

UNIVERSITE DE NANTES

FACULTE DE MEDECINE

Année 2017

N° 96

THESE

pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

DES OPHTALMOLOGIE

par

Sonia BENSABER

née le 11 mai 1988 à Saint-Affrique

Présentée et soutenue publiquement le *19 mai 2017*

**DEFICIT DU REFLEXE PUPILLAIRE AFFERENT
DANS LES OCCLUSIONS DE VEINE CENTRALE DE LA RETINE :
étude de 95 Yeux**

Président : Monsieur le Professeur WEBER Michel

Directeur de thèse : Monsieur le Professeur WEBER Michel

Remerciements :

A Monsieur le Professeur Michel WEBER :

Merci de me faire l'honneur de diriger cette thèse et d'en présider le jury. Merci pour votre enseignement de l'ophtalmologie, tant sur le plan médical que chirurgical. Merci pour votre confiance et votre patience, soyez assuré de mon profond respect.

A Madame le Docteur Sophie Arsène :

Merci d'avoir accepté d'être membre de mon jury et merci pour votre collaboration dans la réalisation de cette thèse, sans quoi je n'aurais rien pu faire.

A Madame le Docteur Guylène Le Meur :

Merci de prendre part à ce jury de thèse. Merci pour ta présence, ta gentillesse tout au long de ma formation.

A Monsieur le Docteur Pierre Lebranchu :

Merci de faire partie de ce jury de thèse. Merci pour ton enseignement et ta disponibilité durant tout mon internat.

A Monsieur le Professeur Pechereau :

Merci de m'avoir fait profiter de votre grande expérience en ophtalmologie. Ce fut un réel honneur pour moi de travailler à vos côtés, veuillez trouver ici le témoignage de ma haute considération.

A Madame le Docteur Chloé Couret, à Madame le Docteur Isabelle Orignac, à Monsieur le Docteur Bertrand Vabres, à Monsieur le Docteur Olivier Lebreton, à Madame le Docteur Hélène Masse :

Merci pour votre enseignement et accompagnement dans ma formation ophtalmologique.

A mes co-internes, ou anciens co-internes maintenant devenus chefs ou déjà installés :

Merci à Elodie, Clémence (pour les plus vieilles ;-): vous avez été de supers mamans dans mes premiers pas en ophtalmologie. Merci à Mathieu, Alex, Lindsey, Samy, JB, Dimitri, Arnaud, Paul, Maxime, Clara : pour votre bienveillance et pour tous ces moments détente de l'ophtalmologie que nous avons partagé ensemble (en espérant qu'il y en aura bien d'autres). Merci à Caroline, Manon, Alice et Valérie : parce que sans vous mon internat n'aurait pas été le même, vous avez été de supers copines, et même si mon cœur m'appelle vers des contrées plus au Sud, vous aurez contribué à apporter tout le soleil nécessaire pendant ces 5 années ! Merci à Sylvain, mon unique et seul cointerne : c'est avec toi que mon expérience en ophtalmologie a débuté et je n'en garde que des bons souvenirs !!

Aux Montpelliérains :

A Cécile, Claire, Marine, Thomas, Antoine : vous avez été les piliers de mon externat, avec vous j'ai vécu les moments les plus stressants de ma vie, mais aussi d'autres beaucoup plus sympas !! Chaque retrouvaille est une cure de jouvence pour moi, rien n'a changé !

A mes parents :

Merci pour votre soutien, votre confiance, votre patience. Il n'y a pas de mots pour exprimer toute ma reconnaissance.

A ma sœur Myriam et mon frère Hédi :

Merci pour votre attention, vos encouragements. Vous m'avez toujours bien guidé et conseillé dans ma vie. Mimi tu as été une grande sœur dont tout le monde rêve, attentive, chaleureuse, et maternante. Hédi, tu es le prototype du grand frère, protecteur, marrant, et aussi le colocataire de toutes mes études (et je sais très bien que tu aurais bien aimé que ça dure encore quelques années ;-))

A Thomas :

Merci pour tout le bonheur que tu m'offres quotidiennement depuis toutes ces années, que ça dure éternellement...

