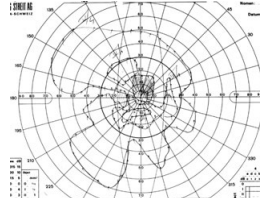
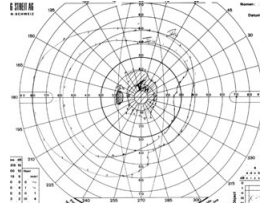
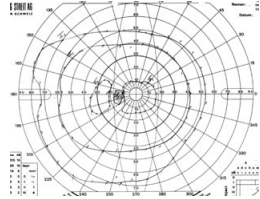


Figure 7 : Forme ischémique traitée par PPR.

7a et b : OVCR évoluant depuis une semaine de forme bien perfusée. La vision est de 2,5/10 Parinaud 8. Le champ visuel de Goldman montre un simple rétrécissement des isoptères centraux. L'angiographie faite 3 semaines plus tard montre une forme très hémorragique associant hémorragies superficielles et profondes.

7c et d : une conversion en forme ischémique est survenue à 1 mois, nécessitant un traitement par PPR. Le champ visuel de Goldmann fait après la fin de la PPR, 7 mois après le début de l'OVCR, montre un rétrécissement modéré des isoptères périphériques. Le scotome central absolu témoigne de l'ischémie maculaire et n'est pas en relation avec le laser qui reste à distance de la papille et hors des arcades vasculaires.

7 e à g : 3 ans après le début de l'OVCR, le rétrécissement du champ visuel a progressé. L'élargissement du scotome central vers le haut est lié à la présence d'une plage atrophique inféro-maculaire secondaire à l'ischémie, en dehors de la zone traitée au laser.

Figure 8 : PPR en cours de réalisation avec un laser à impacts groupés.

risque de néovascularisation du segment antérieur, la PPR faite en dehors du contexte de l'urgence est généralement plus confortable pour le patient et le médecin. Les impacts peuvent être contigus et respecter 1 à 2 diamètres papillaires autour des arcades vasculaires.

L'utilisation des nouveaux lasers à impacts groupés (type laser Pascal –« PAttern SCAN Laser »- de Topcon ou Supra Scan de Quantel

Medical, **Fig. 8**) peut être intéressante en donnant une plus grande rapidité de progression avec un meilleur confort pour le patient [20]. En effet, l'utilisation de très courtes durées d'exposition qui est utilisée dans ces lasers semble mieux tolérée. Néanmoins, lorsque les hémorragies sont nombreuses et profondes, il est souvent préférable de choisir manuellement l'emplacement de chaque impact. Les nouveaux **lasers avec système de navigation**

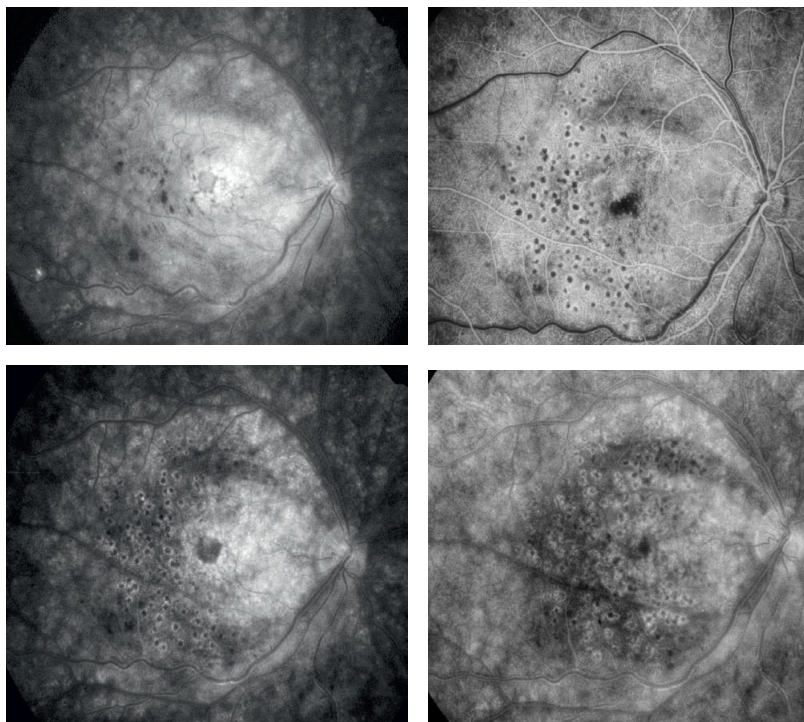


Figure 10 : Grille maculaire chez un jeune patient de 31 ans ayant un œdème maculaire persistant, 1 an après le début de son OVCR. L'acuité visuelle était de 1/20 Parinaud 10.

10a. Aspect d'œdème maculaire diffus avec large logette centrale au temps tardif de l'angiographie ; les hémorragies rétinienne ont régressé presque totalement.

10b et c. lors d'un 1er traitement au laser, les impacts sont répartis en temporo-maculaire. L'angiographie faite 4 mois plus tard objective la régression de l'œdème maculaire dans la zone traitée.

10d. Après complément de traitement dans la zone inter-papillo-maculaire, l'œdème a nettement diminué ; la vision est remontée à 3/10 Parinaud 3.

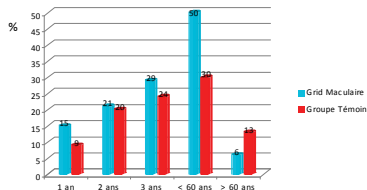


Figure 9 : Comparaison à 1an, 2ans et 3 ans du groupe de la CVOS traité par photocoagulation en grille maculaire et du groupe non traité. En ordonnée est indiqué le pourcentage d'yeux ayant un gain de 5 lettres ou plus sur l'échelle ETDRS. Le résultat final des patients de moins de 60 ans est aussi comparé à celui des patients de plus de 60 ans

(type Navilas laser system, OD-OG Inc, San Francisco, USA), en superposant l'image du fond d'œil et les rétinophotographies ou angiographies, et en choisissant à l'avance les sites des impacts, pourront faciliter le travail de l'ophtalmologue tout en minimisant les risques d'erreur [21].

IV-3-2.2. GRILLE MACULAIRE DANS LES OVCR

En matière d'OVCR, des études préliminaires avaient montré que la grille pouvait conduire à une régression substantielle de l'œdème maculaire en 8 semaines, mais l'amélioration de l'acuité visuelle semblait inconstante [22, 23]. Des facteurs pronostiques de bonne réponse au traitement au laser avaient été identifiés : sujet jeune, absence d'ischémie maculaire, absence de remaniements pigmentaires centro-maculaires, acuité visuelle supérieure ou égale à 1/10 [24]. A la suite des résultats de l'étude BVOS qui avait rapporté en 1984 un effet bénéfique de la photocoagulation en grille dans l'œdème persistant des OBV, un des objectifs de la CVOS était de démontrer l'action du laser en grille sur l'œdème maculaire secondaire aux OVCR.

Groupe M de la CVOS

Les patients inclus dans cette étude présentaient un œdème maculaire persistant plus de 3 mois après le début d'une OVCR bien perfusée avec acuité visuelle entre 5/200 et 20/50 (1/40 à 4/10) [25]. Le traitement par photocoagulation en grille maculaire consistait à recouvrir la zone de diffusion, repérée sur l'angiographie, d'impacts en quinconce de 100 microns espacés les uns des autres de la largeur d'1/2

à 1 impact ; la zone traitée ne devait pas s'étendre à plus de 2 diamètres papillaires de la fovéa et ne pas pénétrer dans la zone avasculaire centrale ; les vaisseaux et les hémorragies rétinienne devaient être évités. Les patients traités par photocoagulation en grille maculaire (77 yeux) et les patients non traités (78 yeux) étaient semblables au départ et ont été suivis tous les 4 mois pendant 3 ans.

A un an, 15% des patients traités avaient un gain de 5 lettres ou plus contre 9% pour le groupe témoin ; la perte moyenne était de 3 lettres dans le groupe témoin et de 6 lettres dans le groupe traité (différences non significatives). De même, à 3 ans, la perte moyenne était de 3 lettres dans le groupe témoin et de 4 lettres dans le groupe traité (différence non significative). S'il n'existait pas de différence entre les 2 groupes en ce qui concernait l'acuité visuelle, l'œdème maculaire évalué sur la diffusion de fluorescéine en angiographie était néanmoins diminué dans le groupe traité. Le centre de lecture a rétrospectivement identifié un sous-groupe de 24 patients âgés de moins de 60 ans pour lesquels l'amélioration de vision après grille maculaire survenait dans 50% des cas, et seulement dans 30% des cas en l'absence de traitement (**Fig. 9 et 10**) ; la petitesse de l'échantillon ne permettait pas une analyse statistique fiable.

En conclusion, la CVOS n'a pas démontré le bénéfice d'une **photocoagulation panrétinienne** préventive en cas d'OVCR avec ischémie débutante (de 10 surfaces papillaires ou plus).

Cependant, dans les formes ischémiques sévères, la rapidité de progression de la néovascularisation du segment antérieur et son pronostic dramatique justifient de *débiter une PPR sans attendre le début de néovascularisation irienne* ; Hayreh en avait démontré de manière statistiquement significative l'efficacité dans les 3 premiers mois des OVCR ischémiques.

Contrairement aux occlusions de branche veineuse, le **traitement en grille maculaire** n'est pas recommandé pour le traitement de l'œdème maculaire secondaire aux OVCR. Cependant une réponse différente a été observée chez les patients âgés et chez les jeunes, ce qui nécessiterait une étude complémentaire pour définir l'effet de ce type de traitement chez les patients de moins de 60 ans. En l'absence de tels résultats, l'indication du traitement en grille maculaire chez les patients jeunes pourrait être envisagée au cas par cas.

IV-3-3. TRAITEMENT DES COMPLICATIONS EXUDATIVES ASSOCIEES AUX DILATATIONS CAPILLAIRES MACROANÉVRYSMALES

Michel PAQUES

Certains cas d'œdème maculaire, sur OBV en particulier, nécessitent une approche particulière pour le traitement laser. Il existe en effet des œdèmes maculaires sur OBV anciennes qui présentent des exsudats lipidiques extensifs mais très peu d'hémorragies [26, 27]. Ces cas sont le plus souvent d'ancienneté supérieure à 1 an. L'examen du fond d'œil peut révéler des dilatations macroanévrismales, éventuellement confirmées par l'angiographie à la fluorescéine ou mieux au vert d'indocyanine (Fig. 11). La tomographie de cohérence optique est également utile à leur identification. Une nonperfusion associée est fréquente. Il peut même s'agir dans certains cas de l'extension à la macula d'un œdème ne touchant pas initialement la macula. Le traitement de ces cas relève habituellement de la photocoagulation.

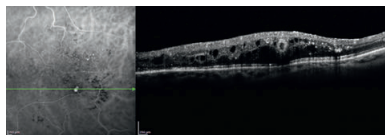


Figure 11 : Angiographie ICG et OCT à haute résolution d'un macroanévrisme après occlusion veineuse.

Modalités du traitement par photocoagulation Photocoagulation extensive

Dans le cas d'OBV extra-maculaire avec extension de l'œdème à la macula, une *photocoagulation extensive des zones non-perfusées* peut suffire à faire disparaître l'œdème maculaire associé. Le fait que la rétine soit le plus souvent non-perfusée fait, qu'il est possible de réaliser une photocoagulation extensive, à impacts jointifs.

Photocoagulation sélective du macroanévrisme

Dans les cas présentant des dilatations macroanévrismales, une photocoagulation sélective de ceux-ci peut être utile.

Les paramètres de cette photocoagulation sont : diamètre 50 microns, puissance 100 à 200 mW, durée 0.1 à 0.2s.

Le but de la photocoagulation est de parvenir à occlure le macroanévrisme (Fig. 12). Il faut donc

surveiller l'état du macroanévrisme, pendant et à l'issue du tir laser. En particulier, celui-ci doit avoir changé de coloration, passant du rouge au brun ou au noir. Ceci signe l'occlusion du macroanévrisme. Parfois un seul impact peut suffire à occlure le macroanévrisme. Dans certains cas, le macroanévrisme est situé à proximité immédiate du point de fixation, rendant la photocoagulation délicate.

Un *quinconce* peut être associé à la photocoagulation ciblée.

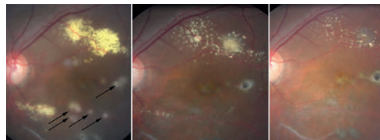


Figure 12 : Fond d'œil avant et après traitement d'un macroanévrisme. A droite, les flèches indiquent les impacts de laser immédiatement après le traitement. Noter la disparition progressive des exsudats sur une période de 18 mois.

Evolution post-laser

L'effet de la photocoagulation de ces macroanévrismes peut mettre plusieurs mois à se manifester, et un contrôle trois mois plus tard vérifiera la diminution de l'épaisseur maculaire et la disparition des exsudats.

Un contrôle un an plus tard vérifiera l'absence d'apparition d'autres macroanévrismes, circonstance qui est loin d'être rare.

RÉFÉRENCES

1. Argon laser scatter photocoagulation for prevention of neovascularization and vitreous hemorrhage in branch vein occlusion. A randomized clinical trial. Branch Vein Occlusion Study Group. *Arch Ophthalmol* 1986;104:34-41.
2. Argon scatter photocoagulation for macular edema in branch vein occlusion. *Am J Ophthalmol* 1984;98:271-82.
3. Finkelstein D. Argon laser photocoagulation for macular edema in branch vein occlusion. *Ophthalmology* 1986;93:975-7.
4. De Geronimo F, Glacet-Bernard A, Coscas G, Soubrane G. A quantitative in vivo study of retinal thickness before and after laser treatment for macular edema due to retinal vein occlusion. *Eur J Ophthalmol* 2001;11:145-9.
5. Arnarsson A, Stefansson E. Laser treatment and the mechanism of edema reduction in branch retinal vein occlusion. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000;41:877-9.

6. Pournaras CJ, Tzacopoulos M, Strommer K, Gilioti N, Leuenberger PM. Scatter photocoagulation restores tissue hypoxia in experimental vasoproliferative microangiopathy in miniature pigs. *Ophthalmology* 1990;97:1329-33.
7. Magargal LE, Brown GC, Augsburger JJ, Donoso LA. Efficacy of panretinal photocoagulation in preventing neovascular glaucoma following ischemic central retinal vein obstruction. *Ophthalmology* 1982;89:780-4.
8. Coscas G, Dhermy P. Occlusions veineuses rétinienne. *Rapport de la Société française d'ophtalmologie*, Masson éd, Paris 1978.
9. Coscas G, Gaudric A, Quentel J, Soubrane G. Occlusion de la veine centrale de la rétine et photocoagulation panrétinienne. *Bull Soc Ophthalmol Fr* 1978;78:621-4.
10. Laatikainen L. Photocoagulation in retinal venous occlusion. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1977;55:478-88.
11. Laatikainen L. A prospective follow-up study of panretinal photocoagulation in preventing neovascular glaucoma following ischaemic central retinal vein occlusion. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1983;220:236-9.
12. Hayreh SS, Klugman MR, Podhajsky P, Servais GE, Perkins ES. Argon laser panretinal photocoagulation in ischemic central retinal vein occlusion. A 10-year prospective study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1990;228:281-96.
13. A randomized clinical trial of early panretinal photocoagulation for ischemic central vein occlusion. The Central Vein Occlusion Study Group N report. *Ophthalmology* 1995;102:1434-44.
14. Natural history and clinical management of central retinal vein occlusion The Central Vein Occlusion Study Group. *Arch Ophthalmol* 1997;115:486-91.
15. Hayreh SS. The CVOS Group M and N reports. *Ophthalmology* 1996;103:350-2, author reply 53-4.
16. Wald KJ. The CVOS Group M and N reports. *Ophthalmology* 1996;103:352-4.
17. Khairallah M. The CVOS Group M and N reports. *Ophthalmology* 1996;103:352, author reply 53-4.
18. King CK. The CVOS Group M and N reports. *Ophthalmology* 1996;103:352, author reply 53-4.
19. Basefsky J, Pieramici D, Nasir M, Castellarin A, See R, Couvillion S et al. Panretinal Photocoagulation Adjunctive to Intravitreal Ranibizumab for Macular Edema Secondary to Central Retinal Vein Occlusion. *Invest Ophthalmol Vis Sci (ARVO)* 2010;poster #3562.
20. Favard C, Mauget-Fayssse M. Intérêt du laser PASCAL pour le traitement des pathologies de la périphérie rétinienne. *J Fr Ophthalmol* 2009;32 (supplément 1) 115è Congrès de la Société Fr d'Ophthalmologie:1556.
21. Muqit MM, Sanghvi C, McLaughlan R, Delgado C, Young LB, Charles SJ et al. Study of clinical applications and safety for Pascal(R) laser photocoagulation in retinal vascular disorders. *Acta Ophthalmol* 2011;(e-pub ahead of print).
22. Gaudric A, Giorgi F, Sterkers M, Chaine G, Coscas G. Photocoagulation au laser à argon dans l'œdème maculaire cystoïde des occlusions veineuses rétinienne. A propos de 68 cas. *J Fr Ophthalmol* 1988;11:319-26.
23. Klein ML, Finkelstein D. Macular grid photocoagulation for macular edema in central retinal vein occlusion. *Arch Ophthalmol* 1989;107:1297-302.
24. Glacet-Bernard A, Mahdavi KN, Coscas G, Zour-dani A, Fardeau C. Macular grid photocoagulation in persistent macular edema due to central retinal vein occlusion. *Eur J Ophthalmol* 1994;4:166-74.
25. Evaluation of grid pattern photocoagulation for macular edema in central vein occlusion. The Central Vein Occlusion Study Group M report. *Ophthalmology* 1995;102:1425-33.
26. Battaglia Parodi M, Bondel E, Ravalico G. Capillary macroaneurysms in central retinal vein occlusion. *Ophthalmologica* 1995;209:248-50.
27. Bourhis A, Girmens JF, Boni S, Pecha F, Favard C, Sahel JA et al. Imaging of macroaneurysms occurring during retinal vein occlusion and diabetic retinopathy by indocyanine green angiography and high resolution optical coherence tomography. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2010;248:161-6.

INJECTION INTRAVITREENNE DE TRIAMCINOLONE

Sophie AZRIA, Agnès GLACET-BERNARD

V-4-1. INJECTION INTRAVITREENNE DE STEROIDES

Dès le début des années 2000, l'administration par voie intravitréenne de corticoïdes à longue durée d'action, tels que l'acétonide de triamcinolone, a provoqué un grand enthousiasme parmi les ophtalmologistes pour le traitement de l'œdème maculaire secondaire aux occlusions veineuses, aux inflammations intraoculaires chroniques et au diabète. En effet, les corticoïdes ont un *effet anti-inflammatoire, anti-œdémateux et anti-angiogénique*, notamment par inhibition du Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) [1].

Les corticoïdes ont longtemps été prescrits *par voie orale ou intraveineuse* dans les occlusions de la veine centrale de la rétine (OVCRC). Ils se sont avérés efficaces surtout chez les patients jeunes sans pathologie cardio-vasculaire associée (forme parfois encore appelée papillo-phébite), et en particulier lorsqu'une composante inflammatoire était suspectée. Ce traitement avait apporté un bénéfice sur la réduction de l'œdème maculaire et de l'œdème papillaire, mais les effets en étaient transitoires avec réapparition de l'œdème lorsque la dose était diminuée ou le traitement stoppé. L'œdème récurrent était parfois plus important que l'œdème initial, par *effet rebond*.

Par ailleurs, des corticoïdes administrés par voie générale présentaient de nombreux *effets secondaires systémiques* à long terme, dont l'accélération des lésions d'artériosclérose. Ainsi, la corticothérapie par voie systémique n'était pas recommandée en traitement de routine ou prolongé dans les OVR [2].

L'utilisation de la **voie intravitréenne** pour l'administration des corticoïdes a donc été favorisée, puisqu'elle permet de plus grandes concentrations du produit actif dans l'œil sans les effets indésirables systémiques liés à l'administration par voie générale. Cependant, cette voie d'administration n'est pas dénuée de **risques** [3, 4]. Ceux-ci sont liés à la technique d'administration, tels l'endophtalmie et le décollement de rétine, ou à l'action sur le globe oculaire de la substance pharmacologique, comme l'élévation de la pression intraoculaire et la cataracte précoce pour l'injection intravitréenne de stéroïdes.

IV-4-1.1. IVT DE TRIAMCINOLONE

L'acétonide de triamcinolone est un sel de corticoïde peu soluble dans l'eau, qui, injecté sous forme de suspension, a une durée d'action prolongée. En effet, les études de Beer et coll. [5], et plus tard de Mason et coll. [6], retrouvent qu'après une unique injection intravitréenne de triamcinolone (IVTA) de 4mg, les concentrations intraoculaires mesurables d'acétonide de triamcinolone sont retrouvées jusqu'à environ 3 mois pour un œil non vitrectomisé. Beer et coll. ont montré que, pour un œil non vitrectomisé, la triamcinolone intravitréenne avait une demi-vie d'environ 19 jours.

La dose d'acétonide de triamcinolone la plus communément utilisée était alors de 4mg délivrée dans un volume de 0,1ml; cependant, ce dosage était davantage justifié par des raisons pratiques de faisabilité (en utilisant 0,1ml de la formulation de triamcinolone -Kenacort retard® 40mg/1ml- en suspension injectable disponible alors) que par des principes scientifiques.

Des réactions inflammatoires ou allergiques dont un tableau de pseudo-endophtalmie ont été observées chez certains patients après l'administration de ces produits non adaptés aux milieux oculaires. Pour éviter de telles complications, des protocoles de filtration du produit ont été proposés pour éliminer les composés toxiques ou allergisants, principalement l'alcool benzylique et la carboxyméthylcellulose [7]. Jonas a également mis au point un procédé de purification et de concentration de la triamcinolone, permettant une injection de 20 à 25mg [8].

Une **nouvelle formulation de la triamcinolone** est actuellement disponible dans certains pays. Cette triamcinolone sans conservateurs (*Trivaris®*, Allergan, Inc., Irvine, CA, USA), adaptée à l'injection intraoculaire, a été évaluée dans les OVCRC et les OBV dans l'**étude SCORE** (the Standard care versus Corticosteroid for REtinal vein occlusion study) [9, 10], et a récemment été approuvée par la FDA (Food and Drug Administration). Cette étude prospective, multicentrique, randomisée, étudiant l'efficacité et la tolérance des IVTA dans le traitement des œdèmes maculaires liés aux occlusions veineuses rétinienne avec un suivi de 3 ans, a apporté pour la première fois un grand changement dans la prise en charge des patients.

IV-4-1.1.1. IVTA DANS L'ŒDEME MACULAIRE DES OVCR

La CVOS (The Central Vein Occlusion Study) [11] avait démontré que la photocoagulation au laser n'était pas un traitement efficace pour lutter contre la baisse d'acuité visuelle due à l'œdème maculaire lié à une OVCR [11]. Depuis la publication de cette étude, la prise en charge habituelle de ces patients était la *simple observation*, en vue de détecter d'autres éventuelles complications.

Dès le début des années 2000 et grâce à leurs effets anti-inflammatoires, les IVTA ont été utilisées dans de nombreuses études sur les œdèmes maculaires des occlusions veineuses [12-14]. Certes, les premiers résultats suggéraient fortement un effet anti-œdémateux important résultant des IVTA, suivi d'une amélioration notable de la vision, mais ces données restaient limitées car il s'agissait d'études *non comparatives* analysant de petites séries de patients avec un suivi relativement court.

De plus, cette relation directe entre gain visuel et diminution de l'œdème maculaire n'existait pas toujours. La dichotomie entre les résultats anatomiques et fonctionnels était plus prononcée parmi les cas d'OVCR non perfusées, où les lésions ischémiques préexistantes limitaient les possibilités de récupération fonctionnelle. Ainsi, sur une série de 22 yeux, Ozdek retrouve une amélioration d'acuité visuelle d'au moins 3 lignes chez 82% des OVCR perfusées et chez 18% des OVCR ischémiques avec une diminution significative de l'épaisseur foveolaire centrale dans les deux groupes à 9 mois [15]. Les *effets secondaires* rapportés ont été la cataracte, l'hypertonie intra oculaire, (conduisant certains patients à un glaucome à angle ouvert chronique réfractaire secondaire) et l'endophtalmie post IVT stérile ou infectieuse [16-18].

METHODOLOGIE DE L'ETUDE SCORE-OVCR

L'étude SCORE-OVCR avait pour but de déterminer l'efficacité et la tolérance des IVTA aux doses de 1 et 4 mg comparées à l'observation de 271 yeux ayant un œdème maculaire associé à l'OVCR, et avec un suivi de 3 ans.

L'*objectif principal* de cette étude était la proportion de participants ayant un gain d'acuité visuelle (AV) de 15 lettres ou plus à 12 mois [9]. Les principaux critères d'inclusion sont exposés dans le **Tableau 1**. Les patients ayant ces critères ont été randomisés dans l'un des trois groupes : groupe d'observation, groupe d'IVTA dosée à 1 mg et groupe d'IVTA dosée à 4 mg.

Les participants des groupes IVTA 1mg et 4mg ont été retraités à 4 mois, sauf si au moins un des 3 *critères d'arrêt* d'injection suivants était présent :

1. succès du traitement initial (épaisseur maculaire centrale mesurée par OCT $\leq 225\mu\text{m}$, acuité visuelle $\geq 20/25$ ou plus, ou amélioration considérable de l'œdème maculaire par rapport à l'état antérieur au traitement)
2. apparition d'effets secondaires sévères contre-indiquant une nouvelle injection
3. inefficacité apparente du traitement, c'est à dire, pas d'amélioration minimum observée après deux injections à quatre mois d'intervalle par rapport à l'état à l'inclusion (amélioration minimum « borderline ») : augmentation visuelle d'au moins une ligne ou diminution d'épaisseur rétinienne centrale d'au moins $50\mu\text{m}$).

Les patients ont été suivis tous les 4 mois avec mesure d'AV, d'épaisseur rétinienne centrale par OCT, de la PIO, et examen du fond d'œil après dilatation. L'évaluation finale était donc réalisée 4 mois après la 2^{ème} injection.

RESULTATS DE L'ETUDE SCORE-OVCR

Dans la première publication à un an de suivi, la proportion de patients ayant atteint l'objectif principal de gain d'AV de plus de 15 lettres par rapport à l'inclusion était de 6,8% dans le groupe d'observation, 26,5% dans le groupe d'IVTA à 1mg et de 25,6% dans le groupe d'IVTA à 4mg. La différence était statistiquement significative en comparant chaque groupe d'IVTA avec le groupe observation, mais pas entre les deux groupes d'IVTA. Pendant l'année de suivi, il y avait une perte moyenne d'approximativement une à deux lettres dans les groupes IVTA et de 12 lettres dans le groupe observation.

Il y avait une diminution moyenne de l'épaisseur centrale de la rétine mesurée par OCT dans les trois groupes, sans différence significative à un an.

EFFETS SECONDAIRES DANS L'ETUDE SCORE-OVCR

Un *traitement médical hypotonisant* a été initié chez 35% des participants du groupe d'IVTA à 4mg, chez 20% dans le groupe d'IVTA à 1mg, et 8% dans le groupe d'observation. La différence était statistiquement significative entre chacun des trois groupes. Au cours des 24 mois de suivi, 2 patients du groupe d'IVTA-1mg et 2 patients du groupe d'IVTA-4mg ont subi une chirurgie de glaucome.

Pour la *cataracte*, 4 yeux du groupe d'IVTA-4mg

ont subi une chirurgie de la cataracte en comparaison à aucun patient du groupe d'IVTA-1mg ou du groupe d'observation. Aucun cas d'endophtalmie (infectieuse ou stérile) n'a été relevé au cours des 12 mois de suivi dans aucun des 3 groupes.

En conclusion, l'étude SCORE-OVCR a été la première à prouver l'efficacité d'un traitement pour l'œdème maculaire lié aux OVCR. En 12 mois de suivi, la probabilité de gain d'AV supérieur à 15 lettres était *5 fois supérieure* pour les yeux traités par rapport aux yeux non traités.

L'étude SCORE-OVCR a aussi prouvé la *sécurité relative des IVTA* puisque les cas d'élévation de la PIO liées aux corticoïdes étaient le plus souvent bien gérés par un traitement médical topique. Par ailleurs, aucune différence du taux de chirurgie de la cataracte n'a été observée en comparant le groupe d'IVTA-1mg avec le groupe d'observation.

L'étude SCORE-OVCR a conclu que *l'IVTA-1mg pourrait être envisagée pour la 1ère et possiblement la 2ème année* dans le traitement de l'œdème maculaire lié aux OVCR ayant des caractéristiques similaires à celles de l'étude et avec les critères de retraitements cités plus haut [21].

IV-4-1.1.2. IVTA DANS L'ŒDEME MACULAIRE DES OBV

Contrairement aux OVCR, les OBV ont un pronostic visuel souvent favorable en l'absence de traitement [19]. La BVOS (The Branch Vein Occlusion Study) avait démontré l'efficacité de la photocoagulation laser en grille dans le traitement des œdèmes maculaires liés aux OBV [20]. Après la publication de cette étude, le laser « en grille » est devenu le *traitement de référence* de l'œdème maculaire compliquant les OBV (voir **Chapitre IV-3-1.**).

Depuis le milieu des années 2000, portées par l'enthousiasme des premiers résultats, de nombreuses études ont tenté d'évaluer les effets de l'IVTA dans les OBV. Jonas et coll., dans une étude prospective comparative non randomisée, menée sur 28 patients atteints d'OBV, avaient trouvé un gain visuel significatif dans le groupe traité par 20-25 mg, *surtout le premier et le deuxième mois post-injection* [21]. Ozkiris et coll. ont montré que l'IVTA pouvait être aussi bénéfique sur l'œdème maculaire chronique dans les cas d'OBV n'ayant pas répondu à un traitement par photocoagulation laser [22]. Par ailleurs, la régression rapide de l'œdème suite à l'IVTA facilitait l'application d'impacts supplémentaires de photocoagulation dans la zone périfovéale. Toutes ces études non randomisées et ayant une

durée de suivi assez courte apportaient néanmoins des arguments en faveur de l'efficacité des IVTA dans le traitement de l'œdème maculaire lié aux OBV avec une amélioration de la vision (même transitoire).

METHODOLOGIE DE L'ETUDE SCORE-OBV

Pour les OBV, comme pour les OVCR, l'étude SCORE-OBV [10] cherchait à déterminer l'efficacité et la tolérance des IVTA aux doses de 1 et 4 mg, comparées à la photocoagulation en grille considérée comme le traitement de référence, chez 411 yeux de 411 patients ayant une perte d'AV secondaire à l'œdème maculaire associé à l'OBV. *L'objectif principal* de cette étude était la proportion de participants ayant un gain visuel de 15 lettres ou plus à un an ; les patients étaient suivis pendant 3 ans. Les principaux critères d'inclusion sont exposés dans le **Tableau 1**. Les patients inclus ont été randomisés et répartis dans l'un des trois groupes : groupe laser, groupe IVTA-1 mg, et groupe d'IVTA-4 mg. Pour les participants du groupe laser, un protocole standard de photocoagulation en grille similaire à celui de la BVOS [20] a été employé. Pour les yeux ayant des hémorragies maculaires nombreuses ou étendues masquant le site de traitement potentiel, la photocoagulation laser en grille a été différée jusqu'à la résorption des hémorragies.

Comme dans l'étude SCORE-OVCR, les patients des groupes traités ont reçu une IVTA (Trivaris™ ; Allergan, Inc., Irvine, CA, USA) et ont été retraités à 4 mois d'intervalle selon les critères de retraitement. Les patients ont été suivis tous les 4 mois pendant 3 ans avec le même protocole d'examen que pour les OVCR.

RESULTATS DE L'ETUDE SCORE-OBV

Après un an de suivi, la proportion de patients ayant atteint l'objectif principal était de 28,9% dans le groupe laser, 25,6% dans le groupe d'IVTA-1mg et de 27,2% dans le groupe d'IVTA-4mg. Les différences entre les trois groupes *n'étaient pas statistiquement significatives*. Le gain moyen était de 4 à 6 lettres ETDRS pour les 3 groupes entre l'inclusion et la visite finale.

Pendant la 2ème et la 3ème année, le gain moyen d'AV était meilleur dans le groupe laser que dans les groupes IVTA-1 et 4 mg (à 36 mois, gain de 12,9 lettres, 4,4 et 8 lettres respectivement) avec une différence significative en faveur du groupe laser.

En ce qui concernait l'œdème maculaire, les trois groupes ont montré une diminution d'épaisseur rétinienne centrale à un an par rapport aux données de l'inclusion.

EFFETS SECONDAIRES DANS L'ETUDE SCORE-OBV

Un *traitement médical hypotonisant* a été initié chez 41% des participants du groupe d'IVTA-4mg, chez 7% du groupe d'IVTA-1mg, et chez 2% du groupe laser. La différence était statistiquement significative entre chacun des trois groupes. Une chirurgie du glaucome n'a été effectuée chez aucun patient durant la 1^{ère} année de suivi, mais chez deux patients du groupe IVTA-4mg pendant la 2^{ème} année de suivi.

Une *chirurgie de la cataracte* a été réalisée chez plus d'yeux au cours des 24 mois de suivi dans le groupe IVTA-4mg (35 yeux) par rapport aux groupes IVTA-1mg (8 yeux) et laser. Il n'y avait pas de différence significative dans le taux de chirurgie de la cataracte entre les patients du groupe d'IVTA-1mg et ceux du groupe laser au cours des 12 premiers mois de suivi. Un patient de l'étude appartenant au groupe IVTA-4mg a développé une endophtalmie infectieuse.

En conclusion, l'étude SCORE-OBV a été la première étude randomisée et contrôlée comparant l'efficacité et la sûreté de l'IVTA par rapport à la photocoagulation laser en grille pour le traitement de l'œdème maculaire lié à l'OBV. Durant les 12 premiers mois de suivi, l'évolution de l'AV et de l'épaisseur maculaire étaient similaires dans les 3 groupes de traitement. Pendant la 2^{ème} et la 3^{ème} année, *le gain visuel était significativement supérieur dans le groupe laser que dans les 2 groupes traités par IVTA*.

