Occlusion de l'artère centrale de la rétine : quelle prise en charge et quels espoirs pour l'avenir ?

RÉSUMÉ : L'occlusion de l'artère centrale de la rétinienne (OACR) entraîne une ischémie rétinienne pouvant provoquer une perte de la vision sévère et irréversible. Il s'agit est d'une urgence ophtalmologique qui peut être considérée comme l'équivalent rétinien de l'accident vasculaire cérébral. Bien que plusieurs cibles thérapeutiques aient été étudiées, l'OACR reste rarement curable en pratique clinique.

Dans cet article, nous passons en revue les cascades pathophysiologiques impliquées dans la mort cellulaire lors d'une OACR, ainsi que les stratégies thérapeutiques visant à cibler ces événements. Il n'existe aucun traitement consensuel dans l'OACR. La littérature actuelle suggère que le traitement par tPA peut être efficace. Des essais cliniques randomisés sont en cours et devraient bientôt contribuer à mieux définir la prise en charge de l'OACR. Une implication multidisciplinaire et des algorithmes de traitement modernes devraient être systématiquement appliqués pour les patients atteints d'OACR.

➞ **A. DARUICH**
Service d'ophtalmologie, Hôpital Universitaire Necker-Enfants Malades, APHP, PARIS.
Université Paris Cité
Inserm, UMRS 1138, Centre de recherche des Cordeliers, Équipe 17, PARIS.

L'occlusion de l'artère centrale de la rétinienne (OACR) est une urgence ophtalmologique, entraînant une perte soudaine de la vision et un pronostic visuel médiocre. Du point de vue développemental et embryologique, la rétine est considérée comme une extension du système nerveux central (SNC) [1]. Par conséquent, l'OACR souvent causée par un micro-embolus et occasionnant une ischémie de la rétine interne, peut être considérée comme l'équivalent rétinien de l'accident vasculaire cérébral (***fig. 1***).

L'incidence de l'OACR a été estimée entre 1,8 et 1,9 pour 100 000 personnes-années [2]. La physiopathologie de l'OACR est multifactorielle. Les principaux facteurs de risque incluent l'hypertension artérielle, l'athérosclérose, l'hyperlipidémie, la cardiomyopathie ischémique, les maladies vasculaires ou inflammatoires telles que la maladie de Horton, le diabète et le tabagisme. Bien que l'OACR entraîne une perte de vision sévère et irréversible, il n'existe aucun traitement consensuel pour les patients présentant une OACR.

L'ischémie est définie par un flux sanguin insuffisant vers un tissu. Les lésions causées varient du manque d'oxygène (hypoxie) à l'infarctus. Différents modèles animaux ont permis d'identifier le moment exact après lequel des changements irréversibles se produisent dans la rétine, et aussi de déterminer les changements pathologiques induits par la reperfusion des tissus ischémiques. Les mécanismes pathogènes de l'ischémie rétinienne comprennent plusieurs cascades de mort cellulaire : la défaillance énergétique, l'élévation du calcium intracellulaire, l'excitotoxicité, la génération de radicaux libres, la disruption

Fig. 1 : Rétinophotographie, occlusion de l'artère centrale de la rétine. On note un œdème ischémique rétinien, blanchâtre. Il traduit la souffrance ischémique des couches internes de la rétine. La fovéola, qui n'est pas masquée par l'œdème de la rétine interne, garde sa coloration et apparaît plus rouge par contraste avec le reste de la rétine ("tache rouge cerise").

de la barrière hématorétinienne, l'inflammation, la nécrose et l'apoptose [3].

Mécanismes pathogènes de l'ischémie rétinienne

La réduction du flux sanguin entraîne une diminution de l'oxygène et du glucose, ce qui provoque une accumulation de lactate via la glycolyse anaérobie, contribuant ainsi à la formation d'un œdème et à la dysfonction mitochondriale. La réduction de l'énergie induit une dépolarisation neuronale et une libération excessive de neurotransmetteurs, tels que le glutamate, qui activent des récepteurs spécifiques, engendrant des flux ioniques altérés de Na +, Ca_2 +, Cl-et K +. L'accumulation intracellulaire de Ca_2 + occasionne une activité accrue d'enzymes intracellulaires telles que les lipases, les protéases et les endonucléases, impliquées dans la dégradation des éléments neuronaux structurels. En conséquence, des radicaux libres d'oxygène sont générés et contribuent à la mort cellulaire par apoptose. Les radicaux libres entraînent la peroxydation des lipides, des lésions membranaires, une dysrégulation des processus cellulaires et des altérations du génome. Ils recrutent également des facteurs pro-inflammatoires, tels que les interleukines, qui pourraient à leur tour augmenter la formation de radicaux libres [3].