SOMMAIRE :

Première partie : généralités :

I.	Introduction	p. 8
II.	Anatomie de la circulation rétinienne	p. 9
III.	Physiopathologie de l'occlusion de la veine centrale de la rétine	p. 11
	1. Modèles expérimentaux animaux	
	2. Anomalies rhéologiques et viscosité sanguine	
IV.	Différence entre ischémie et non perfusion rétinienne	p. 12
V.	Physiopathologie du déficit du réflexe pupillaire afférent	p. 13
VI.	Diagnostic de l'occlusion de la veine centrale de la rétine	p. 16
VII.	La classification des OVCR	p. 18
	1. La classification de Gabriel Coscas	
	2. La classification de la Central Vein Occlusion Study	
	3. La classification du Centre Hospitalier Intercommunal de Créteil	
	4. La classification selon Hayreh	
VIII.	Apport des différents examens pour la classification des OVCR	p. 20
	1. L'angiographie	
	2. L'électrorétinogramme	
	3. Le champ visuel	
	4. L'échoDoppler des vaisseaux centraux de la rétine	
	5. Le déficit du réflexe pupillaire afférent	
	6. L'acuité visuelle	
IX.	Le pronostic des OVCR	p. 23
X.	Effets de la photocoagulation panrétinienne dans les OVCR	p. 25

Deuxième partie :

Étude du déficit du réflexe pupillaire afférent dans les occlusions de veines centrales : étude de 95 yeux

I. Introduction	p. 27
II. Matériel et méthode	p. 27
III. Résultats	p. 29
1. Résultats du « Déficit du Réflexe Pupillaire Afférent »	
2. Résultats de « l'acuité visuelle »	
3. Résultats de « l'angiographie »	
IV. Discussion	p. 40
V. Conclusion	p. 44

Troisième partie : Bibliographie

Bibliographie	p. 46
---------------------	-------

LEXIQUE :

dRPA : déficit réflexe pupillaire afférent

OVCR : occlusion de la veine centrale de la rétine

OVR : occlusion de veine rétinienne

PPR : photocoagulation panrétinienne

AV : acuité visuelle

SP : surface papillaire

DP : diamètre papillaire

ERG : électrorétinographie

CV : champ visuel

VEGF : vascular endothelial growth factor

DMLA : dégénérescence maculaire liée à l'âge

VPP : valeur prédictive positive

VPN : valeur prédictive négative

Se : Sensibilité

Spé : Spécificité

PREMIERE PARTIE :

GENERALITES

I - Introduction :

Les occlusions veineuses rétiniennes représentent la seconde cause de pathologies vasculaires rétiniennes chez l'adulte derrière la rétinopathie diabétique, et une cause importante de baisse d'acuité visuelle.

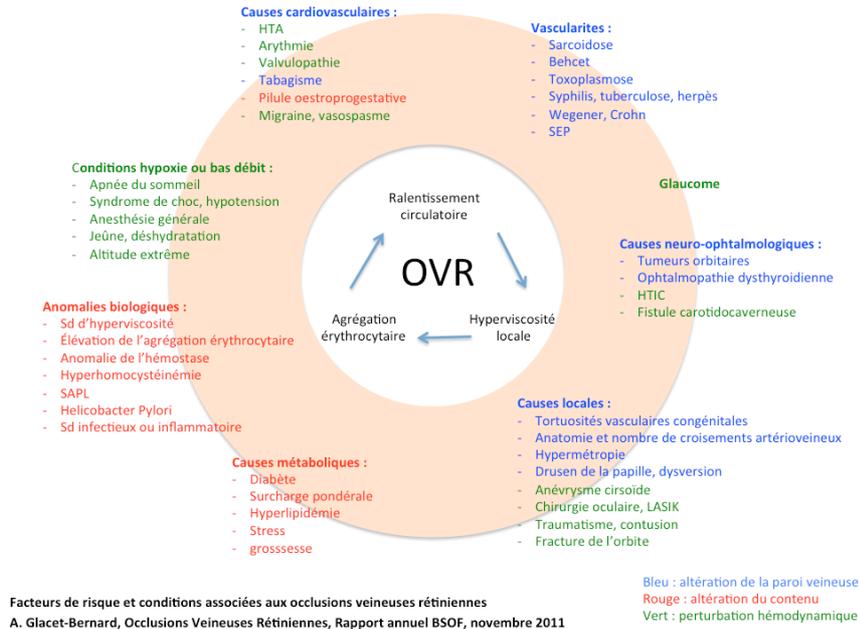
Elles se divisent en 3 types : les occlusions de veine centrale de la rétine, les hémioclusions veineuses, et les occlusions de branche centrale de la rétine.

L'incidence des occlusions de veines rétiniennes est de l'ordre de 40 000 nouveaux cas par an en France, dont $\frac{1}{4}$ d'occlusions de veine centrale de la rétine et $\frac{3}{4}$ d'occlusions de branche veineuse rétinienne. L'incidence et la prévalence augmentent avec l'âge, avec une prévalence qui semble plus élevée chez les hommes (1).

L'étiopathogénie des OVCR reste à l'heure actuelle inconnue, est-ce une pathologie thrombotique ? Si oui, le thrombus est-il responsable ou secondaire au ralentissement du flux sanguin ? Aucun argument formel pour un thrombus retrouvé à la phase initiale des OVCR n'a été mis en évidence à l'heure actuelle.

On suppose que l'origine des occlusions de veine centrale de la rétine est multifactorielle. La classification selon la triade de Virchow (pathologiste allemand du XIXème siècle) proposait d'étudier les causes des thromboses veineuses selon trois catégories en interactions permanentes :

- les anomalies du contenant : modifications et déformations de la paroi veineuse
- les anomalies du contenu : anomalies de la coagulation, de la viscosité...
- la composante hémodynamique (circulatoire)



La genèse et les caractéristiques cliniques et paracliniques de l'OVCR découlent directement des spécificités anatomiques et fonctionnelles de la circulation rétinienne.

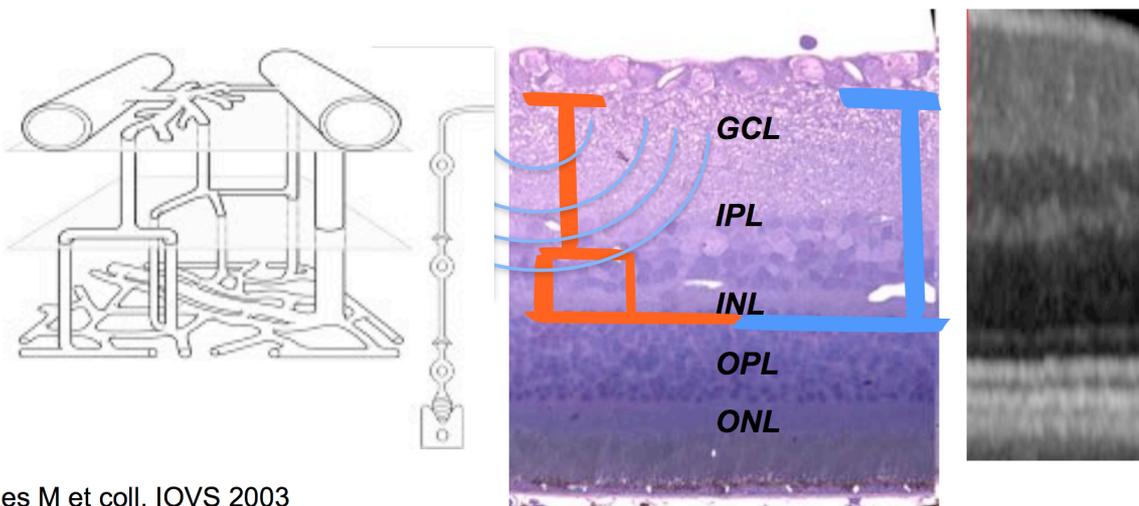
II - Anatomie de la microcirculation rétinienne :

La circulation rétinienne est formée dans son intégralité de microvaisseaux (diamètre inférieur à 150 microns). Les artéioles 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 ciliaire issue de la circulation ciliaire peut-être présente chez 15 à 20% des sujets. 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 ophtalmiques supérieure et inférieure traversent séparément la lame criblée. La circulation rétinienne forme donc un circuit fermé. Le rapport des diamètres artériolaires sur les diamètres veinulaires est d'environ 0,85.

L'anatomie microcirculatoire rétinienne comprend trois réseaux superposés et interconnectés.

Le réseau superficiel, artériolaire, court parallèlement à la surface de la rétine. Ces artérioles se terminent en angle droit pour se diriger vers la rétine interne. Au niveau de l'interface entre la couche nucléaire interne et la couche plexiforme 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 au niveau de 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. Cette disposition explique pourquoi le retentissement pressionnel de l'OVR est maximal au niveau du réseau microcirculatoire profond, c'est à dire au sein des couches plexiformes interne et externe de part et d'autre de la couche nucléaire interne.



Paques M et coll. IOVS 2003

Enfin on retrouve deux barrières hématorétiniennes au sein de la rétine :

- une barrière hématorétinienne interne qui est assurée par les jonctions serrées entre les cellules endothéliales non fenêtrées très pauvres en vésicules de transport intracellulaire, et des péricytes, c'est elle qui est altérée et responsable de l'œdème intrarétinien en cas d'OVR
- une barrière hématorétinienne externe qui permet la vidange du liquide s'accumulant dans la rétine, qui est assurée par les jonctions serrées des cellules de l'épithélium pigmentaire

L'ensemble de ce système permet de maintenir l'homéostasie rétinienne dans les apports métaboliques, le maintien de l'intégrité morphologique de la rétine ainsi que sa transparence. L'occlusion veineuse rétinienne vient rompre cet équilibre.

III - Physiopathologie :

1 - Modèles expérimentaux animaux (2) :

- Phase aiguë de l'occlusion veineuse :

Au niveau de l'arbre vasculaire des territoires concernés dans le cadre d'une occlusion veineuse