Il y avait par ailleurs plus d'élévation de la pression intraoculaire dans les deux groupes traités par IVTA. Compte tenu de la similitude des résultats visuels pour les trois groupes étudiés (la première année) et de l'augmentation de la fréquence des effets indésirables dans les groupes traités par IVTA, les rapporteurs de l'étude SCORE-OBV ont suggéré que *la photocoagulation laser en grille resterait le traitement de référence* contre lequel les autres traitements devraient être comparés dans les études cliniques sur l'œdème maculaire des OBV [23].

IV-4.1.1.3. LIMITES DE L'ETUDE SCORE

Si l'étude SCORE apporte des renseignements précieux sur l'évolution pendant 36 mois de la vision et de l'œdème maculaire après IVTA dans la prise en charge de l'œdème maculaire des OVR, il faut garder à l'esprit les limites de cette étude.

Le rythme de suivi, tous les 4 mois, ne permet pas de préciser la durée d'action précise de l'IVTA, avec le temps de son action maximale et le temps du début de récurrence de l'œdème. L'évaluation à 12 mois, soit 4 mois après la 2^{ème} IVTA, ne rend pas compte de la meilleure acuité visuelle après traitement, ni de la réduction maximale de l'œdème, ce qui rendra difficile la comparaison avec d'autres études où les évaluations ont été plus fréquentes.

Le recrutement ayant été difficile, il y a eu une réduction des cohortes dans chaque bras (un effectif de 1200 patients avait été prévu initialement). Le suivi initial de 36 mois n'a pu être obtenu pour tous les patients, et l'évaluation a été faite à 12 mois. La réduction de la taille des bras et de la durée du suivi a pu affecter la puissance de l'étude.

Par ailleurs, les OVR associées à une non-perfusion rétinienne significative, ont été exclues des deux études. Ainsi, *les conclusions de SCORE ne peuvent pas être extrapolées aux OVR ischémiques*.

Enfin, un recul de 12 mois est très court pour évaluer les effets des corticoïdes sur l'hypertonie oculaire et surtout sur la survenue d'une cataracte iatrogène. En effet, les études sur l'œdème maculaire diabétique ont montré que le taux de ces effets secondaires continue à augmenter au cours de la deuxième et troisième année de traitement [24, 25].

En conclusion, par son effet prolongé anti-inflammatoire, anti-œdémateux, et anti-angiogénique, et en évitant les effets secondaires systémiques, l'IVT de triamcinolone s'est avérée très intéressante dans le traitement de l'œdème maculaire liés aux OVR. L'étude SCORE a été la première étude multicentrique, randomisée et contrôlée comparant l'efficacité et la tolérance des IVTA (à différents dosages) au traitement standard des œdèmes maculaires des OVR (OVCR et OBV étudiées séparément) à 12 mois.

L'étude SCORE-OVCR a démontré l'efficacité et la tolérance relative des IVTA à 1mg dans l'œdème maculaire des OVCR par rapport au traitement standard (observation simple). En effet, la probabilité de gain supérieur ou égal à 15 lettres était 5 fois supérieure dans les yeux traités que dans le groupe observation, avec une meilleure tolérance pour le

Critères d'inclusion de SCORE - OVCR et OBV	Principaux Critères d'exclusion
<ul style="list-style-type: none"> ✓ Édème maculaire secondaire à une OVR (OVCR ou OBV) encore présente ✓ AV entre 20/40 et 20/400 (inclus) ✓ Épaisseur maculaire > 250µ 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Glaucome, PIO ≥ 25mmHg, pseudo exfoliation ✓ Hypertonie induite par les stéroïdes ✓ Vitrectomie préalable ✓ Traitement au laser dans les 4 mois précédants l'inclusion ou nécessité possible d'avoir à faire une PPR dans les 4 mois
Critères de réinjection	Critères d'arrêt de traitement
<ul style="list-style-type: none"> ✓ Après 4 mois (minimum 105 jours) ✓ AV entre 20/40 et 20/400 (inclus) ✓ Épaisseur maculaire > 250µ 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Succès thérapeutique (AV ≥ 20/25, Épaisseur maculaire ≤ 225µ) ✓ Effet secondaire sérieux ✓ Traitement « futile » : récupération absente ou « borderline » après 2 IVTA

AV : acuité visuelle, « borderline » : gain d'AV < 5 lettres par rapport à la visite initiale ou diminution d'épaisseur maculaire 50µ représentant au moins 20% de réduction par rapport à la visite initiale

Tableau 1 : Critères de traitement et de re-traitement de l'étude SCORE OVCR et OBV

dosage à 1mg. Les rapporteurs concluent que *les IVTA à 1 mg devraient être envisagées tous les 4 mois pendant 1 an voire 2 ans pour le traitement de l'œdème maculaire des OVCR*, avec les critères d'inclusion et de retraitement de l'étude (voir Tableau 1), tout en tenant compte d'effets secondaires non négligeables et d'élévation de la pression oculaire nécessitant souvent un traitement.

L'étude SCORE-OBV n'a pas retrouvé de différence à un an entre les groupes traités par IVTA et le groupe traité par photocoagulation au laser en grille, avec une augmentation des effets indésirables pour les IVTA. A 2 et 3 ans, l'acuité visuelle était supérieure dans le groupe laser que dans les groupes traités par IVTA. **Le traitement par photocoagulation laser en grille restait donc à ce stade le traitement de référence** contre lequel les nouvelles thérapeutiques devaient être testées.

REFERENCES

1. Edelman JL, Lutz D, Castro MR. Corticosteroids inhibit VEGF-induced vascular leakage in a rabbit model of blood-retinal and blood-aqueous barrier breakdown. *Exp Eye Res* 2005;80:249-58.
2. Kohner EM, Laatikainen L, Oughton J. The management of central retinal vein occlusion. *Ophthalmology* 1983;90:484-7.
3. Sampat KM, Garg SJ. Complications of intravitreal injections. *Curr Opin Ophthalmol* 2010;21:178-83.
4. Glacet-Bernard A, Coscas G, Zourdani A, Soubrahe G, Souied EH. Steroids and macular edema from retinal vein occlusion. *Eur J Ophthalmol* 2010;21:37-44.
5. Beer PM, Bakri SJ, Singh RJ, Liu W, Peters GB, 3rd, Miller M. Intraocular concentration and pharmacokinetics of triamcinolone acetonide after a single intravitreal injection. *Ophthalmology* 2003;110:681-6.
6. Mason JO, 3rd, Somaiya MD, Singh RJ. Intravitreal concentration and clearance of triamcinolone acetonide in nonvitrectomized human eyes. *Retina* 2004;24:900-4.

7. Nishimura A, Kobayashi A, Segawa Y, Sakurai M, Shirao E, Shirao Y et al. Isolating triamcinolone acetate particles for intravitreal use with a porous membrane filter. *Retina* 2003;23:777-9.
8. Jonas JB, Hayler JK, Sofker A, Panda-Jonas S. Regression of neovascular iris vessels by intravitreal injection of crystalline cortisone. *J Glaucoma* 2001;10:284-7.
9. Ip MS, Scott IU, VanVeldhuisen PC, Oden NL, Blodi BA, Fisher M et al. A randomized trial comparing the efficacy and safety of intravitreal triamcinolone with observation to treat vision loss associated with macular edema secondary to central retinal vein occlusion: the Standard Care vs Corticosteroid for Retinal Vein Occlusion (SCORE) study report 5. *Arch Ophthalmol* 2009;127:1101-14.
10. Scott IU, Ip MS, VanVeldhuisen PC, Oden NL, Blodi BA, Fisher M et al. A randomized trial comparing the efficacy and safety of intravitreal triamcinolone with standard care to treat vision loss associated with macular edema secondary to branch retinal vein occlusion: the Standard Care vs Corticosteroid for Retinal Vein Occlusion (SCORE) study report 6. *Arch Ophthalmol* 2009;127:1115-28.
11. Evaluation of grid pattern photocoagulation for macular edema in central vein occlusion. The Central Vein Occlusion Study Group M report. *Ophthalmology* 1995;102:1425-33.
12. Jonas JB, Kreissig I, Degenring RF. Intravitreal triamcinolone acetate as treatment of macular edema in central retinal vein occlusion. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2002;240:782-3.
13. Ip MS, Kumar KS. Intravitreal triamcinolone acetate as treatment for macular edema from central retinal vein occlusion. *Arch Ophthalmol* 2002;120:1217-9.
14. Park CH, Jaffe GJ, Fekrat S. Intravitreal triamcinolone acetate in eyes with cystoid macular edema associated with central retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol* 2003;136:419-25.
15. Ozdek SC, Aydin B, Gurelik G, Bahceci U, Hasanreisoglu B. Effects of intravitreal triamcinolone injection on macular edema and visual prognosis in central retinal vein occlusion. *Int Ophthalmol* 2005;26:27-34.
16. Roth DB, Chieh J, Spirn MJ, Green SN, Yarian DL, Chaudhry NA. Noninfectious endophthalmitis associated with intravitreal triamcinolone injection. *Arch Ophthalmol* 2003;121:1279-82.
17. Angulo Bocco MC, Glacet-Bernard A, Zourdani A, Coscas G, Soubrane G. Injection intra-vitréenne : évaluation rétrospective de la technique et des complications d'une série de 2028 injections. *J Fr Ophthalmol* 2008;31:693-8.
18. Jonas JB, Akkoyun I, Kamppper B, Kreissig I, Degenring RF. Intravitreal triamcinolone acetate for treatment of central retinal vein occlusion. *Eur J Ophthalmol* 2005;15:751-8.
19. Glacet-Bernard A, Coscas G, Chabanel A, Zourdani A, Lelong F, Samama MM. Prognostic factors for retinal vein occlusion: prospective study of 175 cases. *Ophthalmology* 1996;103:551-60.
20. Argon scatter photocoagulation for macular edema in branch vein occlusion. *Am J Ophthalmol* 1984;98:271-82.
21. Jonas JB, Akkoyun I, Kamppper B, Kreissig I, Degenring RF. Branch retinal vein occlusion treated by intravitreal triamcinolone acetate. *Eye (Lond)* 2005;19:65-71.
22. Ozkiris A, Evereklioglu C, Erkilic K, Dogan H. Intravitreal triamcinolone acetate for treatment of persistent macular oedema in branch retinal vein occlusion. *Eye (Lond)* 2006;20:13-7.
23. Aref AA, Scott IU. Management of macular edema secondary to branch retinal vein occlusion: an evidence-based update. *Adv Ther*;28:28-39.
24. Beck RW, Edwards AR, Aiello LP, Bressler NM, Ferris F, Glassman AR et al. Three-year follow-up of a randomized trial comparing focal/grid photocoagulation and intravitreal triamcinolone for diabetic macular edema. *Arch Ophthalmol* 2009;127:245-51.
25. A randomized trial comparing intravitreal triamcinolone acetate and focal/grid photocoagulation for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2008;115:1447-9, 49 e1-10.

IMPLANT INTRA-OCULAIRE BIODEGRADABLE LIBERATION PROLONGEE (OZURDEX®)

Alain ZOURDANI, Gabriel COSCAS, Agnès GLACET-BERNARD

IV-4-1.2. IMPLANT INTRA-OCULAIRE BIODEGRADABLE A LIBERATION PROLONGEE (OZURDEX®)

L'effet bénéfique de l'administration de corticostéroïdes dans les occlusions veineuses rétinienne est connu de longue date mais ce traitement était limité par les nombreux effets secondaires d'une administration prolongée par voie systémique [1, 2]. Des travaux de recherche ont démontré les *mécanismes de l'action anti-inflammatoire des corticostéroïdes*, incluant une réduction de la perméabilité vasculaire, l'inhibition des mouvements des leucocytes et de la migration des cellules inflammatoires, la réduction des dépôts de fibrine, la stabilisation des jonctions des cellules endothéliales et l'inhibition de la synthèse du VEGF, des prostaglandines et autres cytokines [3].

Plusieurs publications ont souligné l'efficacité des injections intravitréennes de corticostéroïdes, principalement la triamcinolone, chez les patients porteurs d'occlusion veineuse, mais avec des effets secondaires importants comme l'hypertonie oculaire et la cataracte [4-6]. Un dispositif intraoculaire contenant de la *dexaméthasone à libération prolongée* (Ozurdex®, Fig.1), a été développé par les laboratoires Allergan ; ceci permet d'une part une action régulière et plus longue dans le temps du principe actif, et d'autre part d'éviter certains effets secondaires possiblement liés à la quantité importante de produit brutalement disponible, comme les poussées sévères d'hypertonie [7].



Figure 1 : Photographie de l'applicateur (en haut) et de l'implant de dexaméthasone à libération prolongée (en bas)

CARACTERISTIQUES DE L'IMPLANT DE DEXAMETHASONE

La *dexaméthasone* est un glucocorticoïde hydrosoluble, 5 fois plus puissant que la triamcinolone à des concentrations identiques. A des concentrations cli-

niquement pertinentes, la dexaméthasone inhibe l'expression de nombreux médiateurs pro-inflammatoires et du VEGF (Fig. 2).

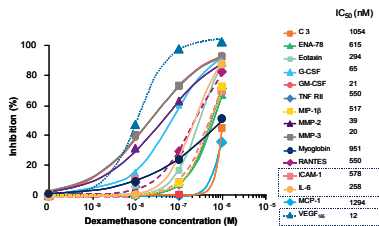


Figure 2 : La dexaméthasone inhibe l'expression de nombreux médiateurs pro-inflammatoires et du VEGF à des concentrations cliniquement faibles.

La dexaméthasone peut être introduite dans le vitré sous forme d'un implant intravitréen dosé à 700µg, contenu dans un dispositif biodégradable (Ozurdex®). Une fois dans la cavité vitréenne, l'implant libère progressivement la molécule active pendant une durée d'environ 6 mois. Contrairement à la demi-vie très courte de la dexaméthasone dans le vitré, l'implant permet de maintenir des concentrations importantes de cette molécule pendant plusieurs mois (Fig.3). De même, la cinétique de l'implant est la même dans les yeux vitrectomisés qu'en présence du vitré, ce qui le distingue des injections intravitréennes classiques [8].

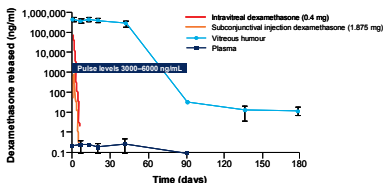


Figure 3 : L'implant permet une libération prolongée de dexaméthasone dans la cavité vitréenne jusqu'à 6 mois (en bleu) avec très peu de passage systémique (en bleu foncé). L'injection intravitréenne (en rouge) ou sous-conjonctivale de dexaméthasone (en orange) seule ne permet pas cet effet prolongé.

Ce dispositif est un copolymère contenant de l'acide lactique et de l'acide glycolique qui se transforme progressivement en eau et gaz carbonique, assurant une *biodégradabilité parfaite*. Les mensurations de cet insert de dexaméthasone sont 6,0 mm de longueur et 0,46 mm de diamètre avec un poids de 0,7 mg. Il est introduit dans l'œil lors d'une injection intravitréenne. L'implant est pré-chargé dans un applicateur à l'intérieur de l'aiguille 22 gauges (système Novadur™). Ce dispositif ne nécessite aucune préparation préalable, il se conserve à température ambiante et est à usage unique. Aucune chirurgie n'est nécessaire, l'implant se dégrade progressivement dans la cavité vitréenne et n'a pas besoin d'être ni fixé, ni enlevé.

MODALITES D'INJECTION

Les modalités d'injection de ce dispositif sont les mêmes que celles d'une injection intravitréenne standard, dans une salle dédiée ou dans un bloc opératoire. Une anesthésie sous-conjonctivale préalable avec de la xylocaïne est suggérée avant l'injection, directement au point d'injection du dispositif. Une anesthésie topique peut également suffire.

L'injection de ce dispositif se fait à 4 mm du limbe si possible dans les secteurs latéraux, en sclère non amincie. Après avoir enlevé la sécurité empêchant l'expulsion du dispositif, la conjonctive peut être déplacée à l'aide d'une pince chirurgicale pour que la conjonctive revienne à sa place et recouvre à la fin l'orifice d'entrée dans la sclère, dans le but d'éviter au mieux l'infection post-opératoire. La pointe de l'aiguille est ensuite introduite *parallèlement au limbe* dans la partie superficielle de la sclère de manière tangentielle, avec le biseau vers le haut visible par l'opérateur ; une fois que le biseau est introduit dans la sclère sur environ 1 à 2 mm, un mouvement de 90 degrés est effectué de manière à orienter l'aiguille perpendiculairement à la sclère. L'aiguille est alors introduite jusqu'à la garde avec une pression ferme. Le produit est automatiquement injecté dans la cavité vitréenne en appuyant sur le bouton-poussoir. Le dispositif est ensuite retiré de l'œil en empruntant le chemin inverse à l'introduction. La conjonctive est repositionnée à l'aide d'un tampon de coton en massant légèrement l'orifice. Un lavage de la Bétadine® oculaire, au sérum, sera réalisé ensuite pour empêcher toute irritation cornéenne ainsi qu'une instillation d'une goutte d'antibiotique.

Une surveillance simple sera programmée dans les jours qui suivent l'injection pour vérifier l'absence d'inflammation ou d'infection et contrôler la pres-

sion oculaire. L'implant est généralement retenu dans la base du vitré et n'est visible ni par le patient, ni par le médecin ; parfois, l'implant est mobile dans la cavité vitréenne, et ceci sans conséquence et sans gêne pour le patient (Fig. 4).

ETUDE GENEVA - RESULTATS CLINIQUES

Cette étude randomisée, en double insu, pour juger de l'efficacité et la tolérance de ce nouveau dispo-

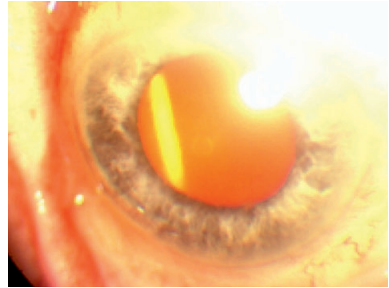


Figure 4 : Visibilité inhabituelle de l'implant Ozurdex® dans le vitré antérieur.

sitif, a été réalisée avec le concours de 1267 patients au total, ayant un œdème maculaire secondaire à une occlusion veineuse (35% d'OVCR et 65% d'OBV).

Le **Tableau 1** résume les principaux *critères d'inclusion et d'exclusion* de l'étude. La durée d'évolution de l'œdème au moment de l'injection était relativement longue, entre 3 et 6 mois pour 51,3% des patients et de 6 mois ou plus pour 32,3% d'entre eux [9]. Les patients ont reçu une injection intravitréenne d'un implant de 350µg ou de 700µg, ou une injection simulée pour le groupe témoin. Pour des raisons de simplicité, les résultats détaillés ci-dessous sont ceux du groupe 700µg qui a obtenu l'autorisation de mise sur le marché en Europe en juillet 2010.

Après 1 injection d'Ozurdex®, le taux cumulé de réponse des patients atteignant une amélioration de plus de 15 lettres (soit 3 lignes ETDRS, *critère principal de l'étude*) était significativement ($P < 0,001$) en faveur du groupe traité par Ozurdex® avec, au 6^{ème} mois 41% de patients atteignant cette amélioration versus 23% dans le groupe témoin. L'analyse des résultats a montré une amélioration de l'acuité visuelle de plus de 15 lettres dans les deux groupes traités comparativement aux témoins ($P < 0,001$) au premier et au troisième mois.

Au 6^{ème} mois, l'effet de la médication n'était plus

Critères d'inclusion	Principaux Critères d'exclusion
<ul style="list-style-type: none"> ✓ Baisse d'acuité visuelle en rapport avec un œdème maculaire secondaire à une OVCR ou une OBV ✓ Durée d'évolution de l'œdème maculaire entre 6 semaines et 9 mois (OVCR) et entre 6 semaines et 12 mois (OBV) ✓ AV entre 20/50 et 20/200 (inclus) ✓ Épaisseur maculaire $\geq 300\mu$ <p>Critères de ré-injection :</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ 6 mois après la 1^{ère} injection ✓ AV <20/20 ou OCT > 300μ 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Glaucome ou hypertonie oculaire nécessitant plus d'un médicament hypotonisant pour l'équilibre tensionnel ✓ Hypertonie induite par les stéroïdes ✓ Membrane épi-rétinienne ✓ Néovascularisation active du segment antérieur ou postérieur ✓ Infection en cours de l'œil et ses annexes ✓ Antécédent d'Herpès oculaire ✓ Ectasie sclérale étendue

Tableau 1 : Critères d'inclusion et d'exclusion de l'étude GENEVA

perceptible et cette différence n'était plus statistiquement significative. Toutefois, en retenant les patients examinés entre 4,5 mois et six mois précisément et en excluant les patients examinés au-delà du 6^{ème} mois d'évolution, l'efficacité de ce traitement était significative ($p=0,017$). A l'inverse de même, le pourcentage des patients ayant subi une perte de 15 lettres ou plus était significativement plus faible dans les groupes traités.

Dans le groupe traité, l'acuité visuelle moyenne s'est améliorée très rapidement (environ une ligne d'amélioration une semaine après l'injection) et pendant toute la durée de suivi, jusqu'à 6 mois ($p=0,006$, Fig. 5 et 6). L'amélioration de l'acuité visuelle s'est accompagnée d'une diminution importante de l'épaisseur rétinienne centrale dans le groupe traité, également dès les premiers jours suivant l'injection.

Après les 6 premiers mois de suivis, les patients ont été re-traités avec une dose de 700 μ g (y compris les témoins) sauf si l'acuité visuelle était de 20/20 ou si l'épaisseur maculaire en OCT était de moins de 300 μ m (Fig. 7). Cette nouvelle injection entraînait une amélioration significative de la vision identique à celle de la première injection. L'efficacité de la 2^{ème} injection était cependant moins marquée chez les patients qui n'avaient pas été traités initialement, ce qui est en faveur d'un traitement précoce. Une sous-analyse de l'étude GENEVA présentée lors du congrès de l'American Academy of Ophthalmology en 2010 [10] a démontré le bénéfice

d'un traitement précoce en comparant le groupe traité dès le départ au groupe traité de manière retardée (groupe témoin traité à 6 mois). La probabilité de récupérer au moins 15 lettres était presque 3,5 fois plus importante dans le groupe traité précocement que dans le groupe traité tardivement.

De plus, la même analyse a étudié l'effet d'un, de 3 ou de 6 mois supplémentaire de persistance de l'œdème maculaire sur la récupération de l'acuité visuelle (≥ 15 lettres), montrant une perte de chance de 12%, 32% et 54% respectivement. Cette perte de chance était maintenue 12 mois après le traitement. Une autre sous-analyse de l'étude GENEVA a mis en évidence des facteurs prédictifs d'une meilleure réponse après injection d'Ozurdex® dans les OBV : patients présentant une occlusion de moins de 90 jours, acuité visuelle basse (<55 lettres, soit 20/80 ou 2,5/10), et/ou épaisseur maculaire centrale importante (Fig. 8). Six mois après l'injection, un gain d'environ 16 lettres était observé chez ces patients. Ces résultats sont à l'origine de la mise en place par le laboratoire Allergan de l'étude COMO qui compare Ozurdex® et Lucentis® dans les OBV récentes [11].

EFFETS INDESIRABLES

Il n'a pas été constaté d'effets secondaires sévères. Le pourcentage de patients présentant une hypertonie oculaire de 35 mm Hg a été plus élevé dans le groupe traité mais restait faible, environ 3% de patients au 2^{ème} mois (pic d'efficacité) et 0,2% au 6^{ème} mois. Le pourcentage d'hypertonies oculaires

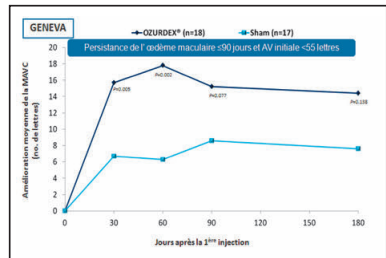
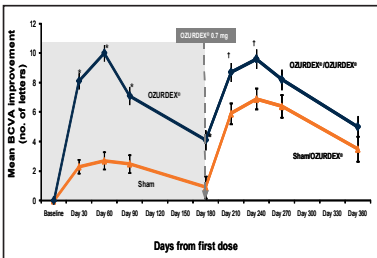
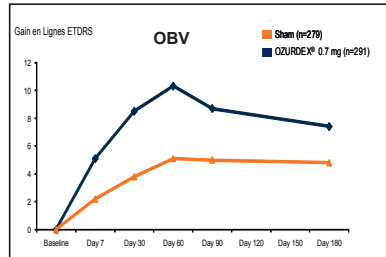
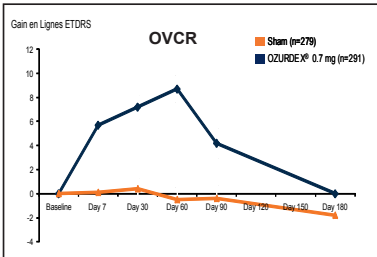


Figure 5 : Evolution de l'acuité visuelle moyenne après injection d'Ozurdex dans les OVCR

Figure 6 : Evolution de l'acuité visuelle moyenne après injection d'Ozurdex dans les OBV

Figure 7 : Evolution de l'acuité visuelle moyenne sur un an dans le groupe complet (OVCR et OBV), après injection d'Ozurdex à 0 et 6 mois (le groupe contrôle en orange a eu une injection simulée initialement puis à 6 mois une injection de 700µ si nécessaire)

Figure 8 : Sous-analyse de l'étude GENEVA. Les patients présentant un œdème maculaire de moins de 20/80 (55 lettres) répondent de manière plus importante au traitement par Ozurdex.

5	6
7	8

de 25 mm Hg ou plus, a été significativement plus élevé dans le groupe traité et évalué à 16% des patients au 2^{ème} mois et à peine à 1,2% des patients à 6 mois.

Après la 2^{ème} injection, la même proportion de patients présentait une augmentation de PIO au 2^{ème} mois. Ces cas d'hypertonie étaient donc prédictibles, transitoires et gérables par des hypotonisants oculaires, majoritairement en monothérapie. L'incidence de la néovascularisation rétinienne a été significativement plus faible dans le groupe de traitement par dexaméthasone comparé au groupe non traité (P=0,032).

Il n'y avait pas de différence significative entre les groupes traité et non traité dans l'apparition d'une cataracte : 3 patients sur 341 (0,9%) ont été opérés de la cataracte au 12^{ème} mois après 2 injections

d'Ozurdex®.

Aucun cas d'endophtalmie, de pseudo-endophtalmie ni de dommage du cristallin n'a été rapporté. Il n'y avait pas de différence entre l'injection simulée et l'injection d'Ozurdex pour l'incidence du décollement de rétine et des douleurs oculaires.

ETUDES CLINIQUES ET RESULTATS

Une étude récente a analysé les effets de l'implant intravitréen Ozurdex® sur une série de 9 patients (4 OVCR et 5 OBVR) en analysant l'évolution des signes en SD-OCT dès les premiers jours et pendant une surveillance de 4 mois [12].

Tous les patients ont bénéficié d'une amélioration immédiate des symptômes fonctionnels avec une acuité visuelle initiale allant de 20/32 à 20/50 et une acuité finale de 20/32 à 20/60. L'épaisseur centrale

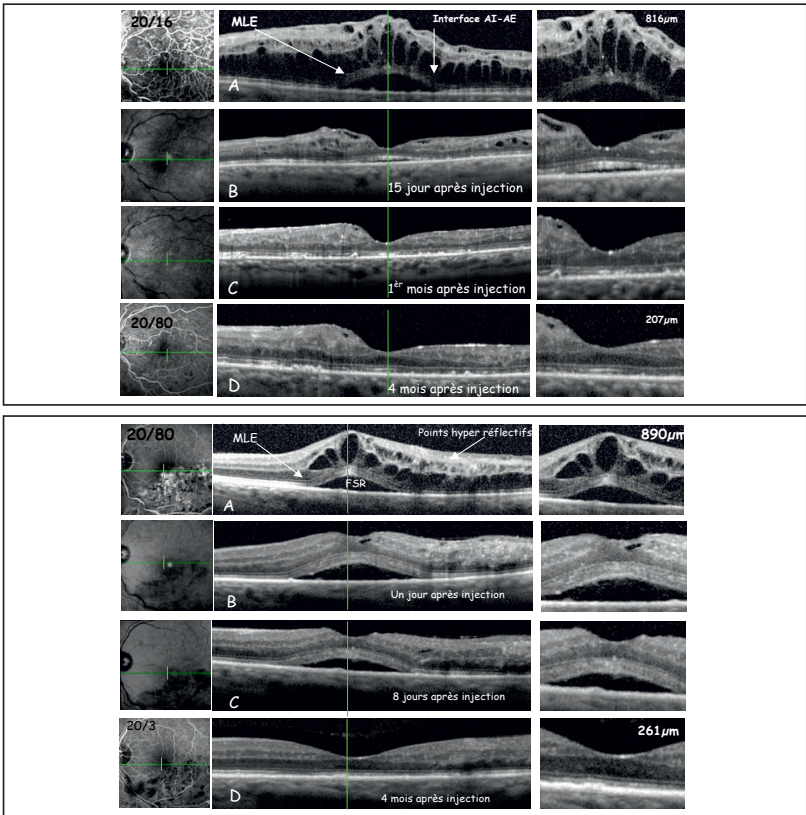


Figure 9 : OVC bien perfusée avec œdème maculaire cystoïde :
A) Avant IVT d'Ozurdex : augmentation d'épaisseur rétinienne majeure avec vastes logettes et soulèvement séreux rétinien.
B) 15 jours après IVT : réduction de l'œdème. Altération modérée des couches externes.
C) Contrôle à 1 mois : Dépression fovéale presque normale.
D) Contrôle à quatre mois : profil rétinien normal, disparition des points hyper-réfléctifs, discrète MER, tiré de Coscas G et col. (12).

Figure 10 : OCV avec œdème maculaire cystoïde.
A) Avant traitement : OMC très accentué (890µm), membrane limitante externe visible, Interface altérée.
B) Premier jour après IVT : Réduction immédiate de l'œdème.
C) 8ème jour : Régression des logettes et du soulèvement séreux rétinien et des point hyper-réfléctifs. AV à 20/63.
D) 4 mois : Normalisation du profil rétinien ; AV 20/32. Notez les altérations temporales correspondant à des territoires ischémiques, tiré de Coscas G et col. (12).

9
10

maculaire finale était en moyenne de 253 µm avec disparition du soulèvement séreux et des points hyper réfléchifs (Figs 9 et 10). La membrane limitante externe et l'interface AI-AE était normalisées, sauf dans deux cas avec une composante ischémique accentuée. L'effet sur l'acuité visuelle et sur l'œdème maculaire a été précoce dans tous les cas, dès le premier examen après l'IVT (du 2^{ème} au 5^{ème} jour). Il n'y a eu aucune récurrence d'œdème maculaire pendant la durée de la surveillance.

Proposition de suivi des patients

La durée d'action prolongée permet de programmer des consultations de contrôle relativement espacées dans les OVR œdémateuses ou lorsqu'il n'y a pas d'inquiétude sur la survenue d'une éventuelle néovascularisation. Les principaux buts du suivi sont :

- (1) de diagnostiquer une hypertension due au stéroïde par un contrôle entre 8 et 15 jours
- (2) d'apprécier l'efficacité du traitement, optimal à 2 mois
- (3) de déceler la fin de l'action du produit par un contrôle à 4 mois et à 6 mois, voire à 9 mois. Une nouvelle injection pourra être indiquée lorsque l'œdème réapparaît avec baisse visuelle si le traitement s'était révélé efficace sur l'AV à 2 mois.

En conclusion, l'implant à libération prolongée de dexaméthasone a démontré son efficacité dans l'amélioration de l'acuité visuelle chez les patients présentant un œdème maculaire secondaire à une OVR, avec une très bonne tolérance [13-14]. Il s'agit du premier traitement à avoir obtenu l'autorisation de mise sur le marché et le remboursement en France dans cette indication.

REFERENCES

1. Kohner EM, Laatikainen L, Oughton J. The management of central retinal vein occlusion. *Ophthalmology* 1983;90:484-7.
2. Hayreh SS. So-called «central retinal vein occlusion». II. Venous stasis retinopathy. *Ophthalmologica* 1976;172:14-37.
3. Nauck M, Karakialis G, Ferruchoud AP, Papanstantinou E, Roth M. Corticosteroids inhibit the expression of the vascular endothelial growth factor gene in human vascular smooth muscle cells. *Eur J Pharmacol* 1998;341:309-15.
4. Jonas JB, Kreissig I, Degenring RF. Intravitreal triamcinolone acetate as treatment of macular edema in central retinal vein occlusion. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2002;240:782-3.
5. Ip MS, Scott IU, VanVeldhuisen PC, Oden NL, Blodi BA, Fisher M et al. A randomized trial comparing the efficacy and safety of intravitreal triamcinolone with observation to treat vision loss associated with macular edema secondary to central retinal vein occlusion: the Standard Care vs Corticosteroid for Retinal Vein Occlusion (SCORE) study report 5. *Arch Ophthalmol* 2009;127:1101-14.
6. Scott IU, Ip MS, VanVeldhuisen PC, Oden NL, Blodi BA, Fisher M et al. A randomized trial comparing the efficacy and safety of intravitreal triamcinolone with standard care to treat vision loss associated with macular edema secondary to branch retinal vein occlusion: the Standard Care vs Corticosteroid for Retinal Vein Occlusion (SCORE) study report 6. *Arch Ophthalmol* 2009;127:1115-28.
7. Haller JA, Dugel P, Weinberg DV, Chou C, Whitcup SM. Evaluation of the safety and performance of an applicator for a novel intravitreal dexamethasone drug delivery system for the treatment of macular edema. *Retina* 2009;29:46-51.
8. Chang-Lin JE, Burke JA, Peng Q, Lin T, Orilla WC, Ghosn CR et al. Pharmacokinetics of a sustained-release dexamethasone intravitreal implant in vitrectomized and nonvitrectomized eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52:4605-9.
9. Haller JA, Bandello F, Belfort R, Jr., Blumenkranz MS, Gillies M, Heier J et al. Randomized, sham-controlled trial of dexamethasone intravitreal implant in patients with macular edema due to retinal vein occlusion. *Ophthalmology* 2010;117:1134-46 e3.
10. Haller J, Belfort R, Jr., Heier J, Bandello F, Loewenstein A, Yoon YH et al. Benefits of early treatment with dexamethasone intravitreal implant in patients with macular edema due to BRVO or CRVO. *AAO 2010;October 16-19, Chicago:poster#P0526*.
11. Tufail A, Bandello F, Kampik A, Souied E, Figueroa M, Loewenstein A et al. Design and rationale of COMO study, a 12-month study that compares the safety and efficacy on dexamethasone intravitreal implant versus ranibizumab in branch retinal vein occlusion. *EVER 2011;october 5-8, Crète*.
12. Coscas G, Coscas F, Zucchiatti I, Glacet-Bernard A, Soubrane G, Souied E. SD-OCT pattern of retinal venous occlusion with cystoid macular edema treated with Ozurdex(R). *Eur J Ophthalmol* 2011;e-pub ahead of print.
12. Coscas G, Coscas F, Zucchiatti I, Glacet-Bernard A, Soubrane G, Souied E. SD-OCT pattern of retinal venous occlusion with cystoid macular edema treated with Ozurdex(R). *Eur J Ophthalmol* 2011;21:631-6.
13. Coscas G, Loewenstein A, Augustin A, Bandello F, Battaglia Parodi M, Lanzetta P et al. Management of retinal vein occlusion—consensus document. *Ophthalmologica* 2011;226:4-28.
14. Jonas J, Paques M, Mones J, Glacet-Bernard A. Retinal vein occlusions. *Dev Ophthalmol* 2010;47:111-35.