Les stratégies visant à cibler ces événements peuvent atténuer les conséquences de l'ischémie rétinienne. Elles visent à restaurer le flux sanguin par fibrinolyse, à augmenter l'apport en oxygène ou en glucose, à diminuer les demandes énergétiques, à restreindre les flux ioniques et à réduire les effets néfastes du glutamate, du calcium et des radicaux libres.

Cibles thérapeutiques

Plusieurs cibles ont été explorées pour traiter l'OACR. Cependant, il n'existe pas de thérapie fondée sur des preuves ni de consensus pour les patients présentant une OACR.

1. Le déplacement de l'embolus

Les interventions actuelles pour restaurer le flux sanguin visent à déloger l'embolus en utilisant des agents fibrinolytiques, du laser Nd : YAG ou une réduction de la pression intraoculaire (PIO).

>>> Les agents fibrinolytiques

La thrombolyse intraveineuse précoce à l'aide de l'activateur du plasminogène tissulaire (tPA, alteplase) dans les 4 h 30 suivant le début des symptômes a été associée à une meilleure récupération visuelle dans quelques séries de patients présentant une OARC [4, 5]. Un examen neurologique et une imagerie cérébrale ont été associés dans tous les cas pour optimiser le traitement et prévenir ou déceler des accidents vasculaires cérébraux secondaires.

La thrombolyse intra-artérielle précoce à l'aide de tPA infusé dans l'artère ophtalmique a également été proposée pour l'OARC. Deux méta-analyses récentes ont montré que le traitement par tPA intra-artériel améliore l'acuité visuelle chez les patients atteints d'OARC. Cependant, les bénéfices du traitement doivent être contrebalancés au risque des complications. Huang *et al.* ont rapporté dans une cohorte incluant 507 patients, des hémorragies intracrâniennes symptomatiques chez cinq patients et des accidents vasculaires cérébraux chez 21 patients après traitement [6]. L'amélioration visuelle était observée quand le traitement était administré dans les 6 h suivant le début des symptômes [7].

La canulation intrarétinienne après vitrectomie a également été rapportée comme une méthode d'amélioration de la microcirculation et de la fonction visuelle dans les yeux atteints d'une OARC. L'intervention chirurgicale comprend une vitrectomie suivie d'une canulation de l'artère centrale de la rétine et d'une injection de tPA à l'aide d'une canule 47 jauge. Des auteurs japonais rapportent des artères canulées avec succès dans 13 yeux traités dans les 48 heures suivant l'apparition des symptômes avec une amélioration significative de l'acuité visuelle à un mois postopératoire [8].

Des essais cliniques randomisés contrôlés par placebo restent nécessaires pour déterminer l'efficacité et la sécurité du traitement par thrombolyse dans l'OARC.

>>> Le Laser Nd : YAG

Une méta-analyse récente a également évalué l'efficacité et l'innocuité de l'embolectomie transluminale au laser Nd : YAG pour les patients atteints des occlusions artérielles de la rétine. L'embolectomie au laser Nd : YAG a montré une amélioration visuelle significative dans la grande majorité des cas, y compris chez les patients présentant une OACR. Cependant, ce traitement a été associé à une hémorragie vitréenne dans 54 % des cas, nécessitant une vitrectomie dans 18 % des cas. L'absence de randomisation et les biais intrinsèques empêchent toute conclusion définitive quant aux bénéfices de cette procédure [9].

>>> La réduction de la PIO

La réduction de la PIO a été proposée pour le déplacement du micro-embolus chez des patients atteints d'une OACR, en utilisant un massage oculaire et une paracentèse de chambre antérieure. Il a été également rapporté un cas d'OACR résolu après vitrectomie en utilisant une technique spécifique de variation cyclique de pression en peropératoire [10].

