

Œdème maculaire des occlusions veineuses : facteurs inflammatoires et traitement précoce

→ R. TADAYONI

Service d'Ophthalmologie, Hôpital Lariboisière, PARIS.

L'apparition d'une occlusion veineuse rétinienne (OVR) est initialement liée à une modification localisée de la paroi d'une veine rétinienne aboutissant à une diminution de calibre à son niveau et à des modifications rhéologiques en amont. On distingue cliniquement deux types d'altérations capillaires en amont – occlusion et altération de la barrière hématorétinienne – aboutissant toutes deux à un œdème maculaire (OM). La pathogénie de ces deux événements n'est en réalité pas si distincte que ce que laisse suggérer cette classification clinique.

La pathogénie des OM compliquant les OVR reste encore relativement peu connue, mais on sait déjà que de nombreuses cytokines sont impliquées. Ces données physiopathogéniques ont été à la base d'études cliniques ayant abouti à la mise sur le marché d'inhibiteurs des cytokines, dont un implant intravitréen à libération prolongée de dexaméthasone (Ozurdex®) pour le traitement de l'OM des occlusions veineuses.

Cet article présente quelques données sélectionnées sur les mécanismes de la baisse d'acuité visuelle secondaire aux OVR, en particulier le rôle des facteurs inflammatoires et l'intérêt de leur traitement précoce.

OM et facteurs inflammatoires

Même si les facteurs de croissance vasculaire, les cytokines et les réactions attribuées à l'inflammation jouent un rôle dans l'occlusion capillaire, c'est dans la genèse de l'OM que leur rôle est le mieux connu. Il serait en effet simpliste d'imaginer que l'œdème constaté est directement lié à une augmentation de la pression veineuse (loi de Starling) comme par exemple pour un œdème de membre inférieur en cas de phlébite. Les échanges entre le sang et la rétine sont, en effet, régulés par la barrière hématorétinienne, située pour l'essentiel au niveau des cellules endothéliales des capillaires rétiens qui forment un complexe assez étanche avec des jonctions serrées. Les échanges ont lieu à travers ces jonctions serrées mais également dans le cytoplasme des cellules endothéliales. Celles-ci sont sensibles à de multiples *stimuli* provenant notamment du sang ou des cellules rétiennes environnantes et, en fonction de ces *stimuli*, modifient la barrière hématorétinienne. Ainsi, après une occlusion de veine et, avant que la loi de Starling ne puisse agir, il faut que la barrière hématorétinienne soit ouverte ou forcée.

Les modifications rhéologiques peuvent être directement détectées par les cellules endothéliales qui vont déclencher des cascades biologiques aboutissant à une

rupture de la barrière hématorétinienne. La réduction des flux capillaires peut également induire une ischémie relative de la rétine, détectée par exemple par les cellules gliales, et qui va aggraver la rupture de la barrière hématorétinienne. L'ambition théorique des hémodilutions est d'agir à ce niveau rhéologique en réduisant paradoxalement l'ischémie au niveau capillaire [1, 2].

Les cascades biologiques connues aboutissant à la rupture de la barrière ne sont pas, pour la plupart, spécifiques des occlusions de veines, mais plutôt communes aux OM de différentes origines. Ainsi, la participation de nombreux facteurs de croissance ou de cytokines a été mise en évidence dans la physiopathologie des ruptures de la barrière hématorétinienne liées à des étiologies diverses. Plusieurs molécules participant aux voies biologiques attribuées à l'inflammation sont concernées : c'est le cas de certaines prostaglandines (PGE1, PGE2 et PGF2 α), des leucotriènes (LTB4, LTC4, LTD4) et des cytokines (IL-1b, IGF-1, IL-6, SDF-1, TNF- α) [3-8].

Certains facteurs ont été retrouvés à des taux élevés dans les pathologies vasculaires de la rétine comme les occlusions veineuses. Par exemple, les taux d'IL-6, d'IL-8 et de MCP-1 mesurés dans le vitré de patients ayant un OM lié à différentes étiologies vasculaires rétiennes étaient

MISE AU POINT

supérieurs à ceux mesurés dans des yeux témoins. Leur augmentation plaide pour une activation complète de certaines voies inflammatoires [9]. C'est ainsi que des traitements tels que, d'une part, les stéroïdes qui agissent directement au niveau des cellules endothéliales sur la barrière hématorétinienne et indirectement sur ces réactions inflammatoires, sur le VEGF et sur les cellules rétinienne (en particulier les cellules gliales) et, d'autre part, les anti-VEGFs peuvent être efficaces en contrôlant ces réactions ou en agissant directement sur le cycle des protéines des jonctions serrées. Ces traitements ont montré leur efficacité clinique pour le rétablissement de la barrière hématorétinienne et le traitement des OM secondaires aux occlusions veineuses [10, 11].