AUTRES DISPOSITIFS INTRA-VITREENS

Alain ZOURDANI

IV-4-1.3. AUTRES DISPOSITIFS INTRA-VITREENS

D'autres dispositifs intraoculaires à libération prolongée ont été développés dans diverses pathologies oculaires comme l'œdème maculaire diabétique, les uvéites postérieures, la dégénérescence maculaire liée à l'âge, etc. Plusieurs études sont actuellement en cours pour apporter la preuve de leur efficacité.

RETISERT®

Le Retisert® est un implant commercialisé par les laboratoires Bausch & Lomb, contenant 0,59 mg d'acétonide de fluocinolone. Cette molécule est déjà commercialisée de longue date sous une forme galénique différente dans d'autres spécialités comme la dermatologie ou l'ORL.

En ophtalmologie, le Retisert® a démontré son efficacité dans les uvéites postérieures et obtenu son autorisation d'utilisation par la FDA [1]. Il fait l'objet actuellement d'une étude phase II dans le traitement de l'œdème maculaire diabétique [2]. Il est aussi testé dans une étude pilote dans les OVR et les OVCR avec un suivi de 4 ans. Les premiers résultats à 1 an ont été publiés [3].

L'acétonide de fluocinolone est un corticostéroïde de synthèse, dérivé de l'hydrocortisone pour augmenter son efficacité. L'implant Retisert® est conçu pour libérer de l'acétonide de fluocinolone à un taux initial de 0,6 µg/jour, taux qui diminue au cours du premier mois jusqu'à un équilibre entre 0,3 et 0,4 µg/jour environ durant 30 mois.

Cet implant mesure approximativement 5 millimètres de long. Il est introduit chirurgicalement dans le vitré à travers la sclère à laquelle il est fixé. A l'issue de la période d'activité thérapeutique de l'implant estimée à 30 mois, l'implant sera retiré chirurgicalement de l'œil et pourra être remplacé si nécessaire.

Il convient de noter que durant les essais cliniques, 77% des patients ont présenté une élévation de tension oculaire nécessitant un traitement médical et 37% une procédure de filtration par laser ou par chirurgie.

Cet implant a été testé chez 14 patients présentant un œdème maculaire chronique et réfractaire après OVCR [3]. L'amélioration de l'acuité visuelle à an

était significative, ainsi que la diminution de l'œdème maculaire. A 1 an, la cataracte s'était développée dans tous les yeux initialement phakes et une opération de chirurgie filtrante pour glaucome secondaire a été nécessaire dans 13 yeux sur 14 (93%).

ILUVIEN®

Iluvien® est un implant contenant également de l'acétonide de fluocinolone à libération prolongée, conçu par les laboratoires Alimera Sciences. Les modalités d'utilisation sont identiques au Retisert® avec une durée d'action de trois ans.

Une première étude de tolérance à un an comparant les doses libérées de 0,2 et 0,5 microgrammes par jour dans l'œdème maculaire diabétique a montré que l'hypertonie était peu marquée avec l'implant 0,5 µg/j et non observée avec l'implant de 0,2 µg/j, alors qu'un effet favorable, était observé sur l'œdème maculaire et l'acuité visuelle [4].

Des études en phase III sont actuellement en cours pour évaluer son efficacité dans le traitement de l'œdème maculaire diabétique (the FAME Study), ainsi que dans la dégénérescence maculaire liée à l'âge, de type exsudative (étude en phase II).

L'étude FAVOR (Fluocinolone Acetonide intravitreal inserts for Vein Occlusion in Retina), étude de phase II, étudie actuellement les doses de 0,2 et 0,5 µg dans les OVR.

RÉFÉRENCES

1. Jaffe GJ, Martin D, Callanan D, Pearson PA, Levy B, Comstock T. Fluocinolone acetonide implant (Retisert) for noninfectious posterior uveitis: thirty-four-week results of a multicenter randomized clinical study. *Ophthalmology* 2006;113:1020-7.
2. Schwartz SG, Flynn HW, Jr. Fluocinolone acetonide implantable device for diabetic retinopathy. *Curr Pharm Biotechnol* 2011;12:347-51.
3. Ramchandran RS, Fekrat S, Stinnett SS, Jaffe GJ. Fluocinolone acetonide sustained drug delivery device for chronic central retinal vein occlusion: 12-month results. *Am J Ophthalmol* 2008;146:285-91.
4. Campochiaro PA, Hafiz G, Shah SM, Bloom S, Brown DM, Busquets M et al. Sustained ocular delivery of fluocinolone acetonide by an intravitreal insert. *Ophthalmology* 2010;117:1393-9 e3.

INJECTION INTRAVITREENNE D'ANTI-ANGIOGENIQUES

Nathalie PUCHE, Agnès GLACET BERNARD

IV-4-2. INJECTION INTRAVITREENNE D'ANTI-ANGIOGENIQUES

La constatation d'une élévation du taux de VEGF dans les occlusions veineuses rétinienne est la base théorique du traitement anti-angiogénique qui a été appliqué dès 2004-2005 dans cette pathologie par voie intravitréenne. *L'effet escompté est double* : en premier lieu, il vise à combattre les complications néovasculaires des formes ischémiques d'OVCr (cette partie est développée dans le traitement du glaucome néovasculaire, **Chapitre IV-6**) ; il permet aussi de traiter l'œdème maculaire des OVCr et des OBV, indication beaucoup plus largement répandue.

Connaissant la *possibilité d'amélioration spontanée de l'acuité visuelle* et de diminution de l'œdème maculaire, la comparaison d'un groupe traité avec un groupe témoin sur une longue durée est indispensable pour démontrer un réel bénéfice de la thérapeutique testée.

Dans les OBV, à l'inverse des OVCr, le *traitement au laser en grille maculaire* a démontré un effet bénéfique dans le traitement de l'œdème maculaire dans une étude randomisée prospective [1]. Ce traitement par photocoagulation au laser est donc longtemps resté le *traitement de référence* auquel les traitements anti-angiogéniques doivent être comparés.

Les résultats initiaux, basés sur de petites séries rétrospectives, ont été d'emblée encourageants et ont suscité de très nombreuses publications. Les résultats des premières grandes études prospectives randomisées, avec un an de suivi, ont légitimé ce traitement qui devient l'un des traitements de premier choix, au prix d'injections intravitréennes (IVT) répétées. Le critère principal d'efficacité dans la plupart des études est l'acuité visuelle et le second l'épaisseur maculaire mesurée en OCT. Mais de nombreuses modalités dans le schéma thérapeutique restent encore à préciser, comme par exemple le délai de traitement et les critères de réinjection.

IV-4-2.1 PEGAPTANIB SODIUM (MACUGEN®)

La première étude multicentrique, randomisée et contrôlée visant à évaluer l'effet d'anti-VEGF dans les occlusions veineuses rétinienne a testé l'efficacité du pegaptanib sodium. Les résultats ont été rapportés lors du congrès de l'EVRS en 2006, bien

avant les études sur les stéroïdes et le ranibizumab. Il s'agissait d'une étude de phase II prospective, randomisée et contrôlée incluant 118 patients suivis 12 mois, traités par une série de 5 injections intravitréennes systématiques espacées de 6 semaines pendant les 24 premières semaines : soit le pegaptanib sodium à la dose de 0,3 ou de 1 mg, soit une injection simulée pour le groupe contrôle. Les *critères d'inclusion* étaient une OVCr datant de moins de 6 mois n'ayant eu aucun autre traitement, avec une acuité visuelle comprise entre 20/50 et 20/400 et une épaisseur maculaire supérieure à 250µ à l'OCT. Les résultats publiés ont subdivisé les OVCr et les OBV

Résultats du pegaptanib sodium dans les OVCr

Le *critère principal* était le pourcentage de patients ayant un gain d'acuité visuelle supérieur à 15 lettres à 6 mois. En ce qui concernait les 98 OVCr, il n'existait pas de différence significative entre les 3 groupes sur ce critère [2]. Cependant, une amélioration significative était constatée sur *d'autres critères* : 33% des patients avaient un gain de plus de 5 lettres à 6 mois contre 25% des témoins ($p < 0,05$), et seulement 6% des patients traités avaient une perte de 15 lettres ou plus contre 31% des témoins ($p < 0,01$). Les groupes traités par inje-

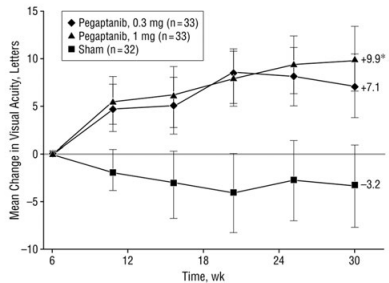


Figure 1 : Variation de l'acuité visuelle moyenne dans les OVCr traitées par IVT de 0,3 mg ou 1 mg de pegaptanib sodium, comparée au groupe témoin (Sham) pendant les 30 premières semaines de l'étude. Tableau tiré de Wroblewski et col. [2]. Copyright © (2009) American Medical Association. All rights reserved.

tion intravitréenne de pegaptanib sodium 0,3 mg et 1 mg présentait un gain respectivement de 7,1 et 9,9 lettres alors que le groupe contrôle présentait une perte de 3,2 lettres (Fig. 1) ; la différence entre le groupe contrôle et 1 mg était significative, alors que la différence entre le groupe contrôle et 0,3 mg n'était pas significative.

En ce qui concernait la réduction de l'épaisseur maculaire, la différence entre les groupes n'était pas significative. L'effet du pegaptanib sodium était rapide, avec une diminution de l'œdème maculaire une semaine après l'IVT d'en moyenne 269 μ dans un groupe 1 mg et de 210 μ dans le groupe 0,3 mg. Les auteurs n'ont pas retrouvé de progression des territoires de non-perfusion rétinienne. Une néovascularisation irienne est survenue chez 3 patients dans le groupe témoin et un patient dans les deux groupes traités. Aucun effet secondaire n'est survenu sur le plan général ou local [3].

Une **étude pilote comparative** évaluait l'effet du pegaptanib sodium et du ranibizumab administrés en cross-over dans une petite série d'œdème maculaire secondaire aux OVCR n'a pas montré de différence significative entre les 2 traitements [4] (Fig. 2).

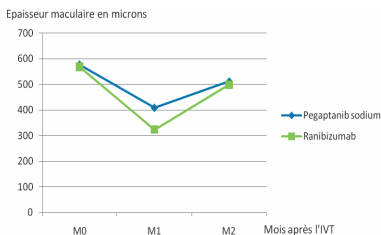


Figure 2 : Variation de l'épaisseur maculaire moyenne après injection de pegaptanib sodium ou de ranibizumab pour œdème maculaire suite à une OVCR, tirés de [4].

Résultats du pegaptanib sodium dans les OBV

Le sous-groupe de la première étude citée concernant les patients ayant une OBV a été publié dans un 2^{ème} temps [5]. Il comprenait malheureusement un effectif très réduit de 20 yeux et n'avait pas de groupe contrôle. Les résultats montraient une cinétique similaire aux autres anti-VEGF avec une réponse rapide après la première injection (gain d'en moyenne 11 lettres à une semaine). A 1 an, le

gain d'acuité visuelle était de 14 lettres et la diminution de l'œdème maculaire de 205 μ . Aucun cas d'endophtalmie n'a été retrouvé.

En conclusion, si ces résultats montrent que les injections intravitréennes de pegaptanib sodium semblent avoir la même cinétique d'action que les autres anti-angiogéniques, il n'existe pas dans la littérature d'arguments justifiant cette thérapeutique dans le traitement de l'œdème maculaire des OBV.

IV-4.2.2 BEVACIZUMAB (AVASTIN®)

RESULTATS DANS LES OVCR

Le premier cas décrit dans la littérature a été publié en 2006 par Rosenfeld [6]. Dans ce cas rapporté d'OVCR, l'auteur a montré qu'une réduction de l'œdème maculaire en OCT associée à l'amélioration de l'acuité visuelle était observée dès la première semaine suivant l'injection intravitréenne de bevacizumab (IVB) et persistait pendant au moins 4 semaines.

Après ce premier cas, de très nombreuses séries de cas traités ont été publiées, la plupart d'entre elles correspondant à des *études rétrospectives non comparatives*. Des séries plus importantes sont ensuite apparues, avec parfois un groupe contrôle, mais on peut déplorer l'absence actuelle d'étude randomisée prospective et comparative. Les différents points du traitement sont présentés dans le **Tableau 1** en s'appuyant sur les résultats de ces études.

Efficacité et durée d'action du bevacizumab dans les OVCR

Dans toutes ces études, les critères d'efficacité du traitement étaient l'acuité visuelle et l'épaisseur maculaire centrale en OCT. Tous les résultats convergèrent et confirmaient une amélioration significative de l'acuité visuelle mesurée de 3 semaines à 5 semaines après l'IVB et une réduction de l'épaisseur maculaire.

L'épaisseur maculaire et l'acuité visuelle étaient inversement corrélées [7-9]. Cependant, l'effet était dans la plupart des cas limité dans le temps : dans un délai de 6 semaines à 3 mois après l'IVB, une majoration ou réapparition de l'œdème maculaire était observée, avec chute de l'acuité visuelle [10]. Stahl décrit un petit décalage dans le temps entre la majoration de l'épaisseur maculaire et la chute de l'acuité visuelle qui s'installe secondairement [7]. Certains auteurs ont décrit un *effet rebond* avec majoration de l'œdème maculaire après traitement, dans un délai de 6 semaines à 3 mois après l'injection [11, 12].

Indications du traitement par injection intravitréenne de bevacizumab

En l'absence d'étude prospective et comparative, l'acuité visuelle initiale et l'épaisseur maculaire à partir desquelles on doit traiter le patient n'ont malheureusement pas été clairement définies dans ces études rétrospectives. De même, le délai de traitement après le début de l'occlusion était très variable, allant généralement de 3 à 18 mois.

La dose préconisée était généralement de 1,25 mg de bevacizumab. Une étude comparative entre les doses de 1,25 et 2,5mg n'a pas retrouvé de différence significative d'efficacité chez 86 patients ayant une OVCR [13]. Il existerait un bénéfice pour les différents types d'OVCR : chroniques et récentes, naïves et déjà traitées [10, 14, 15]. L'efficacité des injections semblait exister à la fois pour les OVCR [15], ischémiques et non-ischémiques [13, 15, 16].

Indications des réinjections de bevacizumab dans les OVCR

Certains auteurs proposent une *injection initiale unique* puis une réévaluation à 6 semaines. Les critères de retraitement étaient pour la plupart la récurrence ou la persistance de l'œdème maculaire en se basant sur l'acuité visuelle et l'OCT. Wu et col., dans leur étude, se basent *uniquement sur l'OCT* pour retraiter, car ils considèrent que l'augmentation de l'épaisseur maculaire sur l'OCT est plus précoce que la baisse d'acuité visuelle [7, 13]. La persistance ou la récurrence de l'œdème maculaire était définies par une épaisseur maculaire supérieure à 250µm en OCT Stratus.

A l'opposé, Spaide et col. proposaient 3 injections à 2 mois d'intervalle à titre systématique pour éviter l'effet rebond et son effet potentiellement délétère sur la rétine [17].

Cependant tous les œdèmes maculaires ne semblent pas nécessiter 3 injections d'emblée. Dans une étude rétrospective sur 33 patients suivis 1 an pour œdème maculaire sur OVCR traité par bevacizumab avec une injection initiale puis retraitement en fonction du contrôle basé sur l'AV et l'OCT, 12% des patients n'avaient reçu qu'une seule injection à 1 an, 44% des patients présentaient un œdème récidivant traité par plus d'une injection et les derniers 44% des patients présentaient un œdème persistant malgré les injections itératives [18]. Dans cette même étude, après la première injection, la disparition de l'œdème maculaire avait été observée chez 34% des patients et une persistance de l'œdème

chez 65% des patients. A l'opposé, dans l'étude de Wu de 86 patients, le nombre d'IVB était plus élevé : les patients avaient reçu en moyenne 7,2 IVB (pour la dose 1,25 mg) et 8,2 IVB (pour la dose 2,5 mg) dans un délai de 24 mois [13].

Facteurs pronostiques des IVT de bevacizumab dans les OVCR

Dans une étude rétrospective de 32 patients, Ach a étudié les facteurs prédictifs de bonne réponse au traitement par bevacizumab, en comparant les patients avec œdème maculaire s'améliorant sous traitement et œdème maculaire persistant malgré le traitement. Les patients qui montraient une amélioration de l'acuité visuelle après traitement par IVB étaient plus jeunes et avaient une épaisseur maculaire moins importante avant traitement que les patients non améliorés [19].

Dans une autre série de 33 OVCR traités par bevacizumab, la présence d'un décollement séreux rétinien ou la taille des logettes cystoïdes n'étaient pas des facteurs de mauvais pronostic [18]. Ach retrouvait une corrélation entre l'épaisseur maculaire finale et l'épaisseur maculaire après la première injection, soulignant ainsi la valeur pronostique de la réponse après la première injection [19]. Ce dernier facteur pronostique a été confirmé par d'autres auteurs [14, 20]. D'autre part, on peut aussi s'interroger sur l'intérêt de répéter les injections s'il existe une bonne réponse anatomique à l'OCT sans récupération visuelle.

Développement des collatérales - Conversion en forme ischémique

Théoriquement, l'utilisation d'anti-VEGF devrait diminuer le développement des collatérales, ce qui pourrait favoriser la conversion en forme ischémique tout en inhibant la réponse néovasculaire [17].

Dans l'étude rétrospective pan-américaine de 86 yeux (7 à 8 IVB en moyenne en 24 mois), Wu rapportait qu'aucun des yeux n'avait développé de néovascularisation pendant le traitement, et malgré le traitement 7 ont développé des collatérales, ce qui semblait moins fréquent que le taux habituellement observé (voir chapitres II-2-5. et II-4-2.) [13]. Cependant, peu de données existent sur l'évolution des zones d'ischémie, notamment à l'arrêt du traitement, et il est recommandé d'être vigilant sur l'extension possible des zones ischémiques. Une néovascularisation irienne a été rapportée chez un patient ayant une OVCR traitée de manière com-

biné par IVB et IVTA [21]. L'étude de Prager et col. est l'une des rares à analyser le suivi des zones ischémiques sur l'angiographie à la fluorescéine ; elle ne retrouvait pas d'augmentation des territoires ischémiques sur 8 yeux atteints d'OVCR et 21 yeux avec OBV suivis pendant 1 an, traités par 8 injections en moyenne [22]. Si les anti-VEGF « *décapitent* » la forme ischémique en inhibant les complications néovasculaires sans s'opposer à l'extension des territoires de non-perfusion, on peut craindre le **développement plus tardif de la néovascularisation**, non pas au 100ème jour mais à l'arrêt du traitement anti-angiogénique.

Effets secondaires du bevacizumab (Avastin®) dans les OVCR

Aucun effet secondaire n'a été rapporté sur le plan régional ou général dans deux études rétrospectives de 57 OVCR et 52 OBV avec un recul d'un an [23, 24]. Cependant, dans une étude rétrospective comparant les 2 doses de bevacizumab chez 86 OVCR suivies pendant 48 mois, deux *infarctus du myocarde* sont survenus chez des patients diabétiques traités par une dose de 1,25mg et 3 *accidents vasculaires cérébraux* chez des patients hypertendus (2 chez des patients traités par 1,25 mg et un patient traité par 2,5mg) [13].

Dans notre revue de la littérature, un seul cas d'*endophtalmie* a été rapporté [25]. Une *membrane épirétinienne* a été observée dans quatre yeux, dans un délai de 6 à 7 semaines, dans une série de 25 occlusions veineuses rétiniennes (16 OVCR et 9 OBV), traités par bevacizumab; les auteurs ont suggéré l'association entre les IVB et la croissance rapide de la membrane épirétinienne, même si une relation de causalité n'a pu être établie [26]. Un cas d'*infarcissement maculaire hémorragique survenu* 3 semaines après une IVB pour œdème maculaire secondaire à une OVCR a été décrit [27].

Etude comparative bevacizumab versus triamcinolone dans les OVCR

Dans une étude rétrospective menée par Tao de 72 patients suivis 8 mois, l'efficacité semblait comparable en termes de gain d'acuité visuelle, mais la réduction d'épaisseur maculaire était plus importante après triamcinolone (IVTA), de manière statistiquement significative. Le traitement par IVTA requerrait moins d'injections (1,3 en moyenne contre 2,7 pour les IVB) mais se compliquait plus souvent d'hypertonie oculaire [28].

Traitements combinés bevacizumab et triamcinolone dans les OVCR

Basé sur le cas clinique d'un patient chez qui les IVT seules de triamcinolone et de bevacizumab n'avaient pas donné d'amélioration, mais chez qui une IVT associant les 2 substances avait fait régresser l'œdème maculaire [29], Elrich a proposé un traitement combiné IVB-IVTA. L'étude menée sur 8 patients avec OVCR et 8 patients avec OBV avec suivi de 6 mois *ne semblait pas montrer la supériorité du traitement combiné* par rapport au traitement de bevacizumab seul (d'après les données de la littérature), cependant cette étude n'était pas comparative [21].

RESULTATS DANS LES OBV

Efficacité

Toutes les études rétrospectives et prospectives ont rapporté l'efficacité des injections intravitreennes de bevacizumab chez des patients avec œdème maculaire secondaire à une occlusion de branche veineuse rétinienne en termes de gain d'acuité visuelle et de réduction de l'épaisseur maculaire (**Tableau 1**). La cinétique de réponse était comparable à celle observée dans les OVCR : efficacité maximum au bout de 3 semaines, épuisement de l'effet au bout de 6 à 9 semaines et parfois effet rebond [7, 9, 10]. Il faut noter qu'il s'agit d'études pilotes et non contrôlées ni randomisées.

Indications du traitement

Comme dans les OVCR, la dose préconisée semble être de 1,25 mg bevacizumab car il n'y a pas de différence d'efficacité par rapport à la dose de 2,5 mg [30]. L'efficacité était obtenue aussi bien pour les yeux naïfs ou déjà traités, et pour l'œdème maculaires récent ou chronique [31, 32].

Plusieurs études semblaient montrer qu'un **traitement précoce** dans les 3 premiers mois était plus bénéfique pour le patient qu'un traitement retardé. Cependant ces résultats pouvaient simplement illustrer l'évolution naturelle favorable de l'œdème maculaire dans les OBV.

La méthodologie de ces études ne permet donc pas de trancher sur l'intérêt d'un traitement précoce.

Stratégie thérapeutique - critères de réinjection

La période optimale de contrôle en vue d'un retraitement était pour la plupart des études *entre 6 à 8 semaines*. Le rythme des injections était de 2 à 3 au cours des 6 premiers mois. Le nombre d'injections

Auteurs	Type d'étude	N	Type	Traitement Dose	Nbre d'IVT	Suivi (mois)	Synthèse des résultats
Ach 2010 (19)	rétrospective	32	OVCR	IVB 2,5mg	-	10	Facteur pronostic des OVCR: âge et EM, pas pour les OBV Corrélation entre l'EM après la première injection et l'EM final
Byun 2010 (31)	rétrospective comparative	13	OBV	IVTA	1,08	12	Pas de différence significative pour l'AV et l'EM. Différence pour nombre d'injection et le délai de récidence en faveur de l'IVTA.
Cekic 2010 (40)	prospective	17	OBV	IVTA / IVB / IVTA+IVB	1	6	Gain de l'AV et réduction de l'EM pour tous les groupes à 1 mois Gain de l'AV et réduction de l'EM pour IVB seul à 6 mois
Chen 2010 (58)	rétrospective comparative	25	OBV	IVTA /IVTB	1	6	Gain de l'AV et réduction de l'EM pour IVTA et IVB à 4 et 8 semaines
Cheng 2009 (39)	rétrospective comparative	16	OBV	IVTA	1	6	Gain de l'AV et réduction de l'EM
Costa 2007 (10)	prospective	5	OVCR	IVB	3	6	Pas de différence significative entre les 2 groupes
Ehrlich 2010 (21)	rétrospective	8	OBV	IVB	2 mg	6	Gain de l'AV et réduction de l'EM, récidence de l'œdème maculaire entre la 6 ^è et la 12 ^è semaine
Figuerola 2010 (59)	rétrospective	8	OVCR	IVTA+IVB	1	6	Pas de bénéfice du retraitement combiné par rapport à l'IVB seule (données de la littérature)
Gregori 2009 (24)	rétrospective	18	OVCR	1,25 mg	4,6	6	Gain de l'AV et réduction de l'EM
Hoeh 2009 (34)	prospective	28	OBV	2,5 mg	3,7	6	Gain de l'AV et réduction de l'EM
Hoeh 2010 (18)	rétrospective	52	OBV/HRVO	IVB 1,25mg	3,3	12	Gain de l'AV et réduction de l'EM Pas d'effets secondaires locaux ou systémiques
Hou 2009 (38)	rétrospective comparative	61	OVCR	IVB 2,5mg	-	6	Nécessité d'une seule injection pour 33% OVCR et 15% OBV 1/3 patients en échec thérapeutique
Hsu 2007 (60)	prospective	33	OVCR	2,5 mg	1	-	Facteur de mauvais pronostic pour les OVCR :EM initial Pour les OBV : diamètre des logettes cystoïdes
Hung 2010 (11)	prospective	34	OBV	IVTA	1,2	5	Pas de différence significative entre les 2 groupes. Gain de l'AV et réduction de l'EM
Jaissle 2009 (33)	prospective	34	OBV	IVB	3,83	6	Gain de l'AV et réduction de l'EM
Kim 2009 (37)	rétrospective comparative	30	OVCR	IVB	2	4	Gain de l'AV et réduction de l'EM Nécessité d'un traitement aux longs cours
Kriechbaum 2008 (8)	prospective	25	OBV	2,5 mg	2	6	Gain de l'AV et réduction de l'EM, effet rebond à 3 mois
Kriechbaum 2009 (9)	prospective	23	OBV	IVB	2,4	12	Gain de l'AV et réduction de l'EM, nécessité de 1,6 injections les six premiers mois et 0,8 injection les six mois suivants
Pourmaras 2008 (15)	prospective	28	OBV	IVTA	1	6	Pas de différence significative entre les 2 groupes pour l'AV et l'EM (sf à 12 semaines), différence significative pour la PIO
Prager 2009 (22)	prospective	21	OVCR	IVB	5,3	6	Gain de l'AV et réduction de l'EM
Russo 2009 (41)	prospective comparative	8	OBV	IVB 1,25mg	3	6	Gain de l'AV et réduction de l'EM, corrélation inverse entre l'acuité visuelle et l'épaisseur maculaire
Spaide 2009 (17)	prospective	8	OVCR	IVB 1,25mg	1,75	3,25	Amélioration dans les cas d'OVCR aigue et chronique Gain d'AV dans les formes ischémiques et non ischémiques
Stahl 2007 (7)	prospective	8	OVCR	IVB	8	12	Gain de l'AV et réduction de l'EM
Stahl 2010 (14)	rétrospective	21	OBV	IVB	-	12	Pas de progression des zones ischémiques à AF
Tao 2010 (28)	rétrospective comparative	30	OBV	IVB	-	12	Différence significative entre les 2 groupes pour l'AV et l'EM en faveur de l'IVB
Wu 2009 (30)	rétrospective	20	OVCR	IVB	8,5	12	3 injections initiales à 1 mois d'intervalle Gain de l'AV et réduction de l'EM
Wu 2010 (13)	rétrospective	14	OVCR	IVB	1	2	Augmentation de l'EM entre la 3 ^è et la 6 ^è semaine suivie par une baisse d'AV entre la 6 ^è et la 9 ^è semaine
		10	OVCR	IVB	-	24	Valeur pronostic de la réponse à la première injection, pas de corrélation avec le nombre d'IVT, l'ancienneté de l'OVCR
		42	OVCR	IVTA	1,3	8	Pas de différence significative pour le gain de l'AV, différence significative pour la réduction de l'EM plus marqué pour IVTA
		30	OVCR	IVB	2,7	6	Pas de différence significative entre les 2 dosages pour l'AV l'EM et le nombre d'injections
		38	OBV	1,25mg	3,6	24	Pas de différence significative entre les 2 dosages
		25	OBV	2,5mg	4,3	6	Pas de différence significative entre les 2 dosages
		44	OVCR	1,25 mg	7,2	24	Pas de différence entre formes ischémiques et non-ischém.
		42	OVCR	2,5 mg	8,1	6	

IVTA= injection intravitreuse triamcinolone acétonide, IVB= injection intravitreuse bevacizumab, AV=acuité visuelle, EM=épaisseur maculaire, PIO=pression intra oculaire, OVCR=occlusion de la veine centrale de la rétine, OBV=occlusion de branche de la veine centrale de la rétine, AF=angiographie à la fluorescéine

Tableau 1 : Principales études pilotes sur le bevacizumab

semblait décroître au fur et à mesure de l'évolution : dans l'étude de Jaissle et col., il était de 1,6 pendant les 6 premiers mois puis de 0,8 les 6 derniers mois [33]. Le critère de réinjections était uniquement basé sur l'OCT pour certains auteurs [30]. Dans une étude rétrospective de 38 patients suivis 1 an pour œdème maculaire sur OBV traité par ranibizumab avec une injection initiale puis retraitement en fonction du contrôle des résultats de l'acuité visuelle et de l'OCT, 60% des patients présentaient un œdème récidivant traité par plus d'une injection, 35% présentaient un œdème persistant malgré les injections itératives et les derniers 5% n'avaient nécessité qu'une seule injection au cours de la première année [19] ; après la première injection, la disparition de l'œdème maculaire était observée chez 53% des patients et une persistance chez 47% des patients. Hoeh soulignait le fait que, dans sa série, uniquement 5% des patients n'aient besoin que d'une seule injection [34].

Facteurs pronostiques des IVB dans les OBV

Les facteurs prédictifs de bonne réponse au traitement par bevacizumab ont été étudiés : dans une étude rétrospective de 38 patients ayant une OBV, aucun facteur prédictif de réponse au traitement n'a été mis en évidence [19]. Une autre étude, au contraire, retrouve que *l'âge jeune et une bonne acuité visuelle initiale* sont des facteurs pronostiques d'une bonne vision finale.

Dans une autre série de 33 OBV traités par IVB pour œdème maculaire, la *taille des logettes cystoïdes* (supérieure à 600µm) était un facteur de mauvais pronostic [18].

Une bonne corrélation, entre *l'intégrité de la couche des photorécepteurs* avec bonne visibilité de l'interface entre les segments internes et externes des photorécepteurs, visible à l'OCT avant traitement, et la récupération visuelle à un mois a été retrouvée dans l'étude de Ota, sur 31 yeux avant et un 1 mois après IVB [35]. Comme pour les OVCR, certains auteurs ont souligné la valeur pronostique de la *réponse à la première injection* [14, 36].

Etude comparative bevacizumab versus triamcinolone dans les OBV

Aucune étude prospective comparative sur ce sujet n'a été publiée à l'heure actuelle. Byun et col. ont comparé les 2 traitements en s'appuyant sur une *série rétrospective* de 134 patients [31] : IVTA et IVB réduisaient de manière similaire à une amélioration de l'acuité visuelle, cependant les patients

traités par IVTA présentaient moins de récurrences, une durée d'action plus longue, avec donc un nombre d'injections moins important.

Kim, dans une étude rétrospective de 50 patients, ne retrouvait pas de différence entre IVB et IVTA mais notait une augmentation significative de la pression intraoculaire dans le groupe traité par IVTA [37]. D'autres études confirmaient ces résultats [28, 38, 39].

Traitements combinés bevacizumab et triamcinolone dans les OBV

Récemment une étude prospective à 3 bras a été publiée, comparant un groupe d'OBV traité par IVTA, un 2ème groupe par IVB, et un 3ème groupe par IVTA et IVB ; l'IVB présentait de meilleurs résultats à 6 mois que les IVTA ou que le traitement combiné, malgré le faible effectif (17 OBV) et le suivi de seulement 6 mois [40]. Erlich a retrouvé des résultats similaires sur une petite série de 8 cas traités par IVTA et IVB [21].

En conclusion, ces études sont concordantes : *le traitement combiné ne présente pas de bénéfice par rapport au traitement IVB seul.*

Etude comparative bevacizumab versus laser dans les OBV

Russo a comparé rétrospectivement la grille maculaire aux IVB dans 30 OBV, avec un suivi de 12 mois. L'IVB améliorait l'acuité visuelle et réduisait l'épaisseur maculaire de manière plus importante que la grille maculaire [41]. A la différence du laser, les IVB n'étaient pas limitées par l'existence d'hémorragies maculaires ou d'un œdème trop important. Cependant, le suivi était trop court pour connaître le résultat à long terme.

Etude combinée bevacizumab et laser dans les OBV

L'objectif de ce type de traitement est d'associer l'effet bénéfique mais transitoire de l'IVB à la stabilisation à long terme obtenue par la grille maculaire dont l'effet a été démontré dans les OBV, et ceci dans le but de réduire le nombre d'injections intravitreennes.