2. L'augmentation de l'apport en oxygène ou glucose

Elle devrait prévenir ou atténuer les lésions en cas d'ischémie. L'oxy-

POINTS **FORTS**

- L'occlusion de l'artère rétinienne centrale (OARC) reste rarement curable en pratique clinique.
- Il n'existe aucun traitement consensuel pour les patients présentant une OACR.
- Des essais cliniques randomisés contrôlés par placebo restent nécessaires pour déterminer l'efficacité et la sécurité des traitements proposés dans l'OARC.
- Les ophtalmologistes doivent établir un diagnostic rapide et référer les patients présentant une OACR vers des centres spécialisés.
- Le développement de réseaux locaux impliquant une collaboration étroite entre ophtalmologistes, rétinologues et neurologues spécialisés dans les accidents vasculaires cérébraux pourrait faciliter la prise en charge de ces patients.

génothérapie hyperbare (OHB) a donc été proposée dans l'OARC. Il a été récemment rapporté dans une série de 19 patients que des séances d'OHB deux fois par jour à une pression de 2,5 ATA étaient un traitement efficace [11]. Les patients traités par OHB dans les 24 h suivant le début des symptômes ont montré une amélioration significativement plus importante de l'acuité visuelle par rapport aux patients témoins [12]. Cependant, une méta-analyse récente a conclu que l'OHB ne semble pas améliorer le résultat visuel final. Il existe également des inquiétudes quant aux effets indésirables, tels que le barotraumatisme et les crises convulsives. D'études randomisées sont nécessaires pour déterminer le rôle de l'OHB dans la prise en charge de l'OARC.

3. La neuroprotection

Diverses substances neuroprotectrices peuvent atténuer les lésions rétiniennes induites par l'ischémie. La substance de l'Université de Kyoto (KUS) 121 est un inhibiteur de l'ATPase. La sécurité et l'efficacité du neuroprotecteur KUS121 ont été étudiées chez des patients atteints d'OARC dans un essai clinique de phase 1/2. Neuf patients présentant des symptômes depuis 4 à 48 h ont reçu des injections intravitréennes quotidiennes de KUS121 pendant trois jours. L'administration de KUS121 n'a entraîné aucun événement indésirable grave. Les neuf patients ont présenté une amélioration significative de l'acuité visuelle corrigée [13].

4. Les autres stratégies

D'autres stratégies visant à réduire le nombre des lésions de l'ischémie n'ont pas été évaluées chez l'homme. La diminution des demandes énergétiques de la rétine pourrait limiter l'étendue des lésions causées par l'ischémie. Cela peut être réalisé, par exemple, en abaissant la température rétinienne ou en diminuant l'excitabilité neuronale. Deux températures hypothermiques différentes (30 °C et 20 °C) ont montré des effets neuroprotecteurs forts dans des modèles *ex vivo* d'organes de culture d'hypoxie rétinienne [14]. Les substances capables d'amenuiser l'excitabilité neuronale incluent les barbituriques et les bloqueurs des canaux sodiques [15].

Les médicaments capables de restreindre les fuites ioniques et, en particulier, celles de Na + réduisent les conséquences néfastes de la dépolarisation induite par l'ischémie. Par exemple, la perfusion de phénytoïne après ischémie, qui bloque les canaux sodiques a atténué les lésions cérébrales chez des lapins *in vivo* [15]. La libération de glutamate dépendant du Ca_2 + dans la période d'ischémie et de reperfusion précoce peut être diminuée par des bloqueurs des canaux de Na + et de Ca_2 +. Une autre possibilité est d'améliorer la capture du glutamate après l'ischémie. La réduction des effets néfastes des radicaux libres a également été proposée pour atténuer les conséquences de l'ischémie rétinienne. Il a été suggéré, par exemple, que les agents chélateurs du fer protègent les cellules ganglionnaires rétiniennes contre l'excitotoxicité chez les rats *in vivo*, par la réduction de la teneur en fer et le stress oxydatif [16].