Conséquences de l'OM et traitements précoces

Après une occlusion veineuse, la baisse d'acuité visuelle peut certes être secondaire à des lésions ischémiques, mais aujourd'hui le mécanisme principal est représenté par la rupture de la barrière hématorétinienne. Ces baisses d'acuité visuelle sont provisoires dans les OM peu sévères et peuvent être définitives en cas d'accumulation d'exsudats au centre de la fovéa, d'atrophie maculaire, d'altérations de l'épithélium pigmentaire (associées à celle des photorécepteurs), ou de membranes épimaculaires.

Plus précisément, 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. Cette accumulation peut résulter en un épaissement de la rétine formant un œdème, parfois même à une distension au sein de la rétine, c'est l'œdème cystoïde; ou à une accumulation sous

la rétine aboutissant à un décollement séreux.

Cet effet d'accumulation de liquide n'explique qu'en partie la baisse d'acuité visuelle. En effet, dans d'autres pathologies telles que les fovéoschisis du myope fort, l'existence d'épaississements majeurs n'empêchent pas le maintien d'une bonne acuité et parfois, à l'inverse, dans les OM le rétablissement thérapeutique d'une épaisseur normale n'aboutit que de manière retardée et partielle à une amélioration de l'acuité visuelle [11, 12-14]. D'autres facteurs vont donc participer à la baisse de l'acuité visuelle, il s'agit des altérations de l'homéostasie et de la détoxification rétinienne [15]. Ces altérations aboutissent à un dysfonctionnement de la rétine et donc à une baisse d'acuité visuelle à court terme et à plus long terme avec la mort cellulaire. La mort cellulaire va entraîner une atrophie, mais cette dernière est en réalité souvent masquée par l'épaississement lié à l'œdème et ne deviendra visible qu'après sa disparition spontanée ou thérapeutique.

Sur la voie complexe reliant l'occlusion veineuse à la baisse d'acuité visuelle, les traitements actuels ne ciblent pas cette phase d'altération rétinienne, ils agissent au niveau de la barrière hématorétinienne elle-même. En attendant les molécules capables d'agir sur d'autres cibles comme par exemple l'homéostasie rétinienne, un moyen d'agir contre ces altérations est théoriquement le traitement plus précoce des OM. Nous disposons en effet de plus en plus de preuves démontrant l'intérêt d'un traitement précoce de l'œdème, en particulier dans les occlusions veineuses. En ligne avec les considérations théoriques exposées plus haut, plusieurs études cliniques évaluant différents traitements des occlusions veineuses (corticoïdes ou anti-VEGF) indiquent que, par exemple, les patients inclus dans les groupes placebo, dont le traitement par le produit actif n'était autorisé qu'après

6 mois, ne rejoignaient pas en termes d'acuité visuelle le groupe des patients traités dès le début par le produit actif (même à épaisseur rétinienne similaire) [16-18]. Cette période d'attente semble donc avoir été définitivement délétère pour la rétine.

Ces données sont à mettre en balance avec les contraintes ou les risques des traitements, mais elles pourront aboutir dans un futur proche à des modifications de notre conception du moment approprié pour prescrire le traitement afin d'obtenir un résultat visuel optimum.

Conclusion

L'origine précise des occlusions veineuses rétinienne et la physiopathologie de leurs complications secondaires restent peu connues. La prise en charge actuelle de ces complications (occlusion capillaire, néovascularisation ou OM) est finalement très proche des complications similaires d'autres origines. Toutefois, la tolérance dans le temps de la rétine à des œdèmes d'apparence similaire mais d'origines distinctes est peut-être différente. Cela pourrait exiger un traitement plus précoce dans certaines étiologies comme les OVR où des altérations irréversibles peuvent être retrouvées dès le 3^e mois.

Bibliographie

- VICAUT E, STUCKER O, TEISSEIRE B *et al.* Effects of changes in systemic hematocrit on the microcirculation in rat cremaster muscle. *International journal of microcirculation, clinical and experimental*/sponsored by the European Society for Microcirculation. 1987; 6: 225-35.
- GLACET-BERNARD A, ATASSI M, FARDEAU C *et al.* Hemodilution therapy using automated erythrocytapheresis in central retinal vein occlusion: results of a multicenter randomized controlled study. *Graefes archive for clinical and experimental ophthalmology = Albrecht von Graefes Archiv für klinische und experimentelle Ophthalmologie*, 2010.
- DVORAK HF, BROWN LF, DETMAR M *et al.* Vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor, microvascular

- hyperpermeability, and angiogenesis. *The American journal of pathology*, 1995; 146: 1029-1039.
4. VINORES SA, DEREJANIK NL, OZAKI H *et al*. Cellular mechanisms of blood-retinal barrier dysfunction in macular edema. *Documenta ophthalmologica Advances in ophthalmology*, 1999; 97: 217-228.
 5. GARDNER TW, ANTONETTI DA, BARBER AJ *et al*. The molecular structure and function of the inner blood-retinal barrier. Penn State Retina Research Group. *Documenta ophthalmologica Advances in ophthalmology*, 1999; 97: 229-237.
 6. AIELLO LP, NORTHRUP JM, KEYT BA *et al*. Hypoxic regulation of vascular endothelial growth factor in retinal cells. *Archives of ophthalmology*, 1995; 113: 1538-1544.
 7. COHEN T, NAHARI D, CEREM LW *et al*. Interleukin 6 induces the expression of vascular endothelial growth factor. *The Journal of biological chemistry*, 1996; 271: 736-741.
 8. NOMA H, FUNATSU H, MIMURA T *et al*. Vitreous levels of interleukin-6 and vascular endothelial growth factor in macular edema with central retinal vein occlusion. *Ophthalmology*, 2009; 116: 87-93.
 9. YOSHIMURA T, SONODA KH, SUGAHARA M *et al*. Comprehensive analysis of inflammatory immune mediators in vitreoretinal diseases. *PLoS one*, 2009; 4: e8158.
 10. FELINSKI EA, ANTONETTI DA *et al*. Glucocorticoid regulation of endothelial cell tight junction gene expression: novel treatments for diabetic retinopathy. *Current eye research*, 2005; 30: 949-957.
 11. HALLER JA, BANDELLO F, BELFORT R *et al*. Randomized, sham-controlled trial of dexamethasone intravitreal implant in patients with macular edema due to retinal vein occlusion. *Ophthalmology*, 2010; 117: 1134-1146 e3.
 12. GAUCHER D, HAOUCHINE B, TADAYONI R *et al*. Long-term follow-up of high myopic foveoschisis: natural course and surgical outcome. *American journal of ophthalmology*, 2007; 143: 455-462.
 13. CAMPOCHIARO PA, HEIER JS, FEINER L *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: 1102-1112 e1.
 14. BROWN DM, CAMPOCHIARO PA, SINGH RP *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: 1124-1133 e1.
 15. REICHENBACH A, WURM A, PANNICKE T *et al*. Muller cells as players in retinal degeneration and edema. *Graefes's archive for clinical and experimental ophthalmology = Albrecht von Graefes Archiv fur klinische und experimentelle Ophthalmologie*, 2007; 245: 627-636.
 16. CAMPOCHIARO PA, BROWN DM, AWH CC *et al*. Sustained Benefits from Ranibizumab for Macular Edema following Central Retinal Vein Occlusion: Twelve-Month Outcomes of a Phase III Study. *Ophthalmology*, 2011.
 17. SCOTT IU, VANVELDHUISEN PC, ODEN NL *et al*. Baseline predictors of visual acuity and retinal thickness outcomes in patients with retinal vein occlusion: Standard Care Versus Corticosteroid for RETinal Vein Occlusion Study report 10. *Ophthalmology*, 2011; 118: 345-352.
 18. HALLER JA, BANDELLO F, BELFORT R *et al*. Dexamethasone intravitreal implant in patients with macular edema related to branch or central retinal vein occlusion twelve-month study results. *Ophthalmology*, 2011.

L'auteur a déclaré être consultant auprès des Laboratoires Allergan et Novartis.