Salinas a ainsi traité 8 yeux pendant 1 an par IVB associé à une grille maculaire effectuée un mois après la première injection [42]. Le nombre d'injections en moyenne était de 2,13 sur 1 an. L'acuité visuelle à 1 an était significativement améliorée par rapport à l'acuité visuelle initiale. Ces résultats sont encourageants.

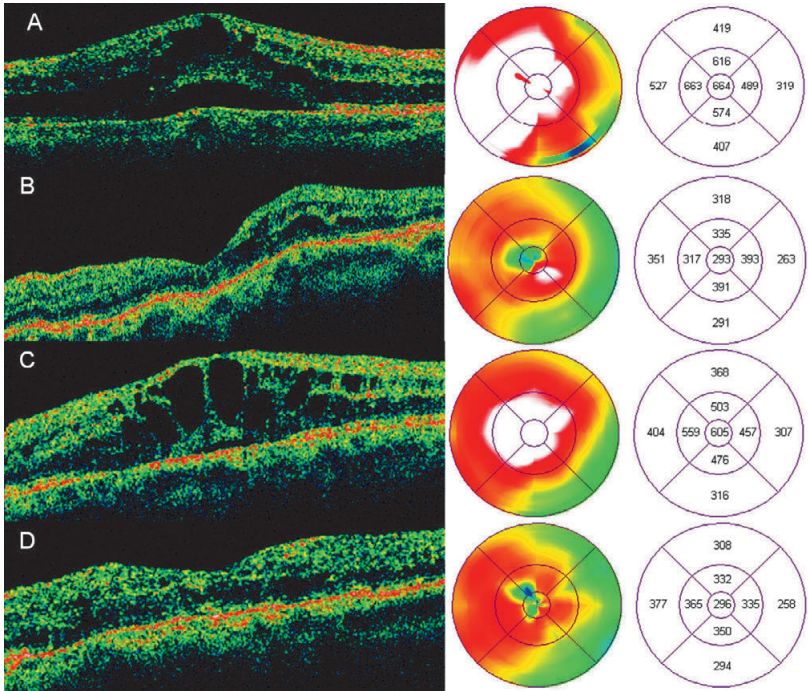


Figure 3 : Patient de 72 ans atteint d'œdème maculaire secondaire à une OVCR et traité par IVT de ranibizumab.
A : Coupe OCT, présence d'un décollement séreux rétinien et de logettes intra rétinienne (vision de 3/10).
B : 1 mois après la première injection : disparition de l'œdème et remontée de la vision à 5/10.
C : Récidive de l'œdème 3 mois après la première injection : présence d'un décollement séreux rétinien et logettes intra rétinienne (2/10).
D : 1 mois après la deuxième injection : disparition de l'œdème (5/10).

Critères d'inclusion de CRUISE	Principaux Critères d'exclusion
<ul style="list-style-type: none"> ✓ Œdème maculaire secondaire à une OVCR diagnostiquée depuis moins de 1 an ✓ AV entre 20/40 et 20/320 ✓ Épaisseur maculaire > 250µ 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ AVC ou infarctus récent < 3 mois ✓ Gain d'AV supérieur à 10 lettres entre la visite initiale et la date de décision de l'injection (environ 28 jours) ✓ Déficit pupillaire afférent prononcé ✓ Laser depuis moins de 4 mois
Critères de réinjection de la phase PRN : AV ≤ 20/40 ou CRT ≥ 250µ	

PRN : « pro re nata », AV : acuité visuelle, AVC : accident vasculaire cérébral, CRT : « central retinal thickness » ou épaisseur maculaire centrale en OCT.

Tableau 2 : Critères de l'étude CRUISE (ranibizumab dans les OVCR)

Cette option semble aussi envisageable dans les cas où le traitement par grille maculaire est impossible à la phase aigüe en raison de la présence d'hémorragies rétinienues maculaires.

IV-4-2.3 RANIBIZUMAB (LUCENTIS®)

RESULTATS DANS LES OVCR, ETUDE CRUISE

Des études pilotes rétrospectives avaient suggéré le rôle bénéfique du ranibizumab dans l'œdème maculaire après OVCR (Fig. 3) [17, 43].

Les résultats de l'étude multicentrique randomisée et contrôlée de phase III dite CRUISE (Central Retinal vein occlusion Study : Evaluation of Efficacy and safety) confirment ces premiers rapports et apportent des informations complémentaires sur le traitement par injection intravitréenne de ranibizumab (IVR). Le **Tableau 2** résume les principaux critères d'inclusion. Le délai moyen entre le début de l'OVCR et l'inclusion dans l'étude était de 3,9 mois.

Les patients étaient randomisés en 3 groupes : injection simulée pour le groupe témoin, injection intravitréenne de 0,3mg ou de 0,5 mg de ranibizumab. L'injection était mensuelle systématique pendant les 6 premiers mois. Devant l'efficacité des injections, le traitement par IVR a été prolongé « à la demande » (Pro Re Nata-PRN) pendant 6 mois supplémentaires en gardant les mêmes doses de 0,3 mg ou 0,5mg, et le groupe témoin a été traité si nécessaire par IVR de 0,5mg [44]. Les critères de réinjection durant le second semestre étaient une acuité visuelle inférieure à 20/40 ou une épaisseur maculaire supérieure à 250 µ.

Résultats à 6 mois

Les deux groupes de patients traités par 6 IVR mensuelles de 0,3mg et 0,5 mg ont gagné en moyenne respectivement 12,7 et 14,9 lettres alors que le groupe témoin restait stable avec un gain moyen de 0,8 lettre. Chez les patients traités, le gain d'acuité visuelle était rapide avec un gain de 9 lettres en moyenne une semaine après la première injection. Parallèlement, les deux groupes de patients traités ont présenté une réduction de l'épaisseur maculaire d'en moyenne 434µ (0,3mg) et 452µ (0,5mg, $p < 0,0001$ pour les 2 groupes). L'acuité visuelle et l'épaisseur maculaire étaient inversement corrélées dans les 3 groupes à 6 et 12 mois.

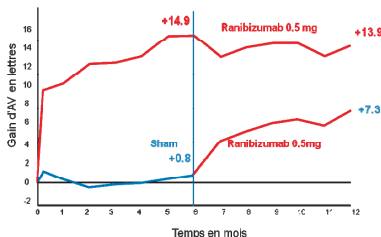


Figure 4 : Evolution de l'acuité visuelle moyenne dans l'étude CRUISE pour les OVCR. Comparaison du groupe contrôlé (Sham) et du groupe traité par 0,5mg de ranibizumab, à 6 mois et à 1 an (le groupe contrôle a reçu à la demande du ranibizumab entre 6 et 12 mois), d'après Brown et coll. [61] et coll. [62].

Résultats à 1 an

L'acuité visuelle s'est maintenue durant le 2ème semestre pour les groupes IVR 0,3mg et 0,5 mg, et un gain de 7,3 lettres a été observé pour le groupe initialement témoin qui a été traité par 0,5 mg le 2ème semestre de l'étude (Fig. 4) [45]. La diminution de l'épaisseur maculaire était similaire dans les 3 groupes à un an. Le nombre d'injections nécessaires lors du 2ème semestre était de 3,3 (IVR 0,5 mg), 3,8 (IVR 0,3 mg) et 3,7 pour le groupe témoin/IVR 0,5 mg, chiffres qui s'ajoutent évidemment aux 6 injections du premier semestre..

Un bénéfice à traiter dans les six premiers mois apparaissait donc en termes de gain d'acuité visuelle. En effet, à la fin de la première année, si l'épaisseur maculaire était globalement identique dans les 3 groupes, mais le gain visuel était moins important dans le groupe témoin / IVR 0,5mg que dans les deux groupes traités par IVR dès l'inclusion.

Résultats à 2 ans

Les résultats à 2 ans ont été rapportés dans l'étude HORIZON qui est le prolongement de l'étude CRUISE [46]. Il s'agit d'une étude ouverte simple bras. Tous les patients étaient examinés une fois par trimestre et recevaient une IVR de 0,5 mg si l'épaisseur maculaire était supérieure à 250 µ ou s'il

existait un œdème maculaire qui affectait la vision. Les patients ont reçu en moyenne **3,8 injections la deuxième année**. Le gain d'acuité visuelle s'est réduit durant la deuxième année (réduction de 4 à 5 lettres). Les groupes de patients traités par IVR témoins/0,5mg 0,3mg et 0,5 mg ont gagné en moyenne à la fin de la deuxième année 7,6 lettres, 8,2 lettres et 12 lettres versus 9,4 lettres 14,9 et 16,2 à la fin de la première année. De manière concomitante, les patients ont présenté une diminution de la réduction de l'épaisseur maculaire durant la deuxième année. Les auteurs suggèrent que le schéma proposé dans cette étude (*contrôle trimestriel* soit 3,8 injections) est peut être *insuffisant dans le traitement des OVCR* pour maintenir le gain d'acuité visuelle obtenu la 1ère année.

Ces conclusions sont confirmées par l'étude de Risard et col. qui ont comparé un suivi mensuel à un suivi trimestriel dès la première année, après une série de 3 IVR mensuelles initiales [47]. Le gain visuel était inférieur dans le groupe suivi trimestriellement, mais le passage à un suivi mensuel la 2ème année permettait de récupérer l'écart entre les 2 groupes.

Si le rythme mensuel est poursuivi la 2ème année, le gain visuel (de 17,8 lettres) obtenu la 1ère année s'est maintenu dans l'étude de Chang, avec une moyenne de 6,6 IVR la 2ème année.

Critères d'inclusion de BRAVO	Principaux Critères d'exclusion
<ul style="list-style-type: none"> ✓ Œdème maculaire secondaire à une OBV diagnostiquée depuis moins de 1 an ✓ AV entre 20/40 et 20/320 ✓ Épaisseur maculaire > 250µ 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ AVC ou infarctus récent < 3 mois ✓ Gain d'AV supérieur à 10 lettres entre la visite initiale et la date de décision de l'injection (environ 28 jours) ✓ Déficit pupillaire afférant prononcé
<p>Traitement de sauvetage par laser possible à M3 et M9 si :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ AV ≤ 20/40 ou CRT ≥ 250µ ▪ Gain AV ≤ 5 lettres ou baisse de CRT ≤ 50µ comparé à l'état 3 mois auparavant 	
<p>Critères de réinjection en phase PRN : AV ≤ 20/40 ou CRT ≥ 250µ</p>	

PRN : « pro re nata », AV : acuité visuelle, AVC : accident vasculaire cérébral, CRT : « central retinal thickness » ou épaisseur maculaire centrale en OCT, M3 et M9 : 3ème et 9ème mois.

Tableau 3 : Critères de l'étude BRAVO (ranibizumab dans les OBV)

Conversion ischémique

Les groupes de patients traités par IVR 0,3 mg ou 0,5 mg dès l'inclusion présentaient statistiquement moins de *rubéose irienne* (9 yeux dans le groupe témoin, 2 dans le groupe 0,3mg, et 1 dans le groupe 0,5mg) ou de glaucome néovasculaire (9 yeux dans le groupe témoin, aucun dans le groupe 0,3mg et dans le groupe 0,5mg).

Analyse des sous-groupes – facteurs pronostiques

Le gain d'AV (à 6 mois) était plus important dans le groupe traité que dans le groupe témoin quels que soient l'acuité initiale, le délai entre le diagnostic et le traitement, l'âge du patient, les traitements antérieurs, les antécédents de chirurgie de la cataracte. D'après cette étude, il n'existait pas de *non-répondeurs* au traitement [48].

Effets secondaires

Aucun cas d'endophtalmie, de décollement de rétine, ou de déchirure rétinienne n'a été observé durant l'étude. Des événements indésirables mineurs ont été décrits comme une uvéite antérieure, une hyalite ou une hémorragie intravitréenne. Les événements secondaires sévères potentiellement liés à l'injection d'anti-VEGF (accident vasculaire cérébral, infarctus du myocarde, angine de poitrine, hypertension artérielle) ont été recensés. Ces événements sont survenus dans le groupe témoin (2 infarctus, 1 hypertension artérielle) dans le groupe IVR 0,3 mg (2 infarctus) et dans le groupe IVR 0,5 mg (2 infarctus et 1 AVC) avec la même fréquence.

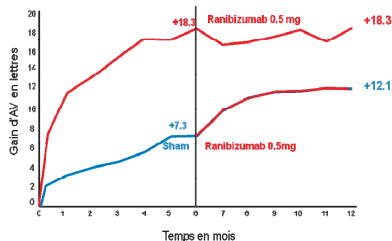


Figure 5 : Evolution de l'acuité visuelle moyenne dans l'étude BRAVO pour les OBV. Comparaison du groupe contrôle (Sham) et du groupe traité par 0,5mg de ranibizumab, à 6 mois et à 1 an (le groupe contrôle a reçu à la demande du ranibizumab entre 6 et 12 mois). D'après Campochiaro et coll.[49] et Ho et coll. [63].

RESULTATS DANS LES OBV

Le pendant de l'étude CRUISE pour les OBV est l'étude BRAVO (BRANCH Vein Occlusion Study), la première étude randomisée publiée sur l'efficacité d'un traitement anti-VEGF dans les OBV. Les critères d'inclusion étaient superposables à ceux de CRUISE (Tableau 3). Les 397 patients inclus étaient randomisés en 3 groupes : injection simulée pour le groupe témoin, IVR de 0,3mg et de 0,5mg. L'injection était mensuelle systématique dans les 6 premiers mois. Cette phase de traitement était suivie par une phase d'observation de 6 mois où un traitement à la demande (PRN) pouvait être administré.

De plus, tous les patients pouvaient recevoir un traitement laser « de secours » par grille maculaire à partir du 3^{ème} mois suivant l'inclusion. Les indications de traitement par laser étaient une acuité visuelle inférieure à 20/40 ou une épaisseur maculaire supérieure à 250 µm et un gain inférieur à 5 lettres ou une décroissance de l'épaisseur maculaire inférieure à 50 µm.

Résultats à 6 mois

Les deux groupes de patients traités par IVR 0,3mg et 0,5 mg ont gagné en moyenne 16,6 et 18,3 lettres respectivement à 6 mois, et le groupe contrôle seulement 7,3 lettres ($p < 0,0001$) [49]. De manière concomitante avec l'amélioration de l'acuité visuelle, les 2 groupes de patients traités (0,3mg et 0,5 mg) ont présenté une réduction de l'épaisseur maculaire de respectivement 337µ et 345µ en moyenne, et le groupe contrôle seulement 158µ ($p < 0,001$). Plus de patients du groupe témoin ont reçu un traitement laser « de secours » en comparaison aux groupes traités (55% versus 19% et 20%).

Résultats à 1 an

L'acuité visuelle s'est maintenue durant le 2^{ème} semestre pour le groupe IVR 0,3mg et IVR 0,5 mg (16,4 et 18,3 lettres) et un gain de 4,8 lettres a été observé pour le groupe initialement témoin qui a été traité par 0,5 mg pendant le 2^{ème} semestre (Fig. 5) [50]. La diminution de l'épaisseur maculaire était similaire dans les 3 groupes à un an. Le nombre d'injections nécessaires lors du 2^{ème} semestre était de 2,7 (IVR 0,5 mg), 2,8 (IVR 0,3 mg) et 3,6 (groupe témoin/IVR 0,5 mg).

Résultats à 2 ans

Les résultats à 2 ans de l'étude HORIZON, qui est le prolongement de l'étude BRAVO, ont été rapportés au congrès de l'ARVO 2011 [46]. Il s'agit d'une étude ouverte simple bras. Les patients rece-

vaient une injection intravitréenne de ranibizumab 0,5 mg si l'épaisseur maculaire était supérieure à 250 µm ou s'il existait un œdème maculaire qui affectait la vision. Le contrôle était *trimestriel*. Les patients pouvaient recevoir un traitement laser « de secours » par grille maculaire.

Les patients issus de BRAVO ont reçu en moyenne 2,5 injections la deuxième année. Le gain d'acuité visuelle s'est maintenu entre la fin de la première année et la fin de la deuxième année. Les groupes de patients traités par IVR, témoin/0,3mg, 0,5mg ont gagné en moyenne à la fin de la deuxième année 15,6 lettres, 14,9 lettres et 17,5 lettres versus 19,2 lettres 16,8 et 13,2 à la fin de la première année. La réduction de l'épaisseur maculaire s'est également maintenue la 2^{ème} année (respectivement 304 µm 291 µm et 330 µm à la fin de la deuxième année versus 298 µm 307 µm et 360 µm à la fin de la première année). Aucun effet secondaire relatif à l'usage aux long cours des anti-VEGF n'a été identifié.

Analyse des sous-groupes

Le gain d'AV (à 6 mois) était plus important dans le groupe traité que dans le groupe témoin quels que soient l'AV initiale, le délai entre le diagnostic et le traitement, l'âge du patient, les traitements antérieurs, les antécédents de chirurgie de la cataracte. Dans cette étude, *il n'existait pas de patients 'non-répondeurs au traitement'* mais certains sous-groupes de patients (*âge jeune, court délai* entre le diagnostic et le traitement et basse AV) [51] étaient meilleurs répondeurs aux injections.

IV-4-2.4. EFFETS SECONDAIRES COMPARES DES ANTI-VEGF

Tous les auteurs s'accordent sur le faible risque d'effet secondaire sur le plan général et sur le plan local après les IVT. Cependant, cette classe thérapeutique expose au risque théorique d'accident vasculaire ischémique cardiaque ou cérébral, si une petite partie du produit pharmacologique passe dans la circulation générale, et potentiellement à une *majoration de la composante ischémique* de la rétinopathie et à une *diminution des facteurs de neuroprotection*. Sur ce dernier point, si des observations ont été rapportées [52, 53], il reste difficile de prouver la responsabilité de l'anti-VEGF car l'aggravation de la composante ischémique est une particularité évolutive très fréquente des OVR.

Récemment, des cohortes prospectives et rétrospectives ont tenté de comparer la tolérance des injections intravitréennes des anti-VEGF dans le traitement de la DMLA, où ils sont déjà utilisés à grande échelle depuis de nombreuses années. Curtis et coll.

ont mené une *étude de cohorte Nord-Américaine sur 146.942 patients* bénéficiant de l'assurance maladie et traités pour une DMLA, chez qui ils ont analysé de façon rétrospective les effets secondaires liés à l'utilisation de 4 thérapeutiques : la photothérapie dynamique (servant de groupe contrôle), le pegaptanib de sodium, le bevacizumab et le ranibizumab [54]. La mortalité était significativement inférieure après traitement par ranibizumab en comparaison au bevacizumab (odds ratio : 0,86 ; IC : 0,75 à 0,98). De même, les accidents vasculaires cérébraux étaient également significativement moins fréquents avec le ranibizumab en comparaison au bevacizumab (odds ratio : 0,78 ; IC : 0,64 à 0,96) [54].

Dans l'*étude prospective CATT* comparant l'efficacité et la tolérance du bevacizumab et du ranibizumab dans le traitement de la DMLA exsudative chez 1208 patients, la fréquence des effets secondaires vasculaires (accident vasculaire cérébral, infarctus du myocarde, accident thromboembolique, décès) était *similaire dans les 2 groupes*. On notait un taux plus élevé de complications systémiques sévères nécessitant une hospitalisation (principalement d'ordre digestif, urinaire ou pneumologique) après bevacizumab qu'après ranibizumab (24% versus 19%) [55]. La fréquence des endophtalmies post-IVT était de 0,04% après ranibizumab et de 0,07% après bevacizumab (différence non significative).

Toujours dans le même état d'esprit, lors du dernier congrès ARVO en mai 2011, Gower et coll. ont présenté les résultats d'une analyse rétrospective sur les effets secondaires associés au bevacizumab et au ranibizumab, sur une cohorte de 74.267 individus. Ils ont retrouvé une augmentation du risque d'AVC hémorragique de 57% et de la mortalité de 11% dans le groupe traité par bevacizumab en comparaison au groupe traité par ranibizumab [56]. Dans cette étude rétrospective, l'interprétation des résultats était limitée par l'impossibilité de relier ces fréquences aux comorbidités éventuellement associées.

Une élévation prolongée de la pression oculaire a été rapportée dans environ 6% des cas après des IVT répétées d'anti-VEGF dans la DMLA [57], nécessitant un traitement hypotonisant voire une intervention chirurgicale. Cette complication semblait plus fréquente après bevacizumab (9,9%) qu'après ranibizumab (3,1%), et survenait plus souvent chez les patients ayant un glaucome préexistant. Aucune donnée n'existe actuellement sur le

risque d'élévation de la pression intraoculaire après IVT répétées au décours d'une OVR.

En conclusion, les IVT d'anti-VEGF sont efficaces dans le traitement de l'œdème maculaire des OVR, et bien tolérées malgré le risque potentiel lié au passage systémique de cette classe pharmacologique. L'augmentation du risque cardiovasculaire après bevacizumab retrouvé par Gower n'est pas confirmée par d'autres grandes études prospectives ou de cohortes.

En pratique, ces médicaments peuvent être utilisés avec presque la même sécurité clinique, tout en sachant que sur le plan juridique, le bevacizumab, (certes 40 fois moins coûteux aux USA), n'a pas d'autorisation de mise sur le marché en France.

RÉFÉRENCES

- Argon laser photocoagulation for macular edema in branch vein occlusion. The Branch Vein Occlusion Study Group. *American journal of ophthalmology* 1984;98:271-82.
- Wroblewski JJ, Wells JA, 3rd, Adams AP, Buggage RR, Cunningham ET, Jr., Goldbaum M et al. Pegaptanib sodium for macular edema secondary to central retinal vein occlusion. *Archives of ophthalmology* 2009;127:374-80.
- Angulo Bocco MC, Glacet-Bernard A, Zourhani A, Coscas G, Soubrane G. Intravitreal injection: retrospective study on 2028 injections and their side effects. *Journal français d'ophtalmologie* 2008;31:693-8.
- Dethorey G, Glacet-Bernard A, Coscas G, Soubrane G, Souied E. Comparaison du traitement par Pegaptanib sodium (Macugen®) et par Ranibizumab (Lucentis®) de l'œdème maculaire secondaire à l'occlusion de la veine centrale de rétine. *Société Fr Ophtalmol, Paris, mai 2011:(communication affichée).*
- Wroblewski JJ, Wells JA, 3rd, Gonzales CR. Pegaptanib sodium for macular edema secondary to branch retinal vein occlusion. *American journal of ophthalmology* 2010;149:147-54.
- Rosenfeld PJ, Fung AE, Puliafito CA. Optical coherence tomography findings after an intravitreal injection of bevacizumab (avastin) for macular edema from central retinal vein occlusion. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 2005;36:336-9.
- Stahl A, Agostini H, Hansen LL, Feltgen N. Bevacizumab in retinal vein occlusion-results of a prospective case series. *Graefes's archive for clinical and experimental ophthalmology* 2007;245:1429-36.
- Kriechbaum K, Michels S, Prager F, Georgopoulos M, Funk M, Geitzner W et al. Intravitreal Avastin for macular oedema secondary to retinal vein occlusion: a prospective study. *The British journal of ophthalmology* 2008;92:518-22.
- Kriechbaum K, Prager F, Geitzner W, Benesch T, Schütze C, Simader C et al. Association of retinal sensitivity and morphology during antiangiogenic treatment of retinal vein occlusion over one year. *Ophthalmology* 2009;116:2415-21.
- Costa RA, Jorge R, Calucci D, Melo LA, Jr., Cardillo JA, Scott IU. Intravitreal bevacizumab (avastin) for central and hemicentral retinal vein occlusions: IBeVO study. *Retina (Philadelphia, Pa)* 2007;27:141-9.
- Hung KH, Lee SM, Lee SY, Lee FL, Yang CS. Intravitreal bevacizumab (avastin) in the treatment of macular edema associated with perfused retinal vein occlusion. *J Ocul Pharmacol Ther* 2010;26:85-90.
- Matsumoto Y, Freund KB, Peiretti E, Cooney MJ, Ferrara DC, Yannuzzi LA. Rebound macular edema following bevacizumab (Avastin) therapy for retinal venous occlusive disease. *Retina (Philadelphia, Pa)* 2007;27:426-31.
- Wu L, Arevalo JF, Berrocal MH, Maia M, Roca JA, Morales-Canton V et al. Comparison of two doses of intravitreal bevacizumab as primary treatment for macular edema secondary to central retinal vein occlusion: results of the pan American collaborative retina study group at 24 months. *Retina (Philadelphia, Pa)* 2010;30:1002-11.
- Stahl A, Struebin I, Hansen LL, Agostini HT, Feltgen N. Bevacizumab in central retinal vein occlusion: a retrospective analysis after 2 years of treatment. *European journal of ophthalmology* 2010;20:180-5.
- Pournaras JA, Nguyen C, Vaudaux JD, Konstantinidis L, Ambresin A, Wolfensberger T. Treatment of central retinal vein occlusion-related macular edema with intravitreal bevacizumab (Avastin): preliminary results. *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde* 2008;225:397-400.
- Priglinger SG, Wolf AH, Kreuzer TC, Kook D, Hofer A, Strauss RW et al. Intravitreal bevacizumab injections for treatment of central retinal vein occlusion: six-month results of a prospective trial. *Retina (Philadelphia, Pa)* 2007;27:1004-12.
- Spaide RF, Chang LK, Klanecnik JM, Yannuzzi LA, Sorenson J, Slakter JS et al. Prospective study of intravitreal ranibizumab as a treatment for decreased visual acuity secondary to central retinal vein occlusion. *American journal of ophthalmology* 2009;147:298-306.
- Hoeh AE, Ruppenstein M, Ach T, Dithmar S. OCT patterns of macular edema and response to bevacizumab therapy in retinal vein occlusion. *Graefes's archive for clinical and experimental ophthalmology* 2010;248:1567-72.
- Ach T, Hoeh AE, Schaal KB, Scheuerle AF, Dithmar S. Predictive factors for changes in macular edema in intravitreal bevacizumab therapy of retinal vein occlusion. *Graefes's archive for clinical and experimental ophthalmology* 2010;248:155-9.

20. Gregori NZ, Rosenfeld PJ, Puliafito CA, Flynn HW, Jr., Lee JE, Mavroufides EC et al. One-year safety and efficacy of intravitreal triamcinolone acetonide for the management of macular edema secondary to central retinal vein occlusion. *Retina (Philadelphia, Pa)* 2006;26:889-95.
21. Ehrlich R, Ciulla TA, Moss AM, Harris A. Combined treatment of intravitreal bevacizumab and intravitreal triamcinolone in patients with retinal vein occlusion: 6 months of follow-up. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2010;248:375-80.
22. Prager F, Michels S, Kriechbaum K, Georgopoulos M, Funk M, Geitzener W et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) for macular oedema secondary to retinal vein occlusion: 12-month results of a prospective clinical trial. *The British journal of ophthalmology* 2009;93:452-6.
23. Gregori NZ, Gaitan J, Rosenfeld PJ, Puliafito CA, Feuer W, Flynn HW, Jr. et al. Long-term safety and efficacy of intravitreal bevacizumab (Avastin) for the management of central retinal vein occlusion. *Retina (Philadelphia, Pa)* 2008;28:1325-37.
24. Gregori NZ, Rattan GH, Rosenfeld PJ, Puliafito CA, Feuer W, Flynn HW, Jr. et al. Safety and efficacy of intravitreal bevacizumab (avastin) for the management of branch and hemiretinal vein occlusion. *Retina (Philadelphia, Pa)* 2009;29:913-25.
25. Alkuraya HS, Al-Kharashi AS, Alharthi E, Chaudhry IA. Acute endophthalmitis caused by *Staphylococcus lugdunensis* after intravitreal bevacizumab (Avastin) injection. *International ophthalmology* 2009;29:411-3.
26. Marticorena J, Romano MR, Heimann H, Stappler T, Gibran K, Groenewald C et al. Intravitreal bevacizumab for retinal vein occlusion and early growth of epiretinal membrane: a possible secondary effect? *The British journal of ophthalmology* 2010.
27. Furino C, Boscia F, Cardascia N, Alessio G, Sborgia C. Hemorrhagic Macular Infarction After Intravitreal Bevacizumab for Central Retinal Vein Occlusion. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 2010;1-2.
28. Tao Y, Hou J, Jiang YR, Li XX, Jonas JB. Intravitreal bevacizumab vs triamcinolone acetonide for macular oedema due to central retinal vein occlusion. *Eye (London, England)* 2010;24:810-5.
29. Ekdawi NS, Bakri SJ. Intravitreal triamcinolone and bevacizumab combination therapy for macular edema due to central retinal vein occlusion refractory to either treatment alone. *Eye (London, England)* 2007;21:1128-30.
30. Wu L, Arevalo JF, Berrocal MH, Maia M, Roca JA, Morales-Canton V et al. Comparison of two doses of intravitreal bevacizumab as primary treatment for macular edema secondary to branch retinal vein occlusions: results of the Pan American Collaborative Retina Study Group at 24 months. *Retina* 2009;29:1396-403.
31. Byun YJ, Roh MI, Lee SC, Koh HJ. Intravitreal triamcinolone acetonide versus bevacizumab therapy for macular edema associated with branch retinal vein occlusion. *Graefes's archive for clinical and experimental ophthalmology* 2010;248:963-71.
32. Rabena MD, Pieramici DJ, Castellarin AA, Nasir MA, Avery RL. Intravitreal bevacizumab (Avastin) in the treatment of macular edema secondary to branch retinal vein occlusion. *Retina (Philadelphia, Pa)* 2007;27:419-25.
33. Jaissle GB, Ziemssen F, Petermeier K, Szurman P, Ladewig M, Gelissen F et al. [Bevacizumab for treatment of macular edema secondary to retinal vein occlusion]. *Ophthalmologie* 2006;103:471-5.
34. Hoeh AE, Ach T, Schaal KB, Scheuerle AF, Dithmar S. Long-term follow-up of OCT-guided bevacizumab treatment of macular edema due to retinal vein occlusion. *Graefes's archive for clinical and experimental ophthalmology* 2009;247:1635-41.
35. Ota M, Tsujikawa A, Murakami T, Kita M, Miyamoto K, Sakamoto A et al. Association between integrity of foveal photoreceptor layer and visual acuity in branch retinal vein occlusion. *The British journal of ophthalmology* 2007;91:1644-9.
36. Chung EJ, Hong YT, Lee SC, Kwon OW, Koh HJ. Prognostic factors for visual outcome after intravitreal bevacizumab for macular edema due to branch retinal vein occlusion. *Graefes's archive for clinical and experimental ophthalmology* 2008;246:1241-7.
37. Kim JY, Park SP. Comparison between intravitreal bevacizumab and triamcinolone for macular edema secondary to branch retinal vein occlusion. *Korean J Ophthalmol* 2009;23:259-65.
38. Hou J, Tao Y, Jiang YR, Li XX, Gao L. Intravitreal bevacizumab versus triamcinolone acetonide for macular edema due to branch retinal vein occlusion: a matched study. *Chinese medical journal* 2009;122:2695-9.
39. Cheng KC, Wu WC, Chen KJ. Intravitreal triamcinolone acetonide vs bevacizumab for treatment of macular edema secondary to branch retinal vein occlusion. *Eye (London, England)* 2009;23:2023-33.
40. Cekic O, Cakir M, Yazici AT, Alagoz N, Bozkurt E, Faruk Yilmaz O. A comparison of three different intravitreal treatment modalities of macular edema due to branch retinal vein occlusion. *Current eye research* 2010;35:925-9.
41. Russo V, Barone A, Conte E, Prascina F, Stella A, Noci ND. Bevacizumab compared with macular laser grid photocoagulation for cystoid macular edema in branch retinal vein occlusion. *Retina (Philadelphia, Pa)* 2009;29:511-5.
42. Salinas-Alaman A, Zarranz-Ventura J, Caire Gonzalez-Jauregui JM, Sadaba-Echarri LM, Barrio-Barrio J, Garcia-Layana A. Intravitreal bevacizumab associated with grid laser photocoagulation in macular edema secondary to branch retinal vein occlusion. *Eur J Ophthalmol* 2010.

43. Puche N, Glacet A, Mimoun G, Zourdani A, Coscas G, Soubrane G. Intravitreal ranibizumab for macular oedema secondary to retinal vein occlusion: a retrospective study of 34 eyes. *Acta ophthalmologica* 2010.
44. Feiner LRR, Saroj N, Li Z, Rundle A, Gray S, Yee Murahashi W. Anatomical outcomes of the CRUISE study of Intravitreal Ranibizumab in Patients with Macular Edema Following Central Retinal Vein Occlusion. *ARVO* 2010:A107.
45. Campochiaro PA, Brown DM, Awh CC, Lee SY, Gray S, Saroj N et al. Sustained Benefits from Ranibizumab for Macular Edema following Central Retinal Vein Occlusion: Twelve-Month Outcomes of a Phase III Study. *Ophthalmology* 2011.
46. Campochiaro PA YL, Lai P, Beres T. Safety and efficacy outcomes of Open-label Ranibizumab in retinal vein occlusion: HORIZON extension study. *ARVO, Fort Lauderdale Poster* 2011;4869.
47. Risard SM, Pieramici DJ, Rabena MD, Basefsky JC, Avery RL, Castellarin AA et al. Intravitreal Ranibizumab for Macular Edema Secondary to Central Retinal Vein Occlusion. *Retina (Philadelphia, Pa)* 2011.
48. Regillo CDRR, Saroj N, Li Z, Rundle A, Gray S, Yee Murahashi W. Subgroup Analyses of Visual Acuity Outcomes in the CRUISE Study of intravitreal Ranibizumab in patients with macular following central retinal vein occlusions. *ARVO, Fort Lauderdale Poster* 2010:A109.
49. Campochiaro PA, Heier JS, Feiner L, Gray S, Saroj N, Rundle AC et al. Ranibizumab for macular edema following branch retinal vein occlusion: six-month primary end point results of a phase III study. *Ophthalmology* 2010;117:1102-12 e1.
50. Brown DM, Campochiaro PA, Bhisitkul RB, Ho AC, Gray S, Saroj N et al. Sustained Benefits from Ranibizumab for Macular Edema Following Branch Retinal Vein Occlusion: 12-Month Outcomes of a Phase III Study. *Ophthalmology* 2011.
51. Singer M GS, Yee Murahashi W, Saroj N, Rundle A, Rubio R. Subgroup analyses of Visual Acuity Outcomes in the BRAVO study of intravitreal Ranibizumab in patients with Macular Edema following Branch Retinal Vein Occlusion. *ARVO* 2010:A104.
52. Terui T, Kondo M, Sugita T, Ito Y, Kondo N, Ota I et al. Changes in Area of Capillary Nonperfusion after Intravitreal Injection of Bevacizumab in Eyes with Branch Retinal Vein Occlusion. *Retina (Philadelphia, Pa)* 2011.
53. Prunte C, Sacu S, Pemp B, Matt G, Weiger G, Garhöfer G et al. Response of Retinal Vessels to Anti Vascular Endothelial Growth Factor treatment in patients with Branch Retinal Vein Occlusion. *ARVO* 2010:Fort Lauderdale, poster#3567.
54. Curtis LH, Hammill BG, Schulman KA, Cousins SW. Risks of mortality, myocardial infarction, bleeding, and stroke associated with therapies for age-related macular degeneration. *Archives of ophthalmology* 2010;128:1273-9.
55. Martin DF, Maguire MG, Ying GS, Grunwald JE, Fine SL, Jaffe GJ. Ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration. *The New England journal of medicine* 2011;364:1897-908.
56. Gower E CS, Chu L, Varma R, Klein K. Adverse Event Rates Following Intravitreal Injection of Avastin or Lucentis for Treating Age-Related Macular Degeneration *ARVO, Fort Lauderdale* 2011;6644.
57. Good TJ, Kimura AE, Mandava N, Kahook MY. Sustained elevation of intraocular pressure after intravitreal injections of anti-VEGF agents. *The British journal of ophthalmology* 2011;95:1111-4.
58. Chen CH, Chen YH, Wu PC, Chen YJ, Lee JJ, Liu YC et al. Treatment of branch retinal vein occlusion induced macular edema in treatment-naïve cases with a single intravitreal triamcinolone or bevacizumab injection. *Chang Gung medical journal* 2010;33:424-35.
59. Figueroa MS, Contreras I, Noval S, Arruabarrena C. Results of bevacizumab as the primary treatment for retinal vein occlusions. *The British journal of ophthalmology* 2010;94:1052-6.
60. Hsu J, Kaiser RS, Sivalingam A, Abraham P, Fineman MS, Samuel MA et al. Intravitreal bevacizumab (avastin) in central retinal vein occlusion. *Retina (Philadelphia, Pa)* 2007;27:1013-9.
61. Brown DM, Campochiaro PA, Singh RP, Li Z, Gray S, Saroj N et al. Ranibizumab for macular edema following central retinal vein occlusion: six-month primary end point results of a phase III study. *Ophthalmology* 2010;117:1124-33 e1.
62. Feiner LRR, Saroj N, Li Z, Rundle A, Gray S, Yee Murahashi W. Anatomical outcomes of the CRUISE study of Intravitreal Ranibizumab in Patients with Macular Edema Following Central Retinal Vein Occlusion. *ARVO* 2010:poster #3564.
63. Ho AC, Gray S, Rundle AC, Li Z, Murahashi WY, Rubio RG. Ranibizumab in patients with macular edema following retinal vein occlusion : 12 month outcomes of BRAVO and CRUISE. *ARVO* 2010:poster#6452, Fort Lauderdale, FL.

INJECTION INTRA-VITREENNE DE FIBRINOLYTIQUES

Violaine CAILLAUX, Agnès GLACET-BERNARD

IV-4-3. INJECTION INTRA-VITREENNE DE FIBRINOLYTIQUES

Dans le but d'éviter les complications systémiques observées avec les traitements fibrinolytiques, qui peuvent mettre parfois en jeu le pronostic vital (voir Chapitre IV-1-3.), plusieurs équipes ont tenté d'administrer ces substances pharmacologiques par voie intravitréenne.

Dans une étude pilote, l'injection de rt-PA n'avait pas donné lieu des complications hémorragiques sévères [1]. Des études prospectives, randomisées et contrôlées ont ensuite été réalisées, donnant des résultats discordants [2-4]. Les séries avec injection très précoces, dans les 3 jours suivant le début de l'occlusion, semblaient avoir des résultats supérieurs à celles avec injection dans les 21 jours.

Cependant, plusieurs auteurs s'interrogeaient sur le passage réel du fibrinolytique, caractérisé par une brève durée d'action, à travers la cavité vitréenne puis à travers la paroi vasculaire ; cette limitation pourrait expliquer une mauvaise biodisponibilité du produit au niveau du site de l'injection.

Par ailleurs, des altérations diffuses de l'épithélium pigmentaire au pôle postérieur avec baisse de l'acuité visuelle centrale ont été décrites suite à l'injection dans la cavité vitréenne de doses allant de 50 à 100 mg de rt-PA (Ruiz LaPuente et col. 1999, communication non publiée), amenant à réduire la quantité couramment injectée.

Des études expérimentales plus récentes ont mis en évidence que la toxicité rétinienne du rt-PA semble majorée de manière dose-dépendante par la présence d'une d'OVCr [5]. Plus récemment, une étude expérimentale a évalué l'efficacité d'injection intravitréenne et sous-rétinienne de rt-PA dans l'occlusion veineuse chez le lapin [6]. La reperfusion de l'occlusion n'était pas améliorée de manière statistiquement significative avec ces 2 thérapeutiques. Cette dernière étude semble sonner le glas des injections intra-vitréennes de fibrinolytiques.

Dans la plus récente série de patients recevant une injection intravitréenne de 25 mg de rt-PA mélangés à 4 mg de triamcinolone pour le traitement de l'œdème maculaire des OVCr [7], on peut donc raisonnablement se demander si l'action observée n'était pas liée uniquement à la triamcinolone.

En conclusion, les IVT de fibrinolytiques, séduisante dans le principe d'éviter leurs complications systémiques des fibrinolytiques, n'ont pas démontrés leur efficacité dans le traitement des OVCr.

RÉFÉRENCES

1. Lahey JM, Fong DS, Kearney J. Intravitreal tissue plasminogen activator for acute central retinal vein occlusion. *Ophthalmic Surg Lasers* 1999;30:427-34.
2. Elman MJ, Raden RZ, Carrigan A. Intravitreal injection of tissue plasminogen activator for central retinal vein occlusion. *Trans Am Ophthalmol Soc* 2001;99:219-21; discussion 22-3.
3. Glacet-Bernard A, Kuhn D, Vine AK, Oubraham H, Coscas G, Soubrane G. Treatment of recent onset central retinal vein occlusion with intravitreal tissue plasminogen activator: a pilot study. *Br J Ophthalmol* 2000;84:609-13.
4. Ghazi NG, Noureddine B, Haddad RS, Jurdi FA, Bashshur ZF. Intravitreal tissue plasminogen activator in the management of central retinal vein occlusion. *Retina* 2003;23:780-4.
5. Yamamoto T, Kamei M, Kunavisarut P, Suzuki M, Tano Y. Increased retinal toxicity of intravitreal tissue plasminogen activator in a central retinal vein occlusion model. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2008;246:509-14.
6. Ameri H, Kim JG, Ratanapakorn T, Chader GJ, Humayun MS. Intravitreal and subretinal injection of tissue plasminogen activator (tPA) in the treatment of experimentally created retinal vein occlusion in rabbits. *Retina* 2008;28:350-5.
7. Yamamoto T, Kamei M, Sayanagi K, Matsumura N, Nishida K, Sakaguchi H et al. Simultaneous intravitreal injection of triamcinolone acetonide and tissue plasminogen activator for central retinal vein occlusion: a pilot study. *Br J Ophthalmol* 2010.

LES POSSIBILITES DE LA CHIRURGIE

IV-5-1. CHIRURGIE DE DECOMPRESSION

Jean-François KOROBERNIK

IV-5-1.1. NEUROTOMIE RADIAIRE

LE PRINCIPE DE LA NEUROTOMIE RADIAIRE

Une des hypothèses étiologiques de l'OVCR est basée sur l'anatomie de la papille optique. Le siège d'une occlusion de la veine centrale de la rétine se ferait au niveau de la lame criblée car l'anneau scléral inextensible limiterait l'expansion et les mouvements des vaisseaux rétinéens, ce qui perturberait le flux sanguin et induirait les déséquilibres qui mèneraient à l'occlusion veineuse.

En 2001, Opremacak a proposé une technique chirurgicale endoculaire appelée « Neurotomie Optique Radiaire » (NOR) [1]. La technique consistait, après vitrectomie, à utiliser une micro-lame pour faire une incision au bord du nerf optique, en nasal le plus souvent, relaxant théoriquement l'anneau scléral. Cette section était faite de façon radiaire pour éviter de créer des lésions sur les fibres optiques, et sous hypertension maintenue quelques minutes pour éviter toute hémorragie. Dans cette série de 11 patients atteints d'OVCR sévères ayant une acuité inférieure à 1/10, une amélioration rapide de l'acuité visuelle a été constatée chez 73 % des patients.

RESULTATS DES PRINCIPALES ETUDES

Pour Le Rouic, dans une étude prospective monocentrique non comparative sur dix yeux de 10 patients, une diminution de l'épaisseur maculaire au 3^e mois a été démontrée sur l'OCT (passant en moyenne de 580µ à 361µ en postopératoire) avec un gain d'acuité visuelle de 10 lettres ETDRS (2 lignes) et une amélioration du déficit visuel moyen sur la périmétrie automatisée [2].

Dans une étude prospective interventionnelle non contrôlée sur 14 patients dont l'acuité visuelle préopératoire était inférieure à 20/125, Garcia-Arurii a constaté une amélioration de l'acuité visuelle de plus d'une ligne chez 57% des patients et plus de 2 lignes chez 43% des patients. Sur l'OCT, l'épaisseur maculaire avait diminué de 282µ en moyenne. Des *shunts rétino-choroïdiens* (Fig. 1) se sont développés dans 6 yeux (43%) au niveau du site de la neurotomie [3].

Dans une étude rétrospective menée sur 6 patients



Figure 1 : Aspect postopératoire à la suite d'une neurotomie radiaire pour OVCR. Une anastomose rétino-choroïdienne est bien visible en nasal de la papille, au site de l'incision radiaire du nerf optique (flèche).

ayant une OVCR depuis en moyenne 2 mois et demi, Spaide a retrouvé que la valeur de l'épaisseur maculaire était directement corrélée à l'apparition de la **circulation collatérale rétino-choroïdienne** ($P = 0,008$) [4]. Une circulation collatérale de calibre significatif était retrouvée chez 3 patients (50%), de moyen calibre chez 2 patients et absente chez 1 patient.

Opremacak et col., dans une étude portant sur 117 cas consécutifs d'OVCR associée à une baisse sévère d'acuité visuelle (20/200 ou moins), a retrouvé une amélioration anatomique et clinique dans 95% des cas, confirmée par l'angiographie à la fluorescéine [5]. L'acuité visuelle s'est améliorée de 2,5 lignes en moyenne dans 71% des cas. Une néovascularisation du segment antérieur a été constatée chez 6% des patients. Aucune complication sérieuse liée à la procédure chirurgicale n'a été signalée. Par contre, un œdème et une pigmentation maculaires étaient observés et corrélés à une altération de la fonction maculaire.

Dans une 2^{ème} étude de la même équipe, une **injection intravitréenne (IVT) de 4 mg de triamcinolone** a été ajoutée à la vitrectomie chez 63 nouveaux patients consécutifs [6]. Les résultats anatomiques et visuels ont été comparés à ceux de la série précédente et étaient pratiquement identiques. Un œdème et une pigmentation maculaires ont été diagnostiqués dans 17% et 28% des cas respectivement. Une élévation de la pression intraoculaire a été retrouvée

chez 25% des cas après triamcinolone et un patient a développé une endophtalmie. L'IVT de triamcinolone ne semblait donc pas apporter de bénéfice supplémentaire à la chirurgie de NOR.

Nomoto, dans une série de 15 yeux, a évalué l'effet de la NOR sur la **circulation rétinienne** dans les OVCR [7]. Une *vidéoangiographie* au vert d'indocyanine (ICG) au Scanning Laser Ophthalmoscope (SLO) a été pratiquée 72 heures avant et 3 mois après l'opération, avec une analyse informatisée des images. Une légère amélioration de la circulation rétinienne a été retrouvée dans 50% des cas, apparemment liée à l'apparition des anastomoses rétino-choroïdiennes.

Ce résultat n'a pas été retrouvé par Horio dans une étude prospective interventionnelle chez 7 patients [8]. Le flux sanguin rétinien était mesuré sur des courbes de dilution du colorant sur des vidéoangiogrammes fluorescéiniques. Au 7^{ème} jour, le flux sanguin rétinien était réduit de 28,5 à 21,1 pixels/seconde pour revenir à l'état préopératoire au sixième mois, malgré l'apparition d'anastomoses rétino-choroïdiennes dans tous les cas. L'épaisseur maculaire avait diminué de 711 +/- 271µ à 488 +/- 182µ. Le flux sanguin rétinien ne s'est donc pas amélioré durablement en postopératoire.

Dans une étude allemande faite par Vogel *et col.*, un **examen histopathologique** a été pratiqué sur un œil opéré par NOR pour OVCR, énucléé 18 semaines après la chirurgie suite à un glaucome néovasculaire douloureux [9]. Des fragments déplacés de la membrane de Bruch ont été retrouvés du côté nasal de la papille, entourés par un tissu rétinien. Une discrète cicatrice a été signalée du même côté touchant la lame criblée sans atteindre la sclère adjacente ni les vaisseaux rétiens. Il existait également une atrophie optique profonde avec présence de quelques fibres optiques résiduelles en temporal.

COMPLICATIONS

Schneider *et col.* ont mené en 2005 une étude afin d'évaluer le **déficit périmétrique** après NOR, en mesurant la micropérimétrie au SLO chez 13 patients ayant initialement une acuité visuelle inférieure ou égale à 20/200 [10]. Après un suivi de 8 mois, 6 patients présentaient une perte périmétrique sectorielle émergente de la tête du nerf optique sur le champ visuel de Goldmann, et un léger déficit des fibres nerveuses était noté chez 3 patients. D'autre part, 4 patients avaient un champ visuel normal, mais, chez 3 de ces 4 patients, on retrouvait, à la micropérimétrie au SLO, un déficit absolu

des fibres nerveuses émergeant de l'incision papillaire nasale.

Tsujikawa *et col.* ont mené en 2006 une étude ayant pour but d'évaluer les **déficits du champ visuel** après une NOR sur 8 patients opérés pour une OVCR compliquée d'œdème maculaire [11]. Un déficit périmétrique temporal permanent avec atteinte neurologique a été diagnostiqué dans 88% des cas. Une aggravation du champ visuel postopératoire de 7% à 3 mois et de 21% à 12 mois a été retrouvée. Le tiers des patients toléraient bien le déficit visuel postopératoire mais 1 patient (13%) signalait une incapacité visuelle.

Dans une autre étude portant sur 10 patients ayant une OVCR ischémique, l'acuité visuelle ne s'est pas améliorée en postopératoire malgré une nette diminution de l'épaisseur maculaire sur l'OCT (de 841µ initialement à 162µ à M6) [12]. Un patient a eu une **perforation de l'artère centrale de la rétine** en per-opératoire et un autre a développé un **glaucome néovasculaire**.

Yamamoto a présenté un cas d'**occlusion de l'artère centrale de la rétine** suite à une NOR associée à une vitrectomie et une phacoémulsification chez une patiente de 70 ans, dont l'acuité visuelle a chuté de 20/400 à chuté à l'absence de perception lumineuse en postopératoire [13].

DISCUSSION

La décompression chirurgicale au moyen d'une NOR est une procédure techniquement faisable dans les OVCR, sans complications notables pour certains, mais comportant des risques sérieux pour d'autres.

Les résultats anatomiques et fonctionnels ont été globalement très satisfaisants, avec une amélioration de la fonction visuelle dans 71% des cas, d'autant plus qu'il s'agissait le plus souvent de forme sévères avec acuité initiale très basse. Cependant, il n'est pas certain que le but d'enlever réellement la compression de la veine centrale de la rétine au niveau de la papille ait été atteint ; ce point a été discuté notamment par Hayreh [14].

La NOR et l'apparition d'anastomoses rétino-choroïdiennes se sont montrées inefficaces sur le flux sanguin rétinien et les études histopathologiques, pratiquées sur un œil énucléé 18 semaines après une NOR, n'ont pas confirmé le mécanisme d'action suspecté d'une NOR (enlever la pression mécanique sur la veine centrale de la rétine). La diminution de l'épaisseur maculaire observée en postopératoire pourrait éventuellement n'être liée qu'à la **vitrectomie avec dissection de la hyaloïde posté-**

rieure. De plus, cette technique s'est avérée inefficace dans le traitement des formes ischémiques des OVCR et peut être associée à des complications potentiellement sévères.

En conclusion, des études randomisées et contrôlées seraient nécessaires pour confirmer et analyser ces résultats, mais ces études n'ont pu être réalisées en raison de l'utilisation qui s'est rapidement généralisée des injections intravitréennes d'anti-VEGF.

IV-5-1.2. ADVENTICECTOMIE

PRINCIPES DE L'ADVENTICECTOMIE

La levée chirurgicale de la compression de la branche veineuse par la branche artérielle a été proposée dans le traitement des occlusions de branche veineuse rétinienne (OBV).

En 1988, la première description encourageante de la technique, par Osterloh et Charles, consistait en une section de l'adventice commune entre l'artère et la veine au niveau du croisement, avec décompression de la veine sous-jacente. Cette procédure a conduit, sur un premier cas clinique, à une amélioration de l'acuité visuelle de 20/200 au départ à 20/25 à 8 mois après la chirurgie [15].

ETUDES PUBLIEES

Depuis 1999, au moins 16 études ont été publiées sur la chirurgie des occlusions de branche veineuse rétinienne [16-28]. Le nombre de patients rapporté dans la littérature s'élève à 318. Toutes ces études étaient soit rétrospectives, soit prospectives, avec ou sans groupe contrôle (observation clinique simple ou photo coagulation au laser).

Le recrutement pour chaque étude était relativement restreint (3 pour Le Rouic jusqu'à 43 pour Mester) et les critères d'inclusion étaient difficilement comparables en ce qui concernait l'acuité visuelle, le délai entre le début de l'OBV et le geste chirurgical, le traitement préopératoire par laser ou hémodilution, la forme clinique, l'existence d'une circulation collatérale, la quantification de l'œdème par l'OCT, le statut du vitré (hyaloïde décollée ou non). La durée du suivi était aussi très variable, allant de quelques semaines à 6 ans.

De la même façon la technique chirurgicale variait suivant les équipes pour les gestes suivants : vitrectomie partielle ou complète, ablation de la hyaloïde postérieure, dissection (mono ou bi manuelle) du croisement artério-veineux, séparation de l'artère avec la veine sous-jacente, tentative de mobilisation du thrombus, ablation de la limitante interne au pôle

postérieur ou au niveau du site de la dissection, tamponnement interne, phacoémulsification associée, utilisation de rt-PA. Les instruments étaient également différents d'une étude à une autre : lancette, crochet, ciseaux, pince, vitrectomie 20 ou 25 G.

Toutes ces études, sauf une, constataient en post-opératoire une amélioration significative de l'acuité visuelle et une diminution des hémorragies et de l'œdème maculaire.

La dissection et/ ou la séparation de l'artère et de la veine au niveau du croisement était soit un geste aisé et reproductible pour certains, soit un geste difficile, voire impossible pour d'autres compte tenu des adhérences, des hémorragies empêchant la visualisation correcte, de la situation du croisement et de la taille des vaisseaux. La repermeabilisation veineuse per et/ ou postopératoire n'était pas constante.

Des complications ont été rapportées. Elles étaient dues soit à la vitrectomie proprement dite (cataracte, déchirure rétinienne, décollement de rétine, membrane épi-rétinienne, endophthalmie), soit à la dissection et/ ou à la séparation de l'artère et de la veine sous-jacente (hémorragie rétinienne ou intravitréenne, déchirure rétinienne postérieure, rupture ou lacération vasculaire, lésions de la couche des fibres optiques, scotome, gliose rétinienne, etc.).

DISCUSSION

Le but de ces études était de disséquer l'adventice commune entre l'artère et la veine au niveau du croisement afin de restaurer le flux veineux normal. La *reperfusion* pouvait être visible soit en per opératoire, soit en post opératoire sur les clichés angiographiques. Elle était souvent inconstante et aléatoire, voire inexistante pour certains. Contrairement à Le Rouic qui n'a pas eu d'amélioration fonctionnelle chez ses 3 patients [29], Charbonnel et Figueroa ont un gain de deux lignes d'acuité visuelle respectivement dans 69 % et 73 % de leurs patients, sans signe de reperfusion [19, 20]. Le résultat définitif n'était donc pas forcément lié à l'adventicectomie. Ceci était confirmé par certains cas où des améliorations fonctionnelles étaient observées sans ce geste chirurgical, soit qu'il n'était pas prévu, soit qu'il fut impossible de disséquer la gaine adventicielle commune.

Le geste chirurgical de dissection de l'adventice et de séparation de l'artère et de la veine sous-jacente peut potentiellement entraîner des complications.

Il semblerait donc que la *vitrectomie seule* avec ablation de la hyaloïde postérieure soit efficace, accompagnée ou non de l'ablation de la limitante

interne. Pour Stefansson, le mécanisme d'action de la vitrectomie passe par une amélioration de la circulation des fluides et une augmentation de l'oxygénation des couches internes ischémiques de la rétine [30] (voir Chapitre IV.5.3). Plus récemment, les injections intravitréennes de triamcinolone, d'implant de dexaméthasone (Ozurdex®) ou d'anti-VEGF (bevacizumab ou ranibizumab) ont montré un gain de 2 lignes chez un nombre important de patients, avec nettement moins de complications que la chirurgie, ce qui explique que cette technique ne soit plus vraiment pratiquée [31].

IV-5-2. CREATION D'ANASTOMOSES

Jean-François KROBELNIK

Décrites il y a 50 ans par Verhoeff, les anastomoses rétinio-choroïdiennes permettent théoriquement de contourner le site de l'occlusion veineuse et d'orienter le sang vers la choroïde. Ainsi, l'ischémie et l'œdème rétiens pourraient être améliorés. Ces anastomoses peuvent être créées par la chirurgie ou par le laser.

Anastomose rétinio-choroïdienne au Laser

McAllister a mis au point une technique de photocoagulation ou un surdosage appliqué sur une paroi veineuse peut, en provoquant notamment une rupture de la membrane de Bruch, mettre en communication la circulation veineuse rétinienne et la choroïde. Le bénéfice visuel était obtenu si une anastomose était effectivement réalisée [32]. Celle-ci pouvait être difficile à créer, possiblement en raison des lésions endothéliales des parois veineuses, et des impacts de laser Yag étaient souvent nécessaires en plus des impacts de laser à l'Argon, malgré leur danger potentiel [33]. Les résultats visuels de cette technique, encourageant dans les publications de McAllister, semblaient peu reproductibles par d'autres équipes [32-35].

Les principales complications pouvaient être l'hémorragie intravitréenne (42%), la néovascularisation choroïdienne au site de l'anastomose (21%) et le développement d'une membrane pré-rétinienne (12%). Le timing optimal pour réaliser une telle anastomose reste à déterminer, mais il se situe probablement dans les 4 premiers mois de la maladie, car il fallait en moyenne plus de 2 tentatives pour parvenir à réaliser une telle anastomose (McAllister).

Cette technique difficilement reproductible n'a pas vraiment réussi à s'imposer.

Anastomose rétinio-choroïdienne chirurgicale

L'anastomose par laser étant imprévisible, une approche chirurgicale a été proposée. Dans une étude pilote, une vitrectomie avec 4 incisions rétinio-choroïdiennes (1 dans chaque quadrant) a été tentée, puis la technique a été améliorée par l'utilisation du laser Erbium [36, 37]. De telles indications chirurgicales restent marginales et expérimentales.

RÉFÉRENCES

1. Opremac EM, Bruce RA, Lomeo MD, Ridenour CD, Letson AD, Rehmar AJ. Radial optic neurotomy for central retinal vein occlusion: a retrospective pilot study of 11 consecutive cases. *Retina* 2001;21:408-15.
2. Le Rouic JF, Becquet F, Zanlonghi X, Peronnet P, Pousset-Decre C, Hermouet-Leclair E et al. Traitement des occlusions sévères de la veine centrale de la rétine par neurotomie optique radiaire. Résultats préliminaires. *J Fr Ophtalmol* 2003;26:577-85.
3. Garcia-Arumii J, Boixadera A, Martinez-Castillo V, Castillo R, Dou A, Corcostegui B. Chorioretinal anastomosis after radial optic neurotomy for central retinal vein occlusion. *Arch Ophthalmol* 2003;121:1385-91.
4. Spaide RF, Klancnik JM, Jr., Gross NE. Retinal chorioidal collateral circulation after radial optic neurotomy correlated with the lessening of macular edema. *Retina* 2004;24:356-9.
5. Opremac EM, Rehmar AJ, Ridenour CD, Kurz DE. Radial optic neurotomy for central retinal vein occlusion: 117 consecutive cases. *Retina* 2006;26:297-305.
6. Opremac EM, Rehmar AJ, Ridenour CD, Kurz DE, Borkowski LM. Radial optic neurotomy with adjunctive intraocular triamcinolone for central retinal vein occlusion: 63 consecutive cases. *Retina* 2006;26:306-13.
7. Nomoto H, Shiraga F, Yamaji H, Kageyama M, Takenaka H, Baba T et al. Evaluation of radial optic neurotomy for central retinal vein occlusion by indocyanine green videoangiography and image analysis. *Am J Ophthalmol* 2004;138:612-9.
8. Horio N, Horiguchi M. Retinal blood flow and macular edema after radial optic neurotomy for central retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol* 2006;141:31-34.
9. Vogel A, Holz FG, Loeffler KU. Histopathologic findings after radial optic neurotomy in central retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol* 2006;141:203-5.
10. Schneider U, Inhoffen W, Grisanti S, Bartz-Schmidt KU. Characteristics of visual field defects by scanning laser ophthalmoscope microperimetry after radial optic neurotomy for central retinal vein occlusion. *Retina* 2005;25:704-12.
11. Tsujikawa A, Hangai M, Kikuchi M, Ishida K, Kurimoto Y. Visual field defect after radial optic neurotomy for central retinal vein occlusion. *Jpn J Ophthalmol* 2006;50:158-60.

12. Martinez-Jardon CS, Meza-de Regil A, Dalma-Weiszhausz J, Leizaola-Fernandez C, Morales-Canton V, Guerrero-Naranjo JL et al. Radial optic neurotomy for ischaemic central vein occlusion. *Br J Ophthalmol* 2005;89:558-61.
13. Yamamoto S, Takatsuna Y, Sato E, Mizunoya S. Central retinal artery occlusion after radial optic neurotomy in a patient with central retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol* 2005;139:206-7.
14. Hayreh SS. Radial optic neurotomy for central retinal vein occlusion. *Retina* 2002;22:827; author reply 27.
15. Osterloh MD, Charles S. Surgical decompression of branch retinal vein occlusions. *Arch Ophthalmol* 1988;106:1469-71.
16. Becquet F, Le Rouic JF, Zanlonghi X, Peronnet P, Hermouet-Leclair E, Pousset-Decre C et al. Efficacité du traitement chirurgical de l'œdème maculaire chronique secondaire à une occlusion de branche veineuse rétinienne. *J Fr Ophtalmol* 2003;26:570-6.
17. Cahill MT, Fekrat S. Arteriovenous sheathotomy for branch retinal vein occlusion. *Ophthalmol Clin North Am* 2002;15:417-23.
18. Cahill MT, Kaiser PK, Sears JE, Fekrat S. The effect of arteriovenous sheathotomy on cystoid macular oedema secondary to branch retinal vein occlusion. *Br J Ophthalmol* 2003;87:1329-32.
19. Charbonnel J, Glacet-Bernard A, Korobelnik JF, Nyuouma-Moune E, Pournaras CJ, Colin J et al. 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* 2004;242:223-8.
20. Figueroa MS, Torres R, Alvarez MT. Comparative study of vitrectomy with and without vein decompression for branch retinal vein occlusion: a pilot study. *Eur J Ophthalmol* 2004;14:40-7.
21. Fujii GY, de Juan E, Jr., Humayun MS. Improvements after sheathotomy for branch retinal vein occlusion documented by optical coherence tomography and scanning laser ophthalmoscope. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 2003;34:49-52.
22. Garcia-Arumi J, Martinez-Castillo V, Boixadera A, Blasco H, Corcostegui B. Management of macular edema in branch retinal vein occlusion with sheathotomy and recombinant tissue plasminogen activator. *Retina* 2004;24:530-40.
23. Genevois O, Paques M, Simonutti M, Sercombe R, Seylaz J, Gaudric A et al. Microvascular remodeling after occlusion-recanalization of a branch retinal vein in rats. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004;45:594-600.
24. Han DP, Bennett SR, Williams DF, Dev S. Arteriovenous crossing dissection without separation of the retina vessels for treatment of branch retinal vein occlusion. *Retina* 2003;23:145-51.
25. Mester U, Dillinger P. Vitrectomy with arteriovenous decompression and internal limiting membrane dissection in branch retinal vein occlusion. *Retina* 2002;22:740-6.
26. Opremkac EM, Bruce RA. Surgical decompression of branch retinal vein occlusion via arteriovenous crossing sheathotomy: a prospective review of 15 cases. *Retina* 1999;19:1-5.
27. Shah GK, Sharma S, Fineman MS, Federman J, Brown MM, Brown GC. Arteriovenous adventitial sheathotomy for the treatment of macular edema associated with branch retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol* 2000;129:104-6.
28. Yamamoto S, Saito W, Yagi F, Takeuchi S, Sato E, Mizunoya S. Vitrectomy with or without arteriovenous adventitial sheathotomy for macular edema associated with branch retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol* 2004;138:907-14.
29. Le Rouic JF, Bejjani RA, Rumen F, Caudron C, Bettembourg O, Renard G et al. Adventitial sheathotomy for decompression of recent onset branch retinal vein occlusion. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2001;239:747-51.
30. Stefansson E, Novack RL, Hatchell DL. Vitrectomy prevents retinal hypoxia in branch retinal vein occlusion. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1990;31:284-9.
31. Coscas G, Loewenstein A, Augustin A, Bandello F, Battaglia Parodi M, Lanzetta P et al. Management of retinal vein occlusion—consensus document. *Ophthalmologica* 2011;226:4-28.
32. McAllister IL, Constable IJ. Laser-induced chorioretinal venous anastomosis for treatment of nonischemic central retinal vein occlusion. *Arch Ophthalmol* 1995;113:456-62.
33. McAllister IL, Douglas JP, Constable IJ, Yu DY. Laser-induced chorioretinal venous anastomosis for nonischemic central retinal vein occlusion: evaluation of the complications and their risk factors. *Am J Ophthalmol* 1998;126:219-29.
34. Kwok AK, Lee VY, Lai TY, Hon C. Laser induced chorioretinal venous anastomosis in ischaemic central retinal vein occlusion. *Br J Ophthalmol* 2003;87:1043-4.
35. Fekrat S, Goldberg MF, Finkelstein D. Laser-induced chorioretinal venous anastomosis for nonischemic central or branch retinal vein occlusion [see comments]. *Arch Ophthalmol* 1998;116:43-52.
36. Peyman GA, Kishore K, Conway MD. Surgical chorioretinal venous anastomosis for ischemic central retinal vein occlusion. *Ophthalmic Surg Lasers* 1999;30:605-14.
37. Quiroz-Mercado H, Sanchez-Buenfil E, Guerrero-Naranjo JL, Ochoa-Contreras D, Ruiz-Cruz M, Marcellino G et al. Successful erbium: YAG laser-induced chorioretinal venous anastomosis for the management of ischemic central retinal vein occlusion. A report of two cases. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2001;239:872-5.

LA VITRECTOMIE

Gérard MIMOUN, Agnès GLACET-BERNARD

IV-5-3. LA VITRECTOMIE

Dès les débuts de la vitrectomie, une chirurgie du segment postérieur a été proposée dans les occlusions veineuses rétinienne pour traiter certaines complications, au premier rang desquelles les hémorragies intravitréennes, puis pour tenter d'avoir une action plus directe sur la circulation sanguine dans les vaisseaux rétinien. Si la chirurgie de « décompression » s'est révélée globalement décevante, les études réalisées à cette occasion ont permis de suggérer un effet anti-œdémateux de la vitrectomie proprement dite. Cependant, d'autres traitements anti-œdémateux se sont développés plus récemment et ont relégué au second plan la chirurgie dans cette indication.

Dans ce chapitre, les principales indications actuelles de la vitrectomie sont abordées, sans détailler les techniques ni les protocoles chirurgicaux : l'hémorragie intravitréenne (HIV), l'œdème maculaire persistant et la chirurgie des membranes épitréiniennes.

IV-5-3.1. HÉMORRAGIE INTRA-VITREENNE (HIV) HIV associée à la néovascularisation du segment postérieur

Les occlusions de branche veineuse rétinienne constituent une cause très fréquente d'HIV, au deuxième rang après la rétinopathie diabétique. Il s'agit généralement d'OBV de forme ischémique évoluant depuis plus d'un an (souvent beaucoup plus) et non traitée par photocoagulation au laser [1, 2]. Il n'est pas rare qu'une HIV révèle une OBV ancienne passée inaperçue.

En ce qui concerne les occlusions de la veine centrale de la rétine, l'HIV n'est pas une modalité évolutive habituelle car, dans les formes ischémiques sévères, la néovascularisation se développe dès les premiers mois au niveau du segment antérieur, faisant craindre le redoutable glaucome néovasculaire. Une HIV peut néanmoins survenir dans les formes moins sévères présentant des territoires ischémiques compliqués de néovascularisation prépapillaire ou prérétinienne, généralement plus de 6 mois après le début de l'accident occlusif.

Il faut distinguer le cas des simples suffusions hémorragiques observées dans les OVCR isch-

miques sévères, donnant un aspect d'HIV minime, contemporaine de l'OVCR, et ne justifiant généralement pas une indication chirurgicale.

L'absence de détachement complet du cortex vitréen postérieur est une cause favorisante de ces HIV, l'adhérence persistante entre le vitré en mouvement et les néovaisseaux prérétiens étant une cause de saignement [3].

Les HIV denses, responsables de baisse visuelle sévère, voire récidivantes, sont traitées efficacement par la vitrectomie, qui a pour but le nettoyage de la cavité vitréenne et la section des tractions éventuelles entre le cortex vitréen postérieur et les néovaisseaux [2, 4]. L'administration per-opératoire de triamcinolone (Vitreal S®) peut être utile pour la visualisation du vitré résiduel, qui est un facteur de récurrence hémorragique postopératoire. Un traitement per-opératoire par endophotocoagulation au laser des territoires ischémiques est également important pour éviter la récurrence hémorragique précoce. Dans les OVCR, l'endophotocoagulation est fondamentale pour lutter contre l'effet stimulant de l'angiogenèse induite par l'inflammation péri-opératoire de la vitrectomie seule, ce qui pourrait accélérer l'évolution vers le glaucome néovasculaire.

HIV associée à une déchirure rétinienne

Si la néovascularisation est la principale cause d'HIV au cours des OVCR, il faut garder à l'esprit qu'une déchirure rétinienne est aussi une complication possible des occlusions ischémiques, ce qui justifie un examen très attentif de la périphérie rétinienne chez ces patients [5]. Le traitement des déchirures et des décollements de rétine secondaire aux OVCR n'est pas différent du cas habituel.

HIV associée à un décollement rétinien tractionnel

Contrairement au cas de la rétinopathie diabétique, le décollement rétinien tractionnel est exceptionnel après une occlusion veineuse rétinienne [6]. Il peut être observé en association avec des affections systémiques particulières, comme chez les patients diabétiques, chez lesquels l'OVCR se transforme progressivement en rétinopathie diabétique sévère, ou chez les patients drépanocytaires.

IV-5-3.2. CHIRURGIE POUR OEDEME MACULAIRE PERSISTANT

Analyse des séries publiées

De nombreuses séries de cas ont été rapportées, généralement rétrospectives et sans groupe contrôlé. Très tôt, dès 1999, plusieurs publications japonaises ont rapporté une amélioration de l'acuité visuelle et une diminution de l'œdème maculaire évaluée en OCT après vitrectomie pour œdème maculaire secondaire à une OVR. La vitrectomie comprenait le décollement de la hyaloïde postérieure et était souvent combinée à l'opération de la cataracte. Les meilleurs résultats postopératoires étaient obtenus lorsque la chirurgie était réalisée dans les 12 premiers mois de l'OVR et quand l'acuité visuelle préopératoire était conservée [7-9].

Sans compter les groupes contrôles des études chirurgicales sur la chirurgie de « décompression », de nombreux auteurs ont confirmé par la suite cet *effet anti-œdémateux de la vitrectomie*, souvent associée au décollement du vitré et au pelage de la limitante interne [10-18]. Un effet favorable était régulièrement observé sur l'œdème maculaire, mais l'acuité visuelle n'était pas toujours améliorée [19].

L'*effet à long terme* de la chirurgie est rapporté dans plusieurs études [10, 13, 16], avec une efficacité sur l'acuité visuelle et sur l'épaisseur rétinienne pendant plus de 5 ans [10].

Mécanismes présumés d'action de la vitrectomie dans l'œdème maculaire

1) Rôle des tractions vitréennes, « Décompression » de l'œdème maculaire

Dès 1984, Sebag a suggéré que la traction par les fibres rétinienne sur les cellules de Müller de la rétine prédisposait à l'œdème maculaire cystoïde [20]. La persistance d'adhérences vitréomaculaires favoriserait la persistance de l'œdème maculaire [3, 21, 22].

Dans les *OVC non ischémiques*, la persistance d'un œdème maculaire est fortement corrélée, soit à la persistance d'un vitré adhérent c'est à dire à l'absence de décollement postérieur du vitré, soit à la persistance d'une adhérence vitréomaculaire localisée [3, 21]. En effet, en présence d'un œdème maculaire persistant, le vitré n'est pas décollé dans 76% des cas, alors qu'en l'absence d'œdème maculaire, le vitré est décollé dans 75% des cas, comme si le décollement postérieur du vitré était un facteur qui protégeait de l'œdème maculaire [3].

Dans les cas d'*occlusion de branche*, la présence d'un décollement postérieur du vitré est également

associée à une diminution significative du risque de complication, que se soit de développer un œdème maculaire, une néovascularisation rétinienne ou une hémorragie intravitréenne [23].

Plus récemment, Mandelcorn suggérait que même en l'absence de tractions antéro-postérieures identifiées, la vitrectomie avec pelage de la limitante interne dans les OVC et les OBV permettait une « décompression chirurgicale de l'œdème maculaire » et une amélioration de l'acuité visuelle dans 78% des cas. Ces résultats vont dans le sens des études sur l'œdème maculaire diabétique qui ont retrouvé une diminution postopératoire de l'œdème maculaire quelles que soient les relations préopératoires entre le vitré et la macula ; dans ces cas, l'œdème maculaire serait secondaire à des tractions tangentielle en rapport avec le développement d'un tissu épitréinien pathologique [24, 25].

2) Rôle de l'oxygénation rétinienne

Dans les OVR, la mauvaise oxygénation tissulaire secondaire au ralentissement circulatoire pourrait être aggravée par la présence d'un vitré non détaché de la rétine, qui constitue un bouclier étanche devant elle.

Cet effet, évoqué dès les années 1990 par Stefansson, fait jouer un rôle bénéfique important à la vitrectomie par la réalisation du détachement de la hyaloïde postérieure. Ce dernier, en libérant la rétine comme une barrière étanche (ou bouclier), améliorerait l'oxygénation de la rétine en permettant une meilleure diffusion de l'oxygène à partir de la rétine adjacente encore bien perfusée et/ou à partir du segment antérieur [26, 27]. L'élévation de la tension en oxygène dans la rétine interne entraîne une vasoconstriction artériolaire qui permettrait la diminution de la pression hydrostatique dans les capillaires et les veinules, ce qui diminuerait ainsi l'œdème maculaire par la loi de Starling. L'augmentation de la pression en oxygène induite par la vitrectomie diminuerait également la sécrétion de facteurs angiogéniques comme le VEGF.

3) Réservoir de facteurs intravitréens inflammatoires et angiogéniques

La vitrectomie permettrait aussi de faire disparaître les facteurs intravitréens inflammatoires et angiogéniques, dont la responsabilité dans la genèse de l'œdème maculaire a été démontrée (voir Chapitre I-7).

La vitrectomie réduit le *taux de VEGF* qui a été retrouvé divisé par 3 au cours d'une nouvelle mesure chez les patients réopérés pour complication dans

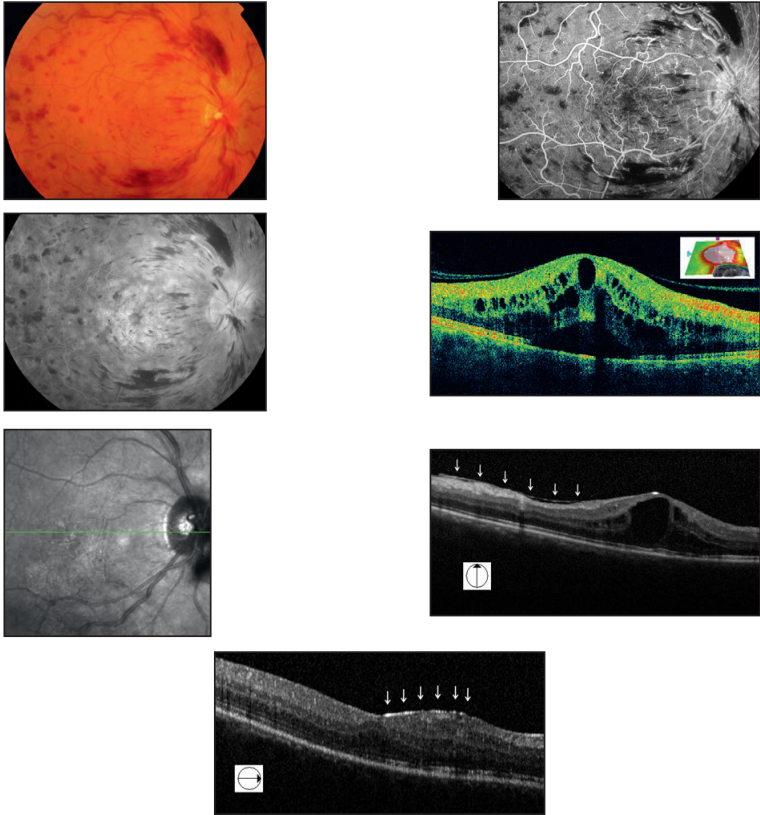


Figure 1 : OVCAR chez un homme de 47 ans ayant une hypercholestérolémie familiale

a : cliché couleur, **b et c** : temps précoce et tardif, **d** : OCT montrant une épaisseur de 829µ ; initialement, l'OVCAR est bien perfusée et œdémateuse (3/10 P4). Noter la présence de microanévrismes sur l'angiographie et l'absence de décollement postérieur du vitré sur l'OCT.

e : rétinophotographie infrarouge, **f** : coupe verticale passant pas la fovéa, le champ inférieur se trouvant à gauche), 18 mois plus tard après plusieurs IVT de triamcinolone et d'Avastin et une PPR, une fine membrane épirétinienne s'est développée en inféro-nasal de la macula, le cortex vitréen postérieur s'est détaché (4/10 P6 – 558µ).

g : après une nouvelle IVT et chirurgie de la cataracte, l'œdème se résorbe pratiquement complètement malgré la présence de la MER sur le versant nasal de la fovéa (6/10 P2 – 296µ). La MER ne s'oppose pas à la résorption de l'œdème et à la récupération visuelle, elle ne correspond donc pas à ce stade à une indication chirurgicale.

1a	1b
1c	1d
1e	1f
1g	

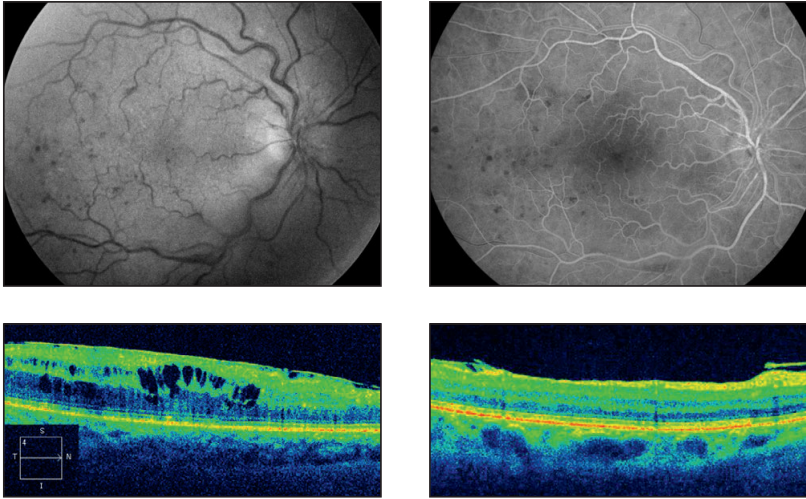


Figure 2 : OVCR bien perfusée chez une femme de 66 ans hypertendue.

a-b, stade initial, l'OVCR est bien perfusée et oedémateuse (3/10 P4) et donnera une récupération spontanée à 9/10 P2. **c** : 5 ans plus tard, la vision baisse en raison de l'apparition d'une MER responsable d'une réapparition de l'OMC (5/10 faibles, P3 – 426 μ). **d** : après résection chirurgicale de la MER, l'œdème maculaire a diminué et la vision s'est améliorée (8/10 P2f – 365 μ). On voit nettement la limite de la découpe de la MER et de la limitante sur la coupe horizontale d'OCT.

2A	2B
2C	2D

les 9 mois suivant une première vitrectomie combinée à une endophotocoagulation [28]. Le taux de VEGF postopératoire était significativement plus élevé chez les patients avec une acuité visuelle peu améliorée. Ces résultats suggèrent que le taux de VEGF intravitréen pourrait être corrélé avec le pronostic visuel et avec les modifications éventuelles de l'œdème maculaire après la vitrectomie [18].

4) Formation de collatérales

Pour Yamamoto, l'amélioration de la microcirculation observée après vitrectomie pourrait être en relation avec la formation d'une circulation de suppléance [29].

5) Fibrose de la rétine interne

D'autres mécanismes ont été évoqués pour expliquer l'effet anti-œdémateux de la vitrectomie. Une fibrose de la rétine interne pourrait survenir après le

pelage de la limitante interne qui englobe les pieds des cellules de Müller. Cette réponse cellulaire au niveau des cellules de Müller pourrait s'opposer à la rechute d'un œdème maculaire [30].

Technique Chirurgicale

Intérêt du pelage de la limitante interne

La plupart des études récentes sur la vitrectomie dans l'œdème maculaire des OVR incluent systématiquement le pelage de la limitante interne qui semble donner un bénéfice supplémentaire dans la diminution postopératoire de l'œdème [10, 12, 15-17, 19, 31].

Cependant, deux études comparent les résultats de la vitrectomie avec ou sans pelage de la limitante et ne retrouvent pas de différence significative dans ces 2 groupes [13, 14].

Vitrectomie 25 gauges

En ce qui concerne les techniques de chirurgie, la vitrectomie 25G permet d'obtenir également des résultats aussi significatifs que le 20G. [17].

IV-5-3.3. MEMBRANE EPI-RETINIENNE

La survenue d'une membrane épitréiniennne (MER) est une complication classique de l'œdème maculaire chronique, qui peut compromettre le pronostic visuel des occlusions veineuses bien perfusées [32]. Kuhne et coll. ont observé 2 types de membranes : la *fibrose prémaculaire* simple dont le pronostic est proche de celui du syndrome de Jaffé, et la *prolifération fibrovasculaire* dont la pathogénie est proche du diabète [33].

Depuis la surveillance régulière des œdèmes maculaires secondaires aux OVR par OCT spectral-Domain, le diagnostic de MER est beaucoup plus fréquent ; des tractions vitéo-maculaires sont plus souvent diagnostiquées [34], et certains auteurs suspectent le rôle favorisant des IVT d'anti-VEGF [35].

La constatation de l'apparition d'une MER conduit parfois à s'interroger sur l'opportunité d'une indication de pelage chirurgical. Malheureusement, aucune étude n'a étudié l'intérêt de cette opération dans le traitement de l'œdème persistant des OVR, ni le rôle possiblement négatif de la présence d'une MER dans le traitement de l'OM (la présence d'une membrane est régulièrement un critère d'exclusion des études sur le traitement de l'œdème maculaire).

Si l'on considère que, dans les OVR comme dans la rétinopathie diabétique, la composante tractionnelle peut aggraver l'œdème maculaire, alors la chirurgie peut être justifiée, d'autant plus qu'elle a démontré son rôle bénéfique dans cette indication [4, 24]. **Les bonnes indications du traitement** pourraient correspondre aux membranes suffisamment épaisses et contractiles pour s'opposer à la résorption de l'œdème par les médicaments habituels appliqués en injection intravitréenne, en l'absence d'ischémie maculaire et de remaniements pigmentaires ou atrophiques centraux (**Fig. 1 et 2**).

En conclusion, malgré l'accumulation de nombreuses et grandes séries rétrospectives confirmant des résultats bénéfiques anatomiques et fonctionnels après vitrectomie pour œdème maculaire secondaire à une OVR, l'absence d'étude multicentrique comparative et randomisée ne permet pas actuellement de conclure sur l'efficacité de la vitrectomie.

En comparaison aux autres traitements pharmacologiques de l'œdème maculaire, la vitrectomie semble apporter un *résultat plus durable*.

Parmi les nombreux essais thérapeutiques actuellement en cours dans les OVR, aucun ne concerne malheureusement la chirurgie. En attendant, seule la vitrectomie pour membrane épitréiniennne secondaire représente une indication classique de vitrectomie chez ces patients.

RÉFÉRENCES

1. Argon laser scatter photocoagulation for prevention of neovascularization and vitreous hemorrhage in branch vein occlusion. A randomized clinical trial. Branch Vein Occlusion Study Group. *Arch Ophthalmol* 1986;104:34-41.
2. Smiddy WE, Isernhagen RD, Michels RG, Glaser BM, de Bustron SN. Vitrectomy for nondiabetic vitreous hemorrhage. Retinal and choroidal vascular disorders. *Retina* 1988;8:88-95.
3. Hikichi T, Konno S, Trempe CL. Role of the vitreous in central retinal vein occlusion. *Retina* 1995;15:29-33.
4. Scott IU. Vitreoretinal surgery for complications of branch retinal vein occlusion. *Curr Opin Ophthalmol* 2002;13:161-6.
5. Ikuno Y, Tano Y, Lewis JM, Ikeda T, Sato Y. Retinal detachment after branch retinal vein occlusion: influence of the type of break on the outcome of vitreous surgery. *Ophthalmology* 1997;104:27-32.
6. Ikuno Y, Ikeda T, Sato Y, Tano Y. Tractional retinal detachment after branch retinal vein occlusion. Influence of disc neovascularization on the outcome of vitreous surgery. *Ophthalmology* 1998;105:417-23.
7. Tachi N, Hashimoto Y, Ogino N. Vitrectomy for macular edema combined with retinal vein occlusion. *Doc Ophthalmol* 1999;97:465-9.
8. Sekiryu T, Yamauchi T, Enaida H, Hara Y, Furuta M. Retina tomography after vitrectomy for macular edema of central retinal vein occlusion. *Ophthalmic Surg Lasers* 2000;31:198-202.
9. Saika S, Tanaka T, Miyamoto T, Ohnishi Y. Surgical posterior vitreous detachment combined with gas/air tamponade for treating macular edema associated with branch retinal vein occlusion: retinal tomography and visual outcome. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2001;39:729-32.
10. Park DH, Kim IT. Long-term effects of vitrectomy and internal limiting membrane peeling for macular edema secondary to central retinal vein occlusion and hemiretinal vein occlusion. *Retina* 2010;30:117-24.
11. Mandelcorn MS, Mandelcorn E, Guan K, Adatia FA. Surgical macular decompression for macular edema in retinal vein occlusion. *Can J Ophthalmol* 2007;42:116-22.

12. Mandelcorn MS, Nrusimhadevara RK. Internal limiting membrane peeling for decompression of macular edema in retinal vein occlusion: a report of 14 cases. *Retina* 2004;24:348-55.
13. Kumagai K, Furukawa M, Ogino N, Larson E, Uemura A. Long-term visual outcomes after vitrectomy for macular edema with foveal hemorrhage in branch retinal vein occlusion. *Retina* 2007;27:584-8.
14. Arai M, Yamamoto S, Mitamura Y, Sato E, Sugawara T, Mizunoya S. Efficacy of vitrectomy and internal limiting membrane removal for macular edema associated with branch retinal vein occlusion. *Ophthalmologica* 2009;223:172-6.
15. Raszewska-Steglinska M, Gozdek P, Cisiecki S, Michalewska Z, Michalewski J, Nawrocki J. Pars plana vitrectomy with ILM peeling for macular edema secondary to retinal vein occlusion. *Eur J Ophthalmol* 2009;19:1055-62.
16. Nkeme J, Glaect-Bernard A, Gnikpingo K, Zouradani A, Mimoun G, Mahiddine H et al. Traitement chirurgical de l'œdème maculaire persistant des occlusions veineuses rétiniennes. *J Fr Ophtalmol* 2006;29:808-14.
17. Ma J, Yao K, Zhang Z, Tang X. 25-gauge vitrectomy and triamcinolone acetonide-assisted internal limiting membrane peeling for chronic cystoid macular edema associated with branch retinal vein occlusion. *Retina* 2008;28:947-56.
18. Noma H, Funatsu H, Mimura T, Shimada K. Visual Acuity and Foveal Thickness after Vitrectomy for Macular Edema. *Ophthalmologica* 2010;224:367-73.
19. DeCroos FC, Shuler RK, Jr., Stinnett S, Fekrat S. Pars plana vitrectomy, internal limiting membrane peeling, and panretinal endophotocoagulation for macular edema secondary to central retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol* 2009;147:627-33 e1.
20. Sebaj J, Balazs EA. Pathogenesis of cystoid macular edema: an anatomic consideration of vitreoretinal adhesions. *Surv Ophthalmol* 1984;28 Suppl:493-8.
21. Kado M, Jalkh AE, Yoshida A, Takahashi M, Wazen N, Trempe CL et al. Vitreous changes and macular edema in central retinal vein occlusion. *Ophthalmic Surg* 1990;21:544-9.
22. Takahashi MK, Hikichi T, Akiba J, Yoshida A, Trempe CL. Role of the vitreous and macular edema in branch retinal vein occlusion. *Ophthalmic Surg Lasers* 1997;28:294-9.
23. Avunduk AM, Cetinkaya K, Kapicioglu Z, Kaya C. The effect of posterior vitreous detachment on the prognosis of branch retinal vein occlusion. *Acta Ophthalmol Scand* 1997;75:441-2.
24. Yamamoto T, Akabane N, Takeuchi S. Vitrectomy for diabetic macular edema: the role of posterior vitreous detachment and epimacular membrane. *Am J Ophthalmol* 2001;132:369-77.
25. Gandorfer A, Rohleder M, Grossefingler S, Haritoglou C, Ulbig M, Kampik A. Epiretinal pathology of diffuse diabetic macular edema associated with vitreomacular traction. *Am J Ophthalmol* 2005;139:638-52.
26. Stefansson E, Novack RL, Hatchell DL. Vitrectomy prevents retinal hypoxia in branch retinal vein occlusion. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1990;31:284-9.
27. Stefansson E. The therapeutic effects of retinal laser treatment and vitrectomy. A theory based on oxygen and vascular physiology. *Acta Ophthalmol Scand* 2001;79:435-40.
28. Noma H, Funatsu H, Mimura T, Hori S. Changes of vascular endothelial growth factor after vitrectomy for macular edema secondary to retinal vein occlusion. *Eur J Ophthalmol* 2008;18:1017-9.
29. Yamamoto S, Saito W, Yagi F, Takeuchi S, Sato E, Mizunoya S. Vitrectomy with or without arteriovenous adventitial sheathotomy for macular edema associated with branch retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol* 2004;138:907-14.
30. Ducournau D, Ducournau Y. A closer look at the ILM. *Retinal Physician* 2008;July/August (suppl).
31. Mester U, Dillinger P. Vitrectomy with arteriovenous decompression and internal limiting membrane dissection in branch retinal vein occlusion. *Retina* 2002;22:740-6.
32. Hayreh SS, Podhajsky PA, Zimmerman MB. Natural history of visual outcome in central retinal vein occlusion. *Ophthalmology* 2011;118:119-33 e1-2.
33. Kuhne F, Risse I, Albinet JL, Le Rebeller MJ. Membranes épimaculaires après occlusion veineuse. *Bull Soc Ophtalmol Fr* 1992;92:671-74.
34. Martinez MR, Ophir A. Extrafoveal traction in retinal vein occlusion using spectral domain optical coherence tomography. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2011;249:811-20.
35. Marticorena J, Romano MR, Heimann H, Stappler T, Gibran K, Groenewald C et al. Intravitreal bevacizumab for retinal vein occlusion and early growth of epiretinal membrane: a possible secondary effect? *Br J Ophthalmol* 2011;95:391-5.

TRAITEMENT PAR CANULATION DE LA VEINE RETINIENNE ET rt -PA

Constantin J. POURNARAS

IV-5-4. TRAITEMENT PAR CANULATION DE LA VEINE RETINIENNE ET rt -PA

Dans les cas d'occlusion veineuse rétinienne, l'objectif de cette approche thérapeutique serait de dissoudre les thrombi déjà formés au niveau du site de l'occlusion et/ou de prévenir la formation de thrombus dans le secteur veineux rétréci à l'origine des troubles hémodynamiques des OVR [1-3]. Un autre mode d'action des fibrinolytiques pourrait être leur action rhéologique (voir **Chapitre IV-1-3. et IV-3-4.**).

Dans les cas d'OVR d'apparition récente, l'efficacité d'une **thrombolyse intraveineuse** obtenue par l'activateur du plasminogène tissulaire recombinant (rt-PA), administré à faible dose, a été évaluée par une étude prospective multicentrique, contrôlée et randomisée. Une amélioration visuelle avait été observée, mais sans aucun lien établi entre la thrombolyse et une diminution du risque de néovascularisation [4].

Le rt-PA administré en **intravitréen** est sensé diffuser et rentrer 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 niveau du site présumé du thrombus, puis provoquerai la lyse de ce dernier.

Selon les études, la différence d'efficacité observée 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 dans le cas de thrombus immatures [5].

Parmi les complications résultant d'une thrombolyse intravitréenne se trouvent les hémorragies dans le vitré et une augmentation de l'œdème maculaire [6, 7]. L'absence de repermeabilisation, avec maintien d'une pression intraveineuse élevée, pourrait entretenir la persistance d'un œdème maculaire accru. L'amélioration la plus significative ayant suivi l'utilisation de rt-PA en intravitréen a été observée dans des cas d'OVR de type non-ischémique [8, 9].

La **canulation des veines rétiniennes** permet d'administrer le rt-PA avec, comme avantage essentiel, une **action thrombolytique ciblée** au niveau du site présumé de thrombose [10].

La technique la plus répandue actuellement consiste en l'insertion, après vitrectomie à trois voies, de

la pointe d'une canule, de diamètre inférieur à 100 microns, 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 à l'origine de cette technique, portant sur plus de 100 patients, ne permettent cependant pas de se faire une opinion sur son intérêt de la technique, et ce malgré les résultats intéressants rapportés (80% de stabilisation ou d'amélioration visuelle). En effet, la caractérisation clinique des patients était sommaire et aucune analyse quantitative du flux sanguin n'a été effectuée. Finalement, ces études ne sont pas comparatives, et l'effet de la vitrectomie seule pourrait rendre compte d'un certain nombre d'améliorations [11]. Par la suite, les mêmes auteurs ont rapporté les résultats d'une autre étude laissant entendre que la récupération visuelle serait en rapport avec la dextérité des chirurgiens [12].

Toutefois, selon des études récentes portant sur des OVR de type ischémique d'une durée de moins de 5 mois et avec une acuité visuelle inférieure à 2/10, le gain visuel n'était pas corrélé avec une lyse réussie, et l'analyse angiographique pré- et post-opératoire n'a pas montré de changements circulatoires significatifs. En outre, bien que ces résultats puissent provenir du mauvais pronostic des cas en général, de nombreuses complications, telles que le glaucome néovasculaire, le décollement de rétine et la cataracte, ont été jugées inacceptables [13].

Malgré les études rapportant un effet bénéfique de la thérapie thrombolytique pour l'OVR, il n'existe que très peu d'arguments scientifiques valables en faveur de son efficacité. Le thrombus, s'il existe, s'organise en l'espace de quelques jours et les fibroblastes, se développant à partir de la paroi des vaisseaux, vont le transformer en tissu conjonctif vasculaire [14]. 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 OVR est constatée. De plus, la **présence des vaisseaux collatéraux**, voies préférentielles de drainage, a pour conséquence que le site d'occlusion ne puisse être atteint que par une faible quantité de rt-PA [15]. Cependant, si le rt-PA était injecté rapidement dès l'apparition de l'occlusion veineuse, les vaisseaux collatéraux ne se seraient pas encore développés et le rt-PA pourrait ainsi atteindre le site désiré. Ceci

est effectivement le cas en expérimentation animale où la reperfusion des veines thrombosées ou oblitérées par photocoagulation est obtenue. La perfusion de rt-PA effectuée quelques heures après l'occlusion chez le mini-porc (Fig. 1) et après une semaine chez le chien [16] s'avère efficace pour la perméabilisation veineuse.

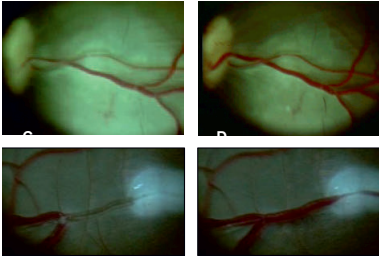


Figure 1 : Thrombose veineuse rétinienne expérimentale chez le mini-porc (A), la veine thrombosée étant repermeabilisée suite à une thrombolyse intraveineuse rétinienne au rt-PA (B). Reperfusion (D) d'une veine oblitérée par photocoagulation (C).

En conclusion, à ce jour, il n'existe aucune étude randomisée contrôlée ayant évalué l'efficacité d'application des traitements thrombolytiques par canulation des veines rétiniennes, technique qui s'est révélée par ailleurs à l'origine d'un nombre élevé de complications.

REFERENCES

1. Hayreh SS. Prevalent misconceptions about acute retinal vascular occlusive disorders. *Prog Retin Eye Res* 2005;24:493-519.
2. Frangieh GT, Green WR, Barraquer-Somers E, Finkelstein D. Histopathologic study of nine branch retinal vein occlusions. *Arch Ophthalmol* 1982;100:1132-40.
3. Green WR, Chan CC, Hutchins GM, Terry JM. Central retinal vein occlusion: a prospective histopathologic study of 29 eyes in 28 cases. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1981;79:371-422.

4. Hattenbach LO, Friedrich Arndt C, Lerche R, Scharrer I, Baatz H, Margaron F et al. Retinal vein occlusion and low-dose fibrinolytic therapy (R.O.L.F.): a prospective, randomized, controlled multicenter study of low-dose recombinant tissue plasminogen activator versus hemodilution in retinal vein occlusion. *Retina* 2009;29:932-40.

5. Loren M, Garcia Frade LJ, Torrado MC, Navarro JL. Thrombus age and tissue plasminogen activator mediated thrombolysis in rats. *Thromb Res* 1989;56:67-75.

6. Lahey JM, Fong DS, Kearney J. Intravitreal tissue plasminogen activator for acute central retinal vein occlusion. *Ophthalmic Surg Lasers* 1999;30:427-34.

7. Glacet-Bernard A, Kuhn D, Vine AK, Oubraham H, Coscas G, Soubrane G. Treatment of recent onset central retinal vein occlusion with intravitreal tissue plasminogen activator: a pilot study. *Br J Ophthalmol* 2000;84:609-13.

8. Ghazi NG, Nouredine B, Haddad RS, Jurdi FA, Bashshur ZF. Intravitreal tissue plasminogen activator in the management of central retinal vein occlusion. *Retina* 2003;23:780-4.

9. Elman MJ, Raden RZ, Carrigan A. Intravitreal injection of tissue plasminogen activator for central retinal vein occlusion. *Trans Am Ophthalmol Soc* 2001:219-21.

10. Weiss JN. Treatment of central retinal vein occlusion by injection of tissue plasminogen activator into a retinal vein. *Am J Ophthalmol* 1998;126:142-4.

11. Weiss JN, Bynoe LA. Injection of tissue plasminogen activator into a branch retinal vein in eyes with central retinal vein occlusion. *Ophthalmology* 2001;108:2249-57.

12. Bynoe LA, Hutchins RK, Lazarus HS, Friedberg MA. Retinal endovascular surgery for central retinal vein occlusion: initial experience of four surgeons. *Retina* 2005;25:625-32.

13. Felten N, Junker B, Agostini H, Hansen L. Retinal Endovascular Lysis in Ischemic Central Retinal Vein Occlusion One-Year Results of a Pilot Study. 2007.

14. Cotran RS, Kumar V, Robbins SL. Fate of the thrombus; in Robbins' Pathologic Basis of Disease, Cotran RS, Kumar V, Robbins SL (eds) Philadelphia: Saunders; 1989.

15. Hayreh SS. t-PA in CRVO. *Ophthalmology* 2002;109:1758-61.

16. Tameesh MK, Lakhanpal RR, Fujii GY, Javaheri M, Shelley TH, D'Anna S et al. 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* 2004;138:829-39.

TRAITEMENT DE LA RUBEOSE IRIENNE ET DU GLAUCOME NEOVASCULAIRE

Jennyfer ZERBIB, Agnès GLACET-BERNARD

Compte tenu de la gravité et de la rapidité d'évolution de la rubéose irienne, le **traitement préventif** par photocoagulation panrétinienne (PPR) au stade d'ischémie rétinienne étendue serait le meilleur moyen de prévenir la rubéose irienne et de préserver ainsi l'intégrité de l'angle trabéculaire et la vision résiduelle (voir **Chapitres** GNV III-2-2.3 et Indications du laser IV-3-2.1). Dans ce but, il est essentiel de repérer précocement les patients à risque afin de leur proposer un suivi régulier permettant un traitement précoce avant les complications. Malheureusement, la rapidité foudroyante de certaines formes ischémiques fait que cette prévention primaire peut parfois être prise en défaut.

La constatation d'un début de rubéose irienne est la véritable urgence thérapeutique dans les OVCR. Le but est d'éviter que l'angle caméculaire ne soit totalement envahi par la membrane fibrovasculaire, ce qui ne prend généralement que quelques jours. Cette prévention secondaire du GNV associe actuellement les thérapeutiques anti-angiogéniques et la PPR ; elle doit être instaurée en urgence (**Fig. 1**).

Une fois que le GNV s'est développé et que l'hypertonie oculaire est présente, l'objectif est de faire baisser la pression intra-oculaire qui est invariablement le facteur principal de la perte irréversible et majeure de l'acuité visuelle.

IV-6-1. TRAITEMENTS DE PREMIERE INTENTION

IV-6-1.1 L'INJECTION INTRAVITREENNE D'ANTI-VEGF

Au cours de ces dernières années, les nouveaux médicaments anti-angiogéniques ont révolutionné le traitement du GNV. Ces traitements, dirigés contre le VEGF, ont été développés pour le traitement des complications néovasculaires de la dégénérescence maculaire liée à l'âge. Dans le glaucome néovasculaire, le VEGF est également impliqué comme **agent angiogénique majeur** en réponse à l'ischémie rétinienne, responsable de la néovascularisation rétinienne, irienne et de l'angle irido-cornéen. Il paraissait donc naturel de l'utiliser dans le traitement de cette pathologie au pronostic très réservé.

Les premières études ont utilisé le bevacizumab (Avastin®) pour le traitement du GNV. Plusieurs protocoles ont été effectués avec des doses de

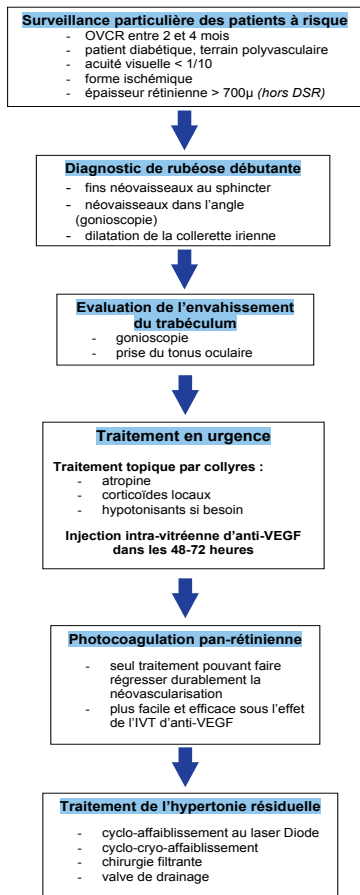


Figure 1 : Prise en charge de la néovascularisation du segment antérieur

2,5mg ou 1,25mg. Dans ces cas extrêmement sévères, augmenter la dose semblait accroître l'efficacité et la durée d'action, au risque d'un passage systémique potentiellement plus grand. Cependant, aucune étude à ce jour n'a évalué l'intérêt d'une dose plus forte dans cette indication.

Plusieurs petites séries non contrôlées sur l'utilisation du bevacizumab ont mis en évidence une diminution de la néovascularisation irienne et de l'angle irido-cornéen dans le GNV avec des résultats prometteurs [1-4]. La pression intraoculaire paraissait être contrôlée par les injections intravitréennes de bevacizumab lorsque l'angle est encore ouvert ; en revanche celle-ci ne serait pas contrôlée en cas d'angle fermé [5-8]. Wakabayashi et col. ont bien montré l'utilité des anti-VEGF en fonction du stade du GNV : devant une rubéose simple (stade 1 et 2), l'IVT de bevacizumab permettait la régression de la néovascularisation dans 100% des cas mais une réinjection s'avérait nécessaire dans 44% des cas ; si l'angle était atteint par les néovaisseaux et encore ouvert (stade 3), 44% des patients avaient besoin d'une chirurgie secondaire du glaucome, taux qui atteignait 93% dans le stade 4 [8].

Le gain en termes d'acuité visuelle était inconstant et difficile à évaluer dans de petites séries. Dans une étude contrôlée randomisée réalisée sur 26 yeux de 26 patients (14 patients recevant 3 injections intravitréennes de 2,5 mg de bevacizumab à 1 mois d'intervalle, comparés à 12 patients témoins, avec un suivi de 6 mois), il existait une diminution significative de la néovascularisation irienne ainsi que de la pression intraoculaire dans le groupe traité comparé au groupe non traité [9]. Par ailleurs, l'utilisation des anti-VEGF pourrait permettre de faciliter le laser ou la chirurgie en diminuant l'inflammation et le risque de complications pré et postopératoires telle l'hémorragie [10]. Néanmoins il s'agit de petites séries avec un petit nombre de patients et un suivi court le plus souvent [11].

En pratique, l'IVT d'anti-angiogénique est le seul traitement capable de faire régresser rapidement la néovascularisation irienne. En cas de rubéose débutante, il peut permettre la préservation du trabéculum et donc de la vision du patient. Vu la rapidité de la progression de la néovascularisation dans les OVCR ischémiques, l'injection doit être réalisée en urgence dans les 48-72h. En normalisant le tonus oculaire et en diminuant l'œdème rétinien, elle facilite le traitement par PPR qui peut alors être réalisé sans précipitation.

IV-6-1.2. TRAITEMENT DE L'HYPERTONIE OCULAIRE

Les traitements médicaux ont véritablement leur place en première intention pour contrôler l'hypertonie oculaire, soulager la douleur, et prévenir la chute de l'acuité visuelle. La baisse de pression peut être obtenue par diminution de la production d'humeur aqueuse (bêta bloquants, alpha-adrénérgiques, inhibiteurs de l'anhydrase carbonique). Il faudrait théoriquement préférer les collyres hypotonisants n'ayant pas d'action sympathicomimétique intrinsèque dans le but de ne pas aggraver la composante ischémique, mais à ce stade, cette préoccupation est sans doute illusoire et la normalisation du tonus prime. Les prostaglandines ont un intérêt moindre car elles agissent en augmentant l'évacuation de l'humeur aqueuse par la voie uvéo-sclérale or le trabéculum est souvent recouvert et obstrué par la membrane néovasculaire.

IV-6-1.3. TRAITEMENT LOCAL ANTI-INFLAMMATOIRE ET MYDRIATIQUE

Dans le même temps, il est également nécessaire de traiter l'inflammation intraoculaire par une corticothérapie locale qui a aussi une action anti-angiogénique et peut freiner la progression de la néovascularisation. *L'Atropine* ne doit pas être oubliée car elle a un double intérêt : antalgique par la cycloplégie qu'elle induit, et mydriatique, évitant que des synéchies ne gênent la dilatation pupillaire indispensable au traitement.

IV-6-1.4. PHOTOCOAGULATION PANRETIENNE (PPR)

La PPR au stade de GNV a toute sa place afin de traiter les territoires ischémiques et limiter si possible la progression de la néovascularisation. *C'est le seul traitement capable de faire régresser de manière durable la néovascularisation.* Cependant, sa réalisation est souvent difficile au stade de rubéose irienne et encore plus au stade de GNV en raison de synéchies iriennes, d'un œdème de cornée, d'un hyphème. De plus, la rétine ischémique présente des hémorragies profondes en plaques qui ne permettent pas un bon marquage des impacts de laser. C'est pourquoi la surveillance de la néovascularisation irienne doit être faite avant chaque séance de laser ; en cas d'inefficacité du traitement, une alternative doit être proposée sans tarder, comme la cryo-application, qui n'est pas gênée par le trouble des milieux.

IV-6-1.5. IVT DE TRIAMCINOLONE

Avant l'arrivée des anti-angiogéniques, la triamcinolone a été utilisée avec succès dans le GNV, permettant la régression de la néovascularisation [12]. Le risque de majorer l'hypertonie oculaire chez certains patients fait que ce traitement passe maintenant au second plan derrière les anti-VEGF.

IV-6-1.6. PHOTOTHERAPIE DYNAMIQUE A LA VERTEPORFINE (PDT)

La PDT a été rapportée de manière anecdotique dans le traitement du GNV. Appliquée sur les néovaisseaux iriens et l'angle irido-cornéen, elle semble diminuer la néovascularisation ; en revanche, elle paraît inefficace dans les stades évolués de GNV [13].

IV-6-2. TRAITEMENTS CHIRURGICAUX DE 2^{EME} INTENTION POUR L'HYPERTONIE OCULAIRE

La lente rétraction de la membrane fibro-vasculaire est souvent responsable d'une élévation secondaire de la pression oculaire, même lorsque les injections d'anti-VEGF ont permis dans un premier temps la normalisation du tonus oculaire. Lorsque la pression intra-oculaire est insuffisamment contrôlée par le traitement médical, ce qui est généralement le cas lorsque la majorité de l'angle irido-cornéen est concerné par la néovascularisation, un recours aux traitements chirurgicaux peut être envisagé.

IV-6-2.1. CYCLO-AFFAIBLISSEMENT AU LASER DIODE

Il s'agit de la technique la plus utilisée pour abaisser la pression intraoculaire dans le GNV. Le principe de la technique est de détruire partiellement le corps ciliaire afin de réduire la production d'humeur aqueuse et ainsi diminuer la pression intraoculaire. Le cycloaffaiblissement au laser diode permet un traitement rapide et beaucoup mieux supporté que l'ancienne technique par cryo-application. Son application *trans-conjonctivale* est très rapide et ne laisse pas de cicatrices adhérentes au limbe. Néanmoins, les douleurs ciliaires provoquées par les impacts nécessaires généralement une anesthésie générale de courte durée.

Un premier traitement est appliqué sur les $\frac{3}{4}$ du corps ciliaire. Le tonus oculaire diminue souvent rapidement après le traitement, puis remonte et se stabilise environ 4 à 6 semaines après la première application. Des traitements complémentaires peuvent être nécessaires pour normaliser la pression intraoculaire.

IV-6-2.2. CYCLO-AFFAIBLISSEMENT PAR CRYOAPPLICATION

Il s'agit de la plus ancienne technique. Elle permet d'obtenir une diminution du tonus oculaire qui se stabilise après 4 à 8 semaines. Les rares complications de cette technique sont l'hypotonie pouvant se compléter d'une ptzyse du globe, et la décompensation cornéenne. Il a été décrit des cas de nécrose sclérale (rare, liée à un surdosage). Ce traitement est encore très utilisé, car il peut être combiné à la cryo-application panrétinienne pour traiter l'ischémie rétinienne en cas de trouble des milieux rendant le laser impraticable, ou pour traiter l'extrême périphérie rétinienne inaccessible au laser.

IV-6-2.3. CHIRURGIE FILTRANTE

La technique de chirurgie filtrante est peu employée en raison du risque hémorragique lié à la présence de néovaisseaux sur l'iris et dans l'angle. Le saignement en chambre antérieure peut aggraver l'hypertonie, et accélérer la fibrose de la trappe de trabéculéctomie. Certains ont proposé, de manière concomitante à la chirurgie, la cautérisation directe des néovaisseaux iriens périphériques pour diminuer le risque d'hyphéma et de saignement par opératoire [14]. D'autres associent à la trabéculéctomie une vitrectomie avec réalisation d'une PPR par laser endoculaire [15]. De plus en plus apparaissent de petites séries évaluant les anti-VEGF en injection intracaméculaire ou intravitréenne, associés à la trabéculéctomie ou à la réfection de la bulle de filtration. Il semble que ces techniques permettent une diminution de la pression intra-oculaire avec un effet limité dans le temps, mais il n'existe pas de larges études prospectives randomisées sur le sujet, ni de comparaison entre la chirurgie filtrante et les dispositifs de drainage.

IV-6-2.4. LES DISPOSITIFS DE DRAINAGE

Les dispositifs de drainage peuvent être une option thérapeutique dans le traitement chirurgical du GNV compte tenu de l'efficacité limitée des chirurgies filtrantes conventionnelles dans cette pathologie. Plusieurs dispositifs peuvent être employés : le tube de Molteno, l'implant de Baerveldt, la valve d'Ahmed, la valve de Krupin.

Une revue de la littérature par Hong et col. a comparé les différents dispositifs de drainage et leur efficacité et a révélé l'absence de différence statistiquement significative entre ces différents procédés en termes de pourcentage de baisse de pression oculaire et de taux de succès chirurgical global [16]. Chaque dispositif a ses propres compli-

cations et ses propres limites. De plus, la pose de ces dispositifs de drainage est très délicate techniquement, particulièrement sur des yeux avec des synéchies sur 360° ; ils peuvent être rapidement obstrués par la membrane fibrovasculaire ce qui conduit à l'échec de la technique. Dans ce domaine également, l'adjonction d'anti VEGF a été évaluée dans de petites séries. Des études complémentaires sont nécessaires pour conclure à l'efficacité de ces modalités thérapeutiques.

IV-6-3. PRISE EN CHARGE DE L'ŒIL DOULOUREUX NON VOYANT

L'objectif essentiel dans ce cas est d'abolir les douleurs par l'utilisation de corticostéroïdes, de cycloplégiques, ou par cycloaffaiblissement. En cas d'œdème cornéen, l'ophtasiloxyane® peut être utile. En dernier lieu, une injection d'alcool rétrobulbaire peut calmer les douleurs d'origine ciliaire. En cas d'échec de ces traitements, une éviscération peut être proposée en dernier recours.

En conclusion, le traitement préventif par PPR devant une ischémie étendue est le meilleur moyen d'éviter la dégradation de la vision qui survient rapidement avec l'élévation du tonus oculaire du glaucome néovasculaire, mais ce traitement peut être mis en défaut par la rapidité foudroyante de l'évolution de la néovascularisation du segment antérieur.

En cas de rubéose débutante, l'objectif est la préservation de l'angle caméculaire qui est une véritable urgence. Les traitements par anti-VEGF ont révolutionné la prise en charge et le pronostic de cette affection, permettant de pratiquer le traitement au laser sur un œil calme et normotone, sans précipitation. Si ces traitements n'arrivent pas toujours à préserver l'intégrité du trabéculum, ils permettent souvent, combinés au cyclo-affaiblissement, de conserver une vision résiduelle de quelques dixièmes, ce qui était jusqu'alors exceptionnel voire insperé.

RÉFÉRENCES

1. Ciftci S, Sakalar YB, Unlu K, Keklikci U, Caca I, Dogan E. Intravitreal bevacizumab combined with parietal photocoagulation in the treatment of open angle neovascular glaucoma. *Eur J Ophthalmol* 2009;19:1028-33.
2. Hasanreisoglu M, Weinberger D, Mimouni K, Luski M, Bourla D, Kramer M et al. Intravitreal bevacizumab as an adjunct treatment for neovascular glaucoma. *Eur J Ophthalmol* 2009;19:607-12.

3. Laplace O. Glaucome néovasculaire et traitement anti-angiogénique. *J Fr Ophthalmol* 2009;32:230-5.
4. Brouzas D, Charakidas A, Moschos M, Koutsandrea C, Apostolopoulos M, Baltatzis S. Bevacizumab (Avastin) for the management of anterior chamber neovascularization and neovascular glaucoma. *Clin Ophthalmol* 2009;3:685-8.
5. Iliev ME, Domig D, Wolf-Schnurrbusch U, Wolf S, Sarra GM. Intravitreal bevacizumab (Avastin) in the treatment of neovascular glaucoma. *Am J Ophthalmol* 2006;142:1054-6.
6. Mason JO, 3rd, Albert MA, Jr., Mays A, Vail R. Regression of neovascular iris vessels by intravitreal injection of bevacizumab. *Retina* 2006;26:839-41.
7. Douat J, Auriol S, Mahieu-Durringer L, Ancele E, Pagot-Mathis V, Mathis A. Utilisation du bevacizumab en injection intravitréenne dans le traitement du glaucome néovasculaire. A propos de 20 cas. *J Fr Ophthalmol* 2009;32:652-63.
8. Wakabayashi T, Oshima Y, Sakaguchi H, Ikuno Y, Miki A, Gomi F et al. Intravitreal bevacizumab to treat iris neovascularization and neovascular glaucoma secondary to ischemic retinal diseases in 41 consecutive cases. *Ophthalmology* 2008;115:1571-80, 80 e1-3.
9. Yazdani S, Hendi K, Pakravan M, Mahdavi M, Yaseri M. Intravitreal bevacizumab for neovascular glaucoma: a randomized controlled trial. *J Glaucoma* 2009;18:632-7.
10. Moraczewski AL, Lee RK, Palmberg PF, Rosenfeld PJ, Feuer WJ. Outcomes of treatment of neovascular glaucoma with intravitreal bevacizumab. *Br J Ophthalmol* 2009;93:589-93.
11. Horsley MB, Kahook MY. Anti-VEGF therapy for glaucoma. *Curr Opin Ophthalmol* 2010;21:112-7.
12. Jonas JB, Hayler JK, Sofker A, Panda-Jonas S. Regression of neovascular iris vessels by intravitreal injection of crystalline cortisone. *J Glaucoma* 2001;10:284-7.
13. Parodi MB, Iacono P, Ravalico G. Verteporfin photodynamic therapy for anterior segment neovascularization secondary to ischaemic central retinal vein occlusion. *Clin Experiment Ophthalmol* 2008;36:232-7.
14. Elgin U, Berker N, Batman A, Simsek T, Cankaya B. Trabeculectomy with mitomycin C combined with direct cauterization of peripheral iris in the management of neovascular glaucoma. *J Glaucoma* 2006;15:466-70.
15. Kiuchi Y, Nakae K, Saito Y, Ito S, Ito N. Pars plana vitrectomy and parietal photocoagulation combined with trabeculectomy for successful treatment of neovascular glaucoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2006;244:1627-32.
16. Hong CH, Arosemena A, Zurakowski D, Ayyala RS. Glaucoma drainage devices: a systematic literature review and current controversies. *Surv Ophthalmol* 2005;50:48-60.

STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Agnès GLACET-BERNARD, Gabriel COSCAS, Constantin POURNARAS

IV-7-1. PRISE EN CHARGE DES OVR : LE CHANGEMENT DE PARADIGME

Pendant plus de 30 ans, la prise en charge des OVR pouvait se résumer très schématiquement en un *calendrier de surveillance clinique* basé sur l'angiographie à la fluoresceïne et rythmé par des indications de traitement par photocoagulation au laser. On observait l'évolution (plus ou moins spontanée) de l'occlusion veineuse dont on connaissait la *phase d'installation*, caractérisée par l'apparition des différents signes cliniques qui revêtaient progressivement leur caractère de gravité variable, suivie d'une phase beaucoup plus lente de *régression des symptômes*, avec la disparition progressive des hémorragies rétinienues puis parfois de l'œdème, aboutissant après plusieurs mois ou années à un stade final où l'on pouvait constater l'étendue des *séquelles*.

Dans les *formes bénignes*, les séquelles étaient minimes voire inexistantes et l'évolution était des plus courtes, avec une régression ad integrum de l'aspect du fond d'œil et de l'acuité visuelle en quelques semaines. A l'opposé, dans les *formes les plus sévères*, la vision centrale pouvait être totalement effondrée suite à une maculopathie ischémique, ou à des remaniements de l'épithélium pigmentaire, ou à un glaucome néovasculaire avec une hypertension incontrôlée.

Les *nouveaux traitements par injection intravitréenne* de stéroïdes ou d'anti-VEGF permettent actuellement d'éviter la dégradation de la vision centrale qui intervient habituellement après un œdème maculaire prolongé. Appliqués précocement, ces nouveaux traitements semblent capables d'améliorer rapidement la vision et de la maintenir à un niveau intermédiaire, au prix d'injections répétées, décapitant ainsi dans la plupart des cas la phase d'aggravation de l'affection et prévenant les séquelles tardives.

Comme dans la DMLA, une affection qui évoluait de manière aiguë pour arriver plus ou moins rapidement au stade de séquelles est maintenue, grâce aux injections, à un stade de gravité moins sévère mais de manière chronique et prolongée. Les études actuelles ont un *recul maximal de 2 à 3 ans* et ne nous donnent pas encore de données fiables sur l'évolution à plus long terme. Il est cependant possible de supposer que la *survie des photorécepteurs centraux* peut être encore plus longue, augmentant ainsi la durée du traitement.

La comparaison à la DMLA s'arrête au fait qu'une nouvelle possibilité de prise en charge thérapeutique rend ces deux affections chroniques mais fort heureusement moins sévères grâce aux thérapeutiques injectables. En effet, *de grandes différences* existent entre ces deux affections et vont sans doute conduire à des prises en charge qui ne peuvent être superposables.

OVR ET DMLA : DEUX AFFECTIONS DIFFERENTES, DEUX PRISES EN CHARGE DIFFERENTES

Tout d'abord, dans la DMLA, les injections intravitréennes ont pour but de limiter ou de stopper directement la prolifération néovasculaire et visent à éviter l'envahissement de chaque micron de rétine saine. Dans ce contexte, où l'extension de la membrane néovasculaire conduit à une perte irréversible de la fonction visuelle dans le territoire annexé, tout retard dans l'application du traitement peut avoir des conséquences irrémédiables, et des traitements anticipés ou préventifs peuvent être envisagés. Dans les OVR, l'œdème maculaire n'a pas d'effet aussi directement et rapidement délétère pour la vision. Les études prospectives ont bien démontré qu'une phase d'amélioration de l'acuité visuelle (et de régression de l'œdème) succède à une injection intravitréenne et se répète de manière sinusoidale presque à l'infini avec la répétition des injections. En raison de la *réversibilité de l'œdème maculaire et de la baisse visuelle*, il n'y a pas de nécessité à traiter de manière préventive et il est théoriquement possible d'attendre la réapparition de l'œdème pour poser l'indication d'une nouvelle injection, et ceci d'autant plus que la durée d'efficacité d'une injection est très variable d'un patient à l'autre (pouvant varier d'un facteur de 1 à 3 ou 4), probablement fonction de la quantité de VEGF secrété. Le schéma thérapeutique « treat and extend » semble donc moins pertinent dans les OVR que dans la DMLA, et pourrait conduire à des injections superflues.

Si dans la DMLA, les injections intravitréennes s'opposent à la principale manifestation clinique de la maladie, la prolifération néovasculaire, conséquence de perturbations biochimiques de diverses origines (vasculaire, inflammatoire, génétique, etc.), dans les OVR, les injections intravitréennes *ne traitent que l'un des symptômes de l'occlusion veineuse*, à savoir l'œdème, et beaucoup moins la

composante ischémique qui peut continuer de progresser parallèlement.

Les **liens étroits qui existent entre l'ischémie et l'œdème** apportent de plus une complexité accrue dans l'application du traitement. En effet, les anti-VEGF comme les stéroïdes ont un effet anti-œdémateux, mais ils pourraient être responsables, par l'effet vasoconstricteur des stéroïdes ou l'effet d'inhibition de la neuroprotection des anti-angiogénique, d'une *augmentation de la composante ischémique*. L'aggravation d'une maculopathie ischémique a été rapportée après injection intravitréenne de bevacizumab aussi bien dans la rétinopathie diabétique que dans les occlusions veineuses [1]. Cependant, l'aggravation de la composante ischémique est une modalité évolutive très fréquente dans les OVR, et seule une étude prospective contrôlée pourrait faire la preuve de la responsabilité des nouveaux traitements dans cette aggravation.

Une dernière différence, non des moindres, tient au fait que certaines OVR connaissent une *évolution spontanément favorable* [2]. Les études sur les facteurs pronostiques des OVR et de la réponse au traitement sont très importantes pour tenter d'identifier ces patients et éviter des injections inutiles.

IV-7-2. LA PLACE DU TRAITEMENT MEDICAL ET DE L'HEMODILUTION

INDICATIONS

Les traitements des OVR peuvent être séparés en « **traitements étiologiques** », visant le rétablissement des conditions circulatoires, parmi lesquelles apparaissent l'hémodylution, les fibrinolytiques, la chirurgie de décompression, la création d'anastomoses etc., et « **traitements des séquelles** » qui comprennent les IVT, le laser, la chirurgie de membrane épirétinienne secondaire, etc., comme l'ont souligné Ehlers et Fekrat, [3].

Le *traitement médical*, qui correspond à la première catégorie, doit donc être envisagé dès la consultation initiale. Il comporte principalement l'équilibre ou le traitement des facteurs de risque systémiques mis en évidence par l'enquête étiologique, et éventuellement l'ajout, selon les particularités du terrain, d'un correcteur rhéologique ou d'un anti-agrégant plaquettaire (voir **Chapitre IV-1**).

Le *traitement par hémodylution* peut être de même envisagé systématiquement lorsqu'on a la chance d'examiner le patient très rapidement après le début de l'occlusion, dans la mesure où il n'existe pas de contre-indications au traitement (principalement le diabète, les antécédents cardiaques sévères, l'ané-

mie) et si le traitement est disponible (voir **Chapitre IV-2**). L'administration précoce d'un traitement par hémodylution permet d'améliorer le pronostic visuel final et donc de diminuer les séquelles et le nombre de patients à traiter secondairement pour un œdème maculaire persistant. Les meilleurs répondeurs au traitement par hémodylution semblent être les patients jeunes n'ayant pas un profil cardiovasculaire trop lourd. Le traitement des conditions favorisantes associées est indispensable pour éviter la récurrence de l'occlusion veineuse.

SUIVI DU TRAITEMENT MEDICAL

Un contrôle 1 mois après l'hémodylution permet d'évaluer l'efficacité du traitement. Dans les cas favorables, la vision remonte progressivement en quelques semaines ou mois. Si, au contrôle d'un mois, la vision s'abaisse ou reste inférieure à environ 2/10, un traitement par IVT peut alors être envisagé (voir **Fig. 1**). Si, au contrôle de 2 mois, l'acuité visuelle reste inférieure à 5/10, un traitement par IVT est indiqué selon le contexte.

IV-7-3. LA PLACE DU TRAITEMENT PAR INJECTION INTRA-VITREENNE

DES INDICATIONS PERSONNALISEES SELON CHAQUE CAS

Les premières publications attestant de l'efficacité des IVT dans le traitement de l'œdème maculaire des OVR datent de 2009, et les premières « autorisations de mise sur le marché » (AMM) viennent d'être publiées en 2011. Cette prise en charge commence à être appliquée progressivement, mais *peu de données existent en dehors du schéma de prise en charge* proposé dans les études contrôlées initiales organisées par les laboratoires concernés. De même, le recul dépasse rarement 1 an et le champ d'application des recommandations est théoriquement limité aux patients dont les caractéristiques correspondent aux **critères d'inclusion** dans ces études, principalement *les formes non ischémiques ayant une acuité visuelle entre 20/400 et 20/50*.

Les indications données ici n'ont qu'une valeur indicative, vu la **multiplicité des situations** possibles selon le type de l'occlusion (OVCr ou OBV), sa forme clinique (ischémique ou bien-perfusée), son ancienneté, ses traitements préalables, et les caractéristiques du terrain. L'attitude thérapeutique devra donc s'adapter à tous ces paramètres, aboutissant à une *prise en charge personnalisée* qu'il est difficile de mettre en équation.

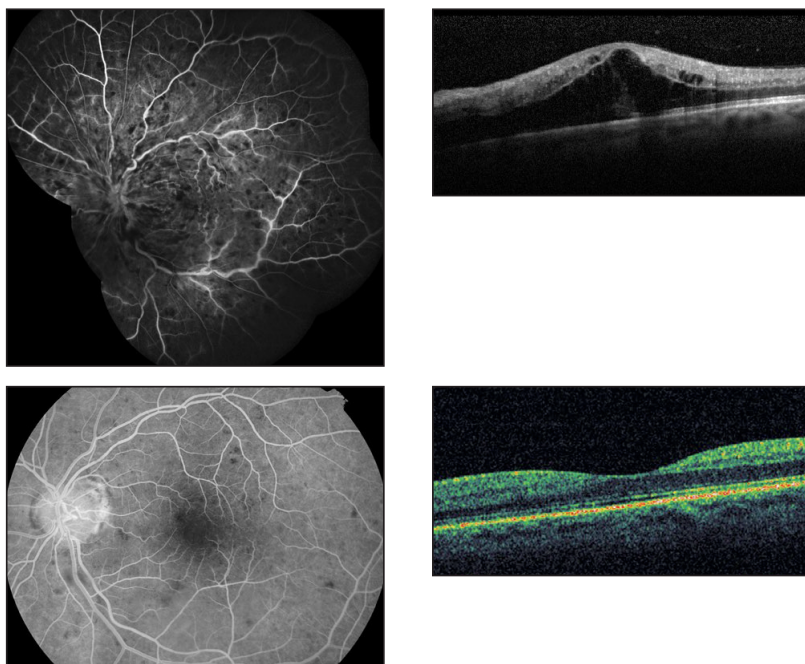


Figure 1 : OVCR très récente (3 jours) avec baisse profonde d'acuité visuelle (1/50) chez un homme de 64 ans ayant une hyperlipidémie et une surcharge pondérale. **a et b** : angiographie et OCT montrant un ralentissement circulatoire et une turgescence veineuse importante. La périphérie est bien perfusée mais il existe une diffusion de colorant au niveau de la paroi vasculaire laissant suspecter une ischémie débutante. L'épaisseur maculaire est à 717 μ , avec un œdème prédominant au niveau de la plexiforme externe, caractéristique des formes récentes. **c et d** : 3 mois après hémofiltration associée à 3 IVT mensuelles de Lucentis® dans le cadre de l'étude CHIC-3 («traitement d'attaque des OVCR»), la vision est remontée à 20/25 et l'œdème maculaire a disparu.

1A	1B
1C	1D

QUEL MEDICAMENT CHOISIR ?

Le choix comporte deux options assez différentes dans leur calendrier thérapeutique et dans leurs contre-indications : les *stéroïdes* et les *anti-angiogéniques* [4].

A l'intérieur de chaque classe, le choix est très simple si l'on souhaite suivre les recommandations officielles, car, en Europe, seuls l'*Ozurdex*® et le *Lucentis*® ont une AMM actuellement. En dehors de ces options, le *bevacizumab* a montré son efficacité dans de nombreuses études avec une tolérance

quasiment identique à celle du ranibizumab. Cependant, le laboratoire n'a pas effectué d'étude prospective randomisée et contrôlée dans les OVR et n'a pas demandé l'AMM. Il n'existe pas non plus d'étude comparative au ranibizumab validant son utilisation dans les OVR, comme l'étude CATT pour la DMLA. En ce qui concerne le Macugen®, une étude contrôlée a montré son efficacité dans les OVCR, mais ce traitement n'a actuellement pas l'AMM dans cette indication (voir **Chapitre IV-4-2**).

Le choix entre stéroïdes et anti-VEGF repose en premier lieu sur le terrain et l'absence de contre-indications au traitement. Les patients glaucomeux (nombreux parmi les OVR) seront orientés vers les anti-VEGF alors que ceux ayant un passé cardio-vasculaire récent seront traités préférentiellement par les stéroïdes. Le **Tableau 1** tente de donner une orientation selon ces paramètres.

Les possibilités de suivi entrent également en compte dans le choix du produit, puisque les IVT de ranibizumab sont mensuelles alors que celles de stéroïdes sont éventuellement répétées tous les 4 à 6 mois.

Pour les patients n'ayant aucune contre-indication, le choix est plus large. Si l'on souhaite adapter le traitement aux particularités physiopathologiques du stade évolutif, les anti-VEGF pourraient s'opposer efficacement à la sécrétion de VEGF en quantité abondante à la phase initiale et les stéroïdes lutteraient contre la réaction inflammatoire qui semble prévaloir pendant la phase de suivi (voir **Chapitres I-3 et I-7**) [5]. Cependant, ces suggestions, basées sur une partie des connaissances actuelles de la

physiopathologie des OVR, n'ont pas été validées en pratique clinique.

QUAND DEMARRER LE TRAITEMENT PAR IVT ?

Avant l'ère des IVT, le traitement de l'œdème maculaire des OVR ne s'adressait qu'à l'œdème persistant, c'est à dire l'œdème encore présent après 4 à 6 mois alors que les hémorragies rétiniennees s'étaient en grande partie résorbées. L'intérêt d'attendre ce stade d'œdème persistant était double : d'une part laisser à l'évolution spontanée une chance de récupération et ne pas traiter inutilement un patient, et d'autre part, éviter de traiter au laser (principal traitement disponible à l'époque) une rétine hémorragique, source de complications iatrogènes (voir **Chapitre IV-3-1.2**).

Les dernières données tirées des études sur les nouveaux traitements par IVT nous indiquent au contraire qu'un **traitement précoce** apporte un meilleur gain visuel qu'un traitement retardé [6-12]. La sous-analyse de l'étude GENEVA démontre

Particularités cliniques du patient	Anti-VEGF	Implant de dexaméthasone	Triamcinolone
Glaucome ou hypertension oculaire bien équilibrés par une médication hypotonisante	Oui	Possible	Contre-indiquée
Glaucome nécessitant au moins 2 médicaments hypotonisants	Oui	Contre-indiqué	Contre-indiquée
Œil vitrectomisé	Déconseillé (demi-vie trop courte)	Recommandé	Déconseillée (demi-vie trop courte)
Antécédent cardiovasculaire récent (inférieur à 3-6 mois)	Déconseillé	Possible	Possible
Patient pseudophaque	Oui	Oui	Oui
Patient phake âgé	Oui	Oui	Oui
Patient phake jeune	Oui	Risque de cataracte précoce	Risque de cataracte rapide
Patient peu disponible	Déconseillé, action de courte durée (1 à 2 mois)	Conseillé, action plus longue de 4 à 6 mois	Conseillée, action plus longue de 4 à 6 mois
Disponibilité et AMM en France	Lucentis® : AMM en juin 2011 Avastin® : pas de forme galénique OPH Macugen® : pas d'AMM dans les OVR	Ozurdex® : AMM et remboursement en France depuis Mars 2011	Trivaris® : non disponible en France Vitreal S® : indiqué pour la chirurgie OPH, pas d'AMM dans les OVR Kenacort® : pas de forme galénique OPH

AMM : autorisation de mise sur le marché en France – OVR : occlusion veineuse rétinienne

Tableau 1 : Critères de choix de la classe pharmacologique pour le traitement de l'oedème maculaire des OVR

trait par exemple que la chance de gagner 15 lettres ou plus était multipliée par 3,5 lorsque le traitement était appliqué dès l'inclusion du patient plutôt qu'un traitement retardé de 6 mois (voir **Chapitre IV-4-2.**).

Cependant, il faut garder à l'esprit que les patients inclus dans GENEVA avaient en moyenne une durée d'évolution de l'OVR de 5,3 mois lors de la première injection d'Ozurdex® et que seulement 16% ont été traités entre 6 semaines et 3 mois. Les résultats statistiques ne s'appliquent donc théoriquement que dans le champ temporel analysé dans l'étude, c'est à dire à partir de 6 semaines.

Dans les études CRUISE et BRAVO, les OVR étaient plus récentes, avec un premier traitement en moyenne à 3,3 mois. Néanmoins, en raison du protocole d'inclusion, les patients ne pouvaient être traités avant la fin du premier mois ; un des critères d'exclusion était un gain de 10 lettres ou plus entre le début de l'occlusion et le début de l'étude (voir **Chapitre IV-4-2.**).

En pratique, les études princeps publiées concernaient des patients traités en moyenne à partir du 3^{ème} mois d'évolution et jamais dans le courant du premier mois. *Aucune de ces études ne permet de conclure sur l'intérêt d'un traitement très précoce dans le courant du premier mois.*

Une étude prospective randomisée sur 60 OVCR a comparé l'effet d'injections mensuelles de ranibizumab démarrées immédiatement après le début de l'OVR ou administrées après un délai de 2 mois, chez des patients qui avaient tous bénéficié d'une hémodilution initiale [13]. Dans cette étude, les IVT combinées à l'hémodilution semblaient améliorer le pronostic à 6 mois avec un gain moyen de 22 lettres; *il n'existait pas de différence entre les patients ayant eu les IVT dès le début et ceux les ayant reçus à 2 mois.* Dans une autre étude comparant l'effet d'IVT de triamcinolone administrée précocement (moins de 6 semaines après le début d'une OBV) ou de manière retardée (>6 semaines), aucune différence d'acuité visuelle et d'épaisseur maculaire n'a été retrouvée à 6 mois [14].

En pratique, *en mettant à part les formes très sévères d'OVR* qui peuvent nécessiter un traitement anti-VEGF urgent dans le but de lutter contre la néovascularisation (voir plus bas), il n'y a aucun argument actuel pour commencer le traitement d'une OVR dès la consultation initiale. Une visite de contrôle à 15 jours ou un mois permettrait de juger de l'évolution spontanée et d'éviter de traiter une partie des patients qui pourraient bénéficier d'une évolution spontanément favorable (**Fig. 1**)

QUELS PATIENTS TRAITER ?

L'indication de ces IVT s'adresse au traitement de la baisse d'acuité visuelle due à l'œdème maculaire secondaire à une OVCR ou une OBV.

Ne pas traiter les bonnes acuités visuelles

Les études princeps sur l'Ozurdex® et le ranibizumab comportaient des **critères visuels d'inclusion** que l'on ne retrouve plus dans les indications thérapeutiques des mentions à maxima des produits commercialisés. Seuls les patients ayant une *acuité visuelle inférieure à 5/10* avaient été traités. Ce niveau d'acuité visuelle est sans doute arbitraire, mais il correspond à un seuil légal (pour la conduite automobile par exemple), et tient compte du risque potentiel de complication sévère post-IVT qu'il est moins justifié de prendre si le patient garde une vision relativement bonne.

Cas des acuités visuelles effondrées

A l'opposé dans l'échelle des acuités visuelles, les patients ayant une vision inférieure ou égale à 1/20 ont été exclus des études princeps. Ces basses acuités témoignent souvent d'une forme ischémique, pouvant s'opposer à la récupération visuelle par le biais d'une maculopathie ischémique. Or ces occlusions extrêmement sévères pourraient bénéficier d'un traitement anti-VEGF ou stéroïdien pour lutter contre le relargage massif de VEGF et autres cytokines inflammatoires. *A un stade précoce de l'ischémie*, l'apport d'anti-VEGF pourrait s'opposer à la non-perfusion des capillaires en inhibant la prolifération des cellules endothéliales (voir **Chapitre I-6**). Ces indications sortent du cadre du traitement de l'œdème maculaire, mais pourraient néanmoins *apporter un bénéfice* essentiel aux OVCR les plus graves. Des études en cours sur le traitement précoce des OVCR apporteront peut-être dans l'avenir des données plus concrètes sur ce sujet (**Fig. 1**).

Ischémie maculaire

L'ischémie maculaire est une contre-indication classique du traitement de l'œdème maculaire, car les lésions ischémiques rétinienne sont irréversibles et la régression de l'œdème ne pourrait apporter un bénéfice visuel.

Cependant, il est souvent difficile d'évaluer précisément l'ischémie maculaire en présence d'un œdème maculaire, car ce dernier gêne considérablement la mise au point sur les capillaires maculaires en angiographie. C'est pourquoi, même si une ischémie maculaire est suspectée, *une IVT peut être*

réalisée à titre de traitement d'épreuve ; une fois l'œdème asséché, même partiellement, l'analyse de la perfusion de la maille capillaire est plus aisée et surtout, les couches externes de la rétine deviennent analysables en SD-OCT. Le gain visuel potentiel peut alors être évalué, ce qui sera un paramètre essentiel pour poser l'indication d'IVT ultérieures.

Pigmentation maculaire

Les remaniements de l'épithélium pigmentaire constituent le stade évolutif ultime de l'œdème maculaire persistant, responsables d'un scotome central irréversible. Ces altérations centrales expliquent souvent, dans les OVCR anciennes, l'absence de récupération visuelle alors que l'œdème a disparu ; elles sont alors une indication à l'arrêt des IVT.

Néanmoins, comme pour l'ischémie maculaire, la pigmentation maculaire est difficile à évaluer derrière un œdème important, surtout à un stade précoce. L'angiographie à la fluorescéine facilite ce diagnostic. De plus, des remaniements débutants n'ont pas toujours un rôle définitif sur la vision, avec possibilité d'amélioration relative. Là aussi, une IVT d'épreuve peut être tentée.

Membrane épi-maculaire

Ces membranes étaient connues mais sont observées de plus en plus souvent, sans doute en raison du suivi en OCT qui est beaucoup plus régulier et prolongé. Certains s'interrogent sur la responsabilité même des IVT d'anti-VEGF dans leur développement [15]. Les membranes épitriniennes sont régulièrement une cause d'exclusion dans les études sur l'œdème maculaire. Cependant, la plupart de ces membranes, tout au moins au début, sont fines et ne s'opposent pas à la résorption de l'œdème : elles ne constituent donc pas une contre-indication aux IVT (voir chapitre IV-5-3.).

Différence entre OVCR et OBV

Bien que des différences cliniques et évolutives séparent clairement ces deux entités, les indications de traitements sont étrangement semblables pour les OVCR et les OBV, hormis bien sûr la place du laser en grille (voir chapitre suivant). C'est principalement la surface de rétine tributaire du secteur veineux occlus qui détermine la quantité de VEGF relargué et l'importance de l'œdème, ce qui explique que les OBV ne connaissent pas les augmentations dramatiques d'épaisseur maculaire que l'on peut observer dans les OVCR, et que leur pronostic est spontanément meilleur.

Cependant, il existe certains cas d'OBV s'accompagnant d'une baisse visuelle très accentuée. C'est pourquoi, le niveau d'acuité visuelle semble être

une meilleure indication de traitement que le type d'occlusion. En suivant les résultats de la sous-étude de GENEVA qui démontrait que les gains les plus importants étaient obtenus dans les OBV traitées précocement avec une acuité visuelle basse (<2,5/10) ou une épaisseur maculaire élevée (voir Chapitre IV-4-1.2), il semble justifié de traiter sans attendre les OVR ayant une acuité inférieure à 2,5/10. Dans les autres cas, une récupération spontanée reste possible surtout au stade précoce, et le traitement peut être différé selon la tendance évolutive.

CALENDRIER DES INJECTIONS ET DU SUIVI

Comme énoncé plus haut, la formule PRN (« pro re nata », ou à la demande) semble plus adaptée aux OVR que la formule « treat & extend ». Vu la grande variabilité de durée d'action des anti-VEGF et des stéroïdes selon la forme clinique, une série de 3 IVT d'emblée n'est pas adaptée à tous les patients et peut conduire à de nombreux traitements inutiles. L'idéal serait de pouvoir adapter le rythme des IVT à la quantité de VEGF ou autre cytokines présents dans le vitré ou l'humeur aqueuse, ou encore au degré d'hypoxie rétinienne, ce qui sera peut-être possible dans un futur plus ou moins proche (voir Chapitre Perspectives pour l'avenir). En attendant, la formule PRN permet d'adapter le rythme des IVT à la sévérité clinique. La durée d'action de la première IVT pourra guider le calendrier de suivi des IVT suivantes en permettant parfois d'espacer les contrôles, tout en gardant à l'esprit qu'une poussée évolutive aggravant la symptomatologie peut émailler le suivi, surtout dans les cas d'OVCR. En pratique, le nombre moyen d'injections d'anti-VEGF était de 10,2 la première année et de 6,6 la deuxième année, même si certains patients n'ont eu besoin que d'une IVT d'anti-VEGF tous les 4 mois, ou d'une IVT d'Ozurdex® tous les 9 à 12 mois [16]. Cependant, un suivi limité à une visite tous les 3 mois s'est accompagné d'une diminution du gain visuel (voir Chapitre IV-4-2.3).

La surveillance doit inclure, dans les OVCR, l'examen de l'iris avant dilatation chez tous les patients à risque (vision < 1/10, durée d'évolution entre 2 et 4 mois, patient diabétique, terrain vasculaire, voir Chapitre III-2-2 et III-4), la mesure du tonus oculaire en particulier après IVT d'Ozurdex® et après IVT d'anti-VEGF chez les patients glaucomateux, et la surveillance de la périphérie rétinienne par une angiographie au moindre doute ou suspicion d'ischémie périphérique, surtout si l'acuité visuelle reste inférieure à 3/10 et si l'épaisseur rétinienne centrale est importante (>700µ).

CRITERES DE RETRAITEMENT ET D'ARRÊT DES IVT

Le critère principal de ré-injection est la persistance ou la réapparition de l'œdème, qui doit être nuancée par le niveau de l'acuité visuelle et la tendance évolutive. Comme pour les indications de la première injection, le seuil de 5/10 semble intéressant à garder en mémoire dans la balance bénéfices-risques.

Les critères d'arrêt du traitement prévus dans l'étude SCORE (voir Chapitre IV-4-1.1) étaient pertinents et peuvent servir de base aux autres IVT. Il est conseillé d'arrêter le traitement en cas d'allergie au produit administré, en cas d'endophtalmie ou de réaction inflammatoire post-IVT, et en cas de bénéfice « futile » (ou non significatif, c'est à dire un gain visuel inférieur à 5 lettres) ou une diminution de l'épaisseur maculaire de moins de 50µ après deux IVT successives. Ces cas de bénéfice « futile » englobent différentes situations cliniques comme l'absence de récupération visuelle liée à une ischémie ou à une pigmentation maculaire avec atrophie de l'épithélium pigmentaire, et les cas d'œdèmes maculaires dits « réfractaires ». La notion de bénéfice non significatif a été reprise dans le schéma thérapeutique proposé pour le ranibizumab, où le traitement est interrompu lorsque l'acuité visuelle ne s'améliore pas lors de 3 examens successifs (impliquant au minimum 2 injections).

IV-7-4. LA PLACE DU TRAITEMENT LASER PHOTOCOAGULATION PANRETINIENNE (PPR)

Si les IVT d'anti-VEGF sont d'une grande aide dans le traitement de la néovascularisation débutante, la PPR garde toute sa place car c'est le seul traitement qui permet la régression durable de la néovascularisation et la prévention du glaucome néovasculaire (voir Chapitres IV-3 et IV-7).

Dans les OVCR, pour préserver au mieux le tabéculum et par là même le pronostic visuel final, la PPR sera mise en oeuvre devant une forme ischémique à risque, avant le début de néovascularisation du segment antérieur.

Dans les OBV, la photocoagulation sectorielle au laser a montré son efficacité dans la prévention de la néovascularisation pré-rétinienne et des hémorragies intravitréennes (voir Chapitre IV-3-2).

Les intravitréennes physiopathologiques entre ischémie rétinienne et œdème maculaire sont de mieux en mieux comprises, et ont servi de base à plusieurs études ayant pour but d'évaluer l'intérêt de la PPR dans le traitement de l'œdème maculaire, même dans les formes non-ischémiques.

PHOTOCOAGULATION EN GRILLE MACULAIRE

Si la grille maculaire a été quasiment abandonnée dans les OVCR, elle reste le traitement de référence dans les OBV, donnant un résultat visuel durable, supérieur aux IVT de triamcinolone à 2 ans.

Cependant, pour éviter l'élargissement d'impacts éventuellement surdosés, les conditions optimales de réalisation de ce traitement peuvent passer par une IVT préalable (voir Chapitre IV-3-1.2). La présence d'hémorragies rétinienne reste une indication à retarder ce traitement, et une grande prudence est à observer chez les patients très âgés présentant les premiers signes de maculopathie liée à l'âge.

IV-7-5. COMBINAISONS THERAPEUTIQUES

Les traitements combinés ont pour but d'arriver à mieux traiter un œdème maculaire réfractaire, et à espacer le nombre d'IVT.

Plusieurs combinaisons ont été proposées [3]. L'association d'une hémodilution et d'IVT vise à additionner un traitement étiologique dirigé contre le ralentissement circulatoire à un traitement des « séquelles » [13] (Fig. 1). La combinaison d'IVT et d'un traitement au laser peut remplir la double mission d'effectuer le traitement laser dans des conditions optimales sur une rétine non œdémateuse et d'apporter un effet plus durable grâce au laser [17]. Cet effet durable peut aussi être obtenu par l'association d'IVT à la chirurgie dans des indications précises [18]. Dans les œdèmes dits « réfractaires », l'association d'anti-VEGF et de stéroïdes a été envisagée [19-21].

Ces combinaisons résultent de l'analyse du contexte et participent à la *personnalisation du traitement* pour chaque OVR singulière. La multiplicité de ces combinaisons rend ardue l'étude objective de leurs résultats.

EN CONCLUSION

Le traitement actuel des OVR est maintenant basé sur les IVT qui peuvent permettre de traiter efficacement les complications liées à l'hyperperméabilité ainsi que certaines des complications résultant de la composante ischémique de l'occlusion. Les traitements classiques comme l'hémodilution et le laser s'articulent et se combinent autour des IVT pour améliorer le pronostic et la prise en charge de cette affection.

Néanmoins, les résultats à long terme des IVT ne sont pas encore connus dans les OVR, avec des réserves sur l'effet cumulatif des injections, localement (diminution de la neuroprotection et risque

d'extension de la non-perfusion) et sur l'état général. Malgré ces risques potentiels, ces nouveaux traitements ont déjà permis d'améliorer de manière significative le pronostic visuel des patients atteints pendant au moins les deux premières années du suivi.

La connaissance précise des *facteurs pronostiques* liés à la forme clinique, au terrain, et au type de thérapeutique [4] proposée sera indispensable pour optimiser une prise en charge personnalisée en identifiant les meilleures indications pour chaque traitement.

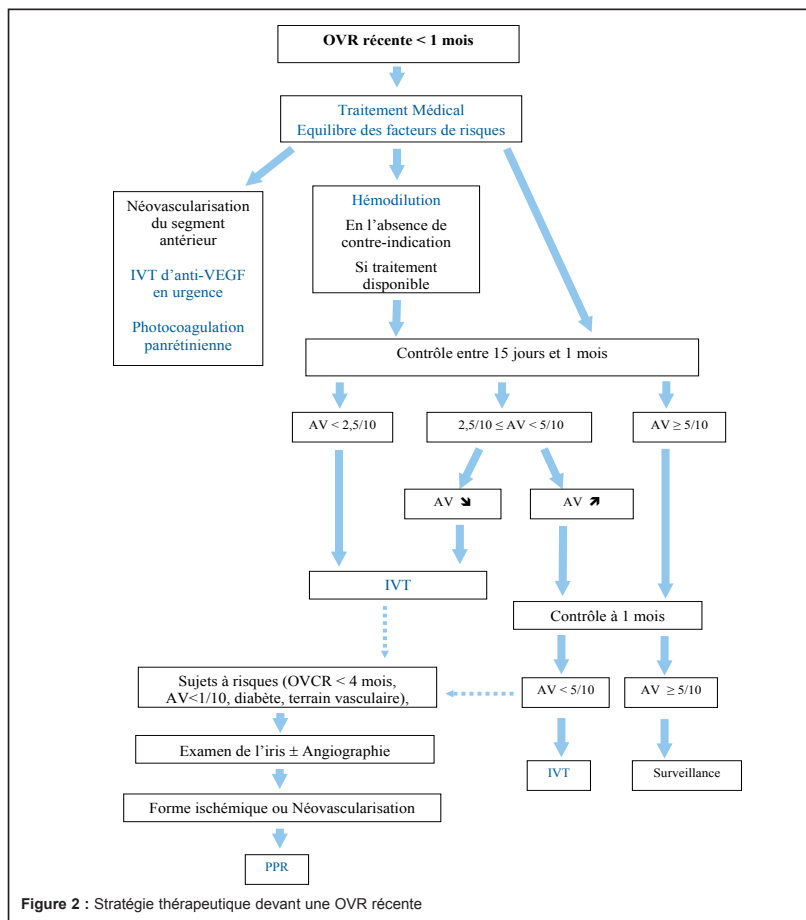


Figure 2 : Stratégie thérapeutique devant une OVR récente

RÉFÉRENCES

1. Terui T, Kondo M, Sugita T, Ito Y, Kondo N, Ota I et al. Changes in Area of Capillary Nonperfusion after Intravitreal Injection of Bevacizumab in Eyes with Branch Retinal Vein Occlusion. *Retina* 2011.
2. Glacet-Bernard A, Coscas G, Chabanel A, Zourdani A, Lelong F, Samama MM. Prognostic factors for retinal vein occlusion: prospective study of 175 cases. *Ophthalmology* 1996;103:551-60.
3. Ehlers JP, Fekrat S. Retinal vein occlusion: beyond the acute event. *Surv Ophthalmol* 2011;56:281-99.
4. Coscas G, Loewenstein A, Augustin A, Bandello F, Battaglia Parodi M, Lanzetta P et al. Management of retinal vein occlusion—consensus document. *Ophthalmologica* 2011;226:4-28.
5. Rehak J, Wiedemann P. Treatment of macular edema in branch retinal vein occlusion: translation of an experimental rat model to clinical practice. *Club Gonin Meeting, Kyoto, poster #P10* 2010.
6. Ho AC, Gray S, Rundle AC, Li Z, Murahashi WY, Rubio RG. Ranibizumab in patients with macular edema following retinal vein occlusion : 12 month outcomes of BRAVO and CRUISE. *ARVO 2010;poster#6452, Fort Lauderdale, FL*.
7. Brown DM, Campochiaro PA, Singh RP, Li Z, Gray S, Saroj N et al. Ranibizumab for macular edema following central retinal vein occlusion: six-month primary end point results of a phase III study. *Ophthalmology* 2010;117:1124-33 e1.
8. Campochiaro PA, Heier JS, Feiner L, Gray S, Saroj N, Rundle AC et al. Ranibizumab for macular edema following branch retinal vein occlusion: six-month primary end point results of a phase III study. *Ophthalmology* 2010;117:1102-12 e1.
9. Haller J, Belfort R, Jr., Heier J, Bandello F, Loewenstein A, Yoon YH et al. Benefits of early treatment with dexamethasone intravitreal implant in patients with macular edema due to BRVO or CRVO. *AAO 2010;October 16-19, Chicago;poster#P0526*.
10. Haller JA, Bandello F, Belfort R, Jr., Blumenkranz MS, Gillies M, Heier J et al. Randomized, sham-controlled trial of dexamethasone intravitreal implant in patients with macular edema due to retinal vein occlusion. *Ophthalmology* 2010;117:1134-46 e3.
11. Campochiaro PA, Brown DM, Awh CC, Lee SY, Gray S, Saroj N et al. Sustained Benefits from Ranibizumab for Macular Edema following Central Retinal Vein Occlusion: Twelve-Month Outcomes of a Phase III Study. *Ophthalmology* 2011.
12. Brown DM, Campochiaro PA, Bhisitkul RB, Ho AC, Gray S, Saroj N et al. Sustained Benefits from Ranibizumab for Macular Edema Following Branch Retinal Vein Occlusion: 12-Month Outcomes of a Phase III Study. *Ophthalmology* 2011.
13. Priglinger SG, Strauss RW, Hattenbach LO, Felgen N, Hansen LL, Kampik A et al. RAVO-Study: combined treatment of macular edema following central retinal vein occlusion with intravitreal 0.5mg ranibizumab and isovolemic hemodilution. *XXVIIth Club Gonin Meeting, Kyoto, Japan 2010;abstract # 75*.
14. Saleh M, Gaucher D, Letsch J, Bourcier T, Speeg-Schatz C. Efficacité des injections intravitréennes immédiates et retardées de triamcinolone dans l'oedème maculaire des occlusions veineuses rétinienne. *J Fr Ophthalmol* 2011;34:355-61.
15. Marticorena J, Romano MR, Heimann H, Stappler T, Gibran K, Groenewald C et al. Intravitreal bevacizumab for retinal vein occlusion and early growth of epiretinal membrane: a possible secondary effect? *Br J Ophthalmol* 2011;95:391-5.
16. Chang LK, Spaide RF, Klancnik JM, Sorenson J, Slakter JS, Freund KB et al. Longer-Term Outcomes of a Prospective Study of Intravitreal Ranibizumab as a Treatment for Decreased Visual Acuity Secondary to Central Retinal Vein Occlusion. *Retina* 2011.
17. Salinas-Alaman A, Zarranz-Ventura J, Caire Gonzalez-Jauregui JM, Sadaba-Echarri LM, Barrio-Barrio J, Garcia-Layana A. Intravitreal bevacizumab associated with grid laser photocoagulation in macular edema secondary to branch retinal vein occlusion. *Eur J Ophthalmol* 2010.
18. Nkeme J, Glacet-Bernard A, Gnikipingo K, Zourdani A, Mimoun G, Mahiddine H et al. Traitement chirurgical de l'oedème maculaire persistant des occlusions veineuses rétinienne. *J Fr Ophthalmol* 2006;29:808-14.
19. Cekic O, Cakir M, Yazici AT, Alagoz N, Bozkurt E, Faruk Yilmaz O. A comparison of three different intravitreal treatment modalities of macular edema due to branch retinal vein occlusion. *Curr Eye Res* 2010;35:925-9.
20. Ehrlich R, Ciulla TA, Moss AM, Harris A. Combined treatment of intravitreal bevacizumab and intravitreal triamcinolone in patients with retinal vein occlusion: 6 months of follow-up. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2010;248:375-80.
21. Ekdawi NS, Bakri SJ. Intravitreal triamcinolone and bevacizumab combination therapy for macular edema due to central retinal vein occlusion refractory to either treatment alone. *Eye (Lond)* 2007;21:1128-30.

PERSPECTIVES POUR L'AVENIR

Michel PAQUES

IV-8 PERSPECTIVES POUR L'AVENIR

De tout ce qui vient d'être dit dans le présent ouvrage, il ressort que beaucoup de progrès ont été accomplis ces dernières années dans la compréhension et le traitement des occlusions veineuses rétinienne. Cela signifie aussi, en creux, que la marge de progression est encore importante, car beaucoup d'œdèmes ne guérissent pas ou avec beaucoup de séquelles et que certaines formes entraînent rapidement la cécité de l'œil atteint. Les causes et les complications des OVR étant encore mal comprises, il y a donc une marge de progrès importante sur les connaissances fondamentales et les traitements.

Aucun traitement ne permet d'agir sur la cause elle-même de l'occlusion ; identifier cette cause paraît essentiel. Les progrès attendus dans ce domaine pourraient émerger des **techniques d'imagerie**. En effet, il est probable que l'amélioration de la résolution en profondeur de l'OCT permettra une visualisation directe des vaisseaux centraux dans la lame criblée, siège probable de l'occlusion au cours des OVCR comme le suggère des travaux histologiques récents, montrant la présence d'une zone de haut flux de cisaillement veineux dans la partie postérieure de la lame criblée [1]. Ceci indique qu'il y a bien une zone de rétrécissement physiologique du diamètre de la veine centrale de la rétine. Une étude échographique avait d'ailleurs déjà mentionné l'existence d'une accélération du flux dans cette zone [2].

Trois techniques prometteuses connaissent actuellement des développements importants : l'échographie, la tomographie de cohérence optique et l'optique adaptative. **L'échographie** la plus couramment pratiquée actuellement est encore trop imprécise pour identifier la source de l'occlusion dans le nerf optique. Des développements technologiques récents (sondes à impulsions successives de la firme Superonics), déjà en application dans d'autres organes permettront peut-être de mieux imaginer le nerf optique. Ces progrès devraient aussi améliorer la précision des technologies d'écho-Doppler, contribuant avec l'imagerie (cf. infra) à la mise en évidence du siège des OVCR.

Dans le domaine de l'optique, la localisation profonde du site d'une OVCR rend nécessaire l'utilisation de grandes longueurs d'ondes, qui pénètrent plus profondément dans les tissus. La **tomographie**

de cohérence optique utilisant des grandes longueurs d'onde (au-delà du micron) devrait alors permettre d'observer plus en profondeur la structure du nerf optique et des vaisseaux centraux [3].

L'imagerie à haute résolution par **optique adaptative** utilise des miroirs déformables pour corriger les aberrations optiques dues à la traversée des milieux transparents. Cette technique autorise une résolution de quelques microns et permet déjà d'observer les photorécepteurs rétiniens humains. Cette technologie permet l'imagerie de la paroi des vaisseaux, en particulier des artérioles (**Fig. 1**). Ceci devrait permettre de mieux comprendre le vieillissement de la paroi artérielle, et de ce fait de mieux comprendre comment la pathologie artérielle peut retentir sur la circulation veineuse. Ceci sera utile pour comprendre la survenue des occlusions de branche veineuse rétinienne, voire identifier les patients à risque.

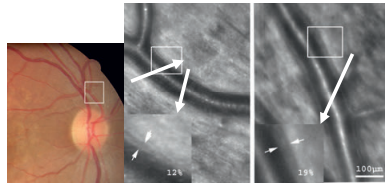


Figure 1 : Illustration de l'imagerie in vivo chez l'homme par optique adaptative. A gauche et au centre, sujet normotendu. A droite, sujet ayant une HTA sévère dont la paroi artériolaire est proportionnellement plus épaisse.

D'autres **concepts pathogéniques** sont en cours d'exploration. Le rôle de l'hypoxie dans le déclenchement de l'OVR, déjà suggéré par la constatation de fréquents syndromes d'apnée du sommeil, est également suggéré par des travaux portant sur la tolérance générale à l'hypoxie [4]. Ces travaux mettent l'accent sur les facteurs généraux pouvant entraîner une OVCR, même si le lien mécanistique reste encore incertain.

L'analyse de la saturation hémoglobinique de l'oxygène pourrait permettre de cartographier les zones de rétine ischémique (donc consommant encore de l'oxygène) de celles en état de mort cellulaire (donc ne consommant plus d'oxygène) [5]. Ceci pourrait permettre de mieux cibler les patients

pouvant bénéficier d'un traitement de « sauvetage » (qui reste à définir) de ceux dont la rétine est en voie d'atrophie. L'imagerie par le Retinal Functional Imager (en cours de développement), appareil qui permet par une imagerie multi-spectrale d'extraire des informations sur la circulation et la fonction de la rétine, pourrait également être utile au bilan des patients atteints de pathologies ischémiques, dont les OVR.

Notre équipe a étudié l'apport de l'étude de la *pulsatilité des vaisseaux rétiens* au cours des OVR. Utilisant le Retinal Vessel Analyzer, nous avons pu montrer que l'occlusion veineuse se traduit dans les phases les plus précoces par une abolition de la pulsatilité veineuse physiologique, traduisant l'augmentation de la pression veineuse en amont de l'obstacle (O. Genevois, données non publiées). Ceci est particulièrement utile pour déceler les croisements artérioveineux « à risque » d'OBV et pour faire un diagnostic rétrospectif d'OVR (car cette abolition de la pulsatilité se maintient au cours du temps). Cette dernière possibilité est utile pour détecter les patients asymptomatiques dans les familles d'OVCR.

L'étude des *formes familiales d'OVR* devrait aussi apporter quelques informations intéressantes. Nous avons en effet mis en évidence l'existence de cas familiaux de la maladie [6], suggérant une transmission dominante. Aucune autre maladie générale n'a été identifiée chez ces patients dans la plupart des cas, ce qui fait qu'à part peut-être les gènes de susceptibilité au glaucome, nous ne disposons encore d'aucun gène candidat.

Les désordres circulatoires secondaires à l'occlusion veineuse sont une cause importante de baisse de la vision. Ce *remodelage microvasculaire*, comprenant la rupture de la barrière hémato-rétinienne et/ou l'occlusion capillaire, reste mal compris, en particulier parce que les modèles animaux ne sont pas encore représentatifs de la pathologie humaine. L'essentiel des travaux antérieurs se sont focalisés sur l'ischémie et l'angiogenèse consécutives à une OBV, mais l'origine de cette ischémie reste peu étudiée. Notre laboratoire a pu mettre au point un modèle d'occlusion capillaire progressive chez le rongeur, qui nous l'espérons permettra au moins de comprendre comment les capillaires s'obstruent suite à une OVR (Fig. 2).

En ce qui concerne la *thérapeutique*, différents laboratoires poursuivent l'étude des anti-VEGF, en

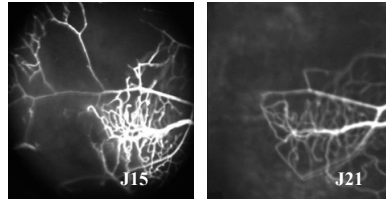


Figure 2 : Imagerie in vivo par ophtalmoscope laser à balayage de la même zone rétinienne chez une souris après OVR. Noter la régression du réseau capillaire entre J15 et J21.

particulier pour augmenter leur durée d'action. Une molécule agissant comme un récepteur soluble à différentes isoformes du VEGF, l'aflibercept (« VEGF-trap ») aurait donné des résultats intéressants dans une étude de phase II, avec comme principal intérêt de nécessiter moins d'injections que les anti-VEGF « classiques ». D'autres voies métaboliques sont également étudiées, comme les inhibiteurs de la bradykinine qui ont l'avantage d'avoir également une action anticoagulante. D'autres stratégies thérapeutiques reposant sur la recherche fondamentale citée plus haut sont peut-être proposées. La combinaison de traitements existants pourra aussi apporter une amélioration de la prise en charge de cette maladie.

RÉFÉRENCES

1. Kang MH, Balaratnasingam C, Yu PK, Morgan WH, McAllister IL, Cringle SJ et al. Morphometric characteristics of central retinal artery and vein endothelium in the normal human optic nerve head. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52:1359-67.
2. Williamson TH. A «throttle» mechanism in the central retinal vein in the region of the lamina cribrosa. *Br J Ophthalmol* 2007;91:1190-3.
3. Kurokawa K, Sasaki K, Makita S, Yamanari M, Cense B, Yasuno Y. Simultaneous high-resolution retinal imaging and high-penetration choroidal imaging by one-micrometer adaptive optics optical coherence tomography. *Opt Express* 2010;18:8515-27.
4. Mauget-Fayssie M, Germain-Pastene M. Hypoxia tolerance and retinal vein occlusion: a pilot evaluation. *Eur J Ophthalmol* 2009;19:86-90.
5. Hardarson SH, Stefansson E. Oxygen saturation in branch retinal vein occlusion. *Acta Ophthalmol* 2011.
6. Girmens JF, Scheer S, Héron E, Sahel JA, Tournier-Lasserre E, Paques M. Familial central retinal vein occlusion. *Eye (London, England)* 2008;22:308-10.

Conclusion

Les tableaux cliniques et les complications des occlusions veineuses rétiniennes sont maintenant de mieux en mieux connus et précisés, mais leur physiopathologie reste encore incomplètement élucidée, même si elle est un domaine de recherche de plus en plus dynamique. Les avancées récentes issues de plusieurs disciplines comme l'hématologie, la médecine vasculaire, l'ophtalmologie et surtout la recherche fondamentale ont néanmoins permis de mieux cerner les causes et les mécanismes mis en jeu au moment de la constitution et de l'évolution de l'occlusion veineuse rétinienne, au plan cellulaire et moléculaire. La multiplicité des étiologies retrouvées confirme l'origine multifactorielle de cette affection, dans laquelle des voies très diverses semblent aboutir à un même symptôme, *le ralentissement circulatoire dans le secteur veineux*, dont toutes les autres manifestations cliniques vont résulter.

En pratique, un bilan étiologique est incontournable car de nombreuses études épidémiologiques ont démontré des corrélations entre la survenue de l'occlusion veineuse et la morbidité principalement cardiovasculaire. Dans la grande majorité des cas, l'artériosclérose est en cause et il convient d'en rechercher tous les facteurs de risque pour les équilibrer au mieux. Ce n'est que dans un très petit nombre de cas, chez les sujets jeunes en l'absence de facteur de risque classique, qu'un bilan plus poussé sera demandé.

Si l'angiographie reste incomparable pour visualiser la perfusion des vaisseaux et les capillaires rétiniens, les nouvelles techniques d'exploration, principalement l'OCT, permettent maintenant une analyse très précise des différentes couches de la rétine et apportent des données pronostiques supplémentaires très utiles. La grande variabilité de l'expression clinique reste une constante, dépendant de multiples facteurs comme la sévérité du ralentissement circulatoire, les capacités de régulation vasculaire, la qualité de la paroi vasculaire, les paramètres rhéologiques, le développement de suppléances, etc.

Plus encore, on assiste actuellement à de profonds changements de l'expression clinique de certaines occlusions veineuses, principalement les formes les plus sévères, sous l'effet des nouveaux traitements. Par exemple, la néovascularisation du segment antérieur, survenant classiquement dans les 100 jours, peut être ralenti par les injections d'anti-angiogéniques et doit continuer à être recherchée plus tardivement chez ces patients, notamment à l'arrêt des injections.

Les dernières années ont principalement été marquées par un bouleversement dans l'approche thérapeutique des occlusions veineuses. Après les tentatives chirurgicales infructueuses de décompression veineuse dans le but d'améliorer l'hémodynamique locale, ce sont les traitements symptomatiques de l'œdème maculaire et de la néovascularisation qui ont permis des avancées cliniques très significatives.

En dehors du traitement par hémodylution, à visée étiologique, toujours conseillé à la phase la plus précoce de l'occlusion, l'attitude thérapeutique est profondément modifiée par les nouveaux traitements, ce qui conduit à un réel changement de paradigme. Alors que le laser, qui était le seul traitement ayant démontré son efficacité dans des études randomisées, contrôlées et multicentriques, était proposé à un stade relativement tardif devant des complications ou des séquelles, les nouveaux traitements symptomatiques sont appliqués beaucoup plus précocement, dès les premières semaines d'évolution, et apportent, pour la première fois, une amélioration visuelle très significative.

La prolongation des injections intravitréennes reste un domaine d'incertitude. Les reculs actuels de 2 à 3 ans semblent montrer la persistance de l'effet thérapeutique à long terme, au prix de multiples ré-injections. La bonne tolérance locale d'injections multiples sur un œil a été démontrée dans la DMLA, mais il semble que le ralentissement circulatoire des occlusions veineuses soit un facteur amplifiant certains effets secondaires. Un des enjeux actuels est donc de définir le plus précisément possible les « bons répondeurs » au traitement, dans le but d'éviter des injections inutiles et potentiellement délétères. L'identification des facteurs pronostiques du traitement ainsi que de ses contre indications spécifiques nous oriente vers une personnalisation de la thérapeutique, adaptée à la forme clinique et à l'état général de chaque patient.

En conclusion, il est évidemment bien difficile de résumer en quelques lignes les avancées importantes de cette dernière décennie en matière d'occlusion veineuse et nous encourageons le lecteur à se replonger dans certains chapitres de l'ouvrage qui l'intéresseront plus spécialement, et que nous avons tenté d'illustrer par de nombreux schémas. Nous souhaitons une dernière fois remercier l'ensemble des coauteurs qui ont enrichi ce livre de leurs connaissances et de leur expérience, permettant une mise au point multidisciplinaire sur ce sujet qui suscite toujours de nombreux projets de recherche.