Conclusion

L'OACR est encore rarement curable en pratique clinique. Cela est essentiellement dû à l'absence d'essais cliniques randomisés à grande échelle et de lignes directrices consensuelles. L'absence d'une organisation protocolosée au niveau des soins primaires et hospitaliers semble être la principale raison des retards qui entravent le traitement des patients atteints d'OACR. Des progrès sont nécessaires dans les systèmes de soins pour prioriser la reconnaissance précoce et le tri de l'OACR en vue d'une attention médicale d'urgence. Il existe une variabilité considérable dans les schémas de prise en charge parmi les praticiens, les établissements et les groupes de sous-spécialités. Une implication multidisciplinaire et des algorithmes de traitement modernes devraient être systématiquement appliqués pour patients atteints d'OACR. La littérature actuelle suggère que le traitement par tPA peut être efficace. Des essais cliniques randomisés sont en cours [3] et devraient bientôt contribuer à mieux définir la prise en charge de l'OACR.

BIBLIOGRAPHIE

1. London A, Benhar I, Schwartz M. The retina as a window to the brain-from eye research to CNS disorders. *Nat Rev Neurol*, 2013;9:44-53.
2. Leavitt JA, Larson TA, Hodge DO *et al.* The incidence of central retinal artery occlusion in Olmsted County, Minnesota. *Am J Ophthalmol*, 2011;152:820-823.
3. Daruich A, Robert MP, Zola M *et al.* Retinal stroke: research models, targets and experimental drugs. *Expert Opin Investig Drugs*, 2023;32:755-760.
4. Raber FP, Gmeiner FV, Dreyhaupt J *et al.* Thrombolysis in central retinal artery occlusion: a retrospective observational study. *J Neuro*, 2022;270:891-897.
5. Mac Grory B, Nackenoff A, Poli S *et al.* Intravenous fibrinolysis for central retinal artery occlusion: a cohort study and updated patient-level meta-analysis. *Stroke*, 2020;51:2018-2025.
6. Huang L, Wang Y, Zhang R. Efficacy and safety of intra-arterial thrombolysis in patients with central retinal artery occlusion: a systematic review and meta-analysis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2023;261:103-113.
7. Hu H, Zhang B, Zhao Y, Zhou H *et al.* Efficacy of intra-arterial thrombolysis for acute central retinal artery occlusion: a meta-analysis. *Eur Neurol*, 2022;85:186-194.
8. Kadonosono K, Yamane S, Inoue M *et al.* Intra-retinal arterial cannulation using a microneedle for central retinal artery occlusion. *Sci Rep*, 2018;8:1360.
9. Man V, Hecht I, Talitman M *et al.* Treatment of retinal artery occlusion using transluminal Nd:YAG laser: a systematic review and meta-analysis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2017;255:1869-1877.
10. Altun A. Intraoperative cycling pressure variation in the treatment of central retinal artery occlusion. *Case Rep Ophthalmol Med*, 2021;2021:6649657.
11. Di Vincenzo H, Kauert A, Martiano D *et al.* Efficacy and safety of a standardized hyperbaric oxygen therapy protocol for retinal artery occlusion. *Undersea Hyperb Med*, 2022;49:495-505.
12. Kim YS, Nam MS, Park E *et al.* The effect of adjunctive hyperbaric oxygen therapy in patients with central retinal artery occlusion. *Undersea Hyperb Med*, 2020;47:57-64.
13. Ikeda HO, Muraoka Y, Hata M *et al.* Safety and effectiveness of a novel neuroprotectant, KUS121, in patients with non-arteritic central retinal artery occlusion: An open-label, non-randomized, first-in-humans, phase 1/2 trial. *PLoS One*, 2020;15:e0229068.
14. Klemm P, Hurst J, Dias Blak M *et al.* Hypothermia protects retinal ganglion cells against hypoxia-induced cell death in a retina organ culture model. *Clin Exp Ophthalmol*, 2019;47:1043-1054.
15. Osborne NN, Casson RJ, Wood JPM *et al.* Retinal ischemia: mechanisms of damage and potential therapeutic strategies. *Prog Retin Eye Res*, 2004;23:91-147.
16. Sakamoto K, Suzuki T, Takahashi K *et al.* Iron-chelating agents attenuate NMDA-Induced neuronal injury via reduction of oxidative stress in the rat retina. *Exp Eye Res*, 2018;171:30-36.

A. DARUICH
Service d'ophtalmologie, Hôpital Universitaire Necker-Enfants Malades, APHP, PARIS.
Université Paris Cité
Inserm, UMRS 1138, Centre de recherche des Cordeliers, Équipe 17, PARIS.

L'auteure a déclaré ne pas avoir de liens d'intérêts concernant les données publiées dans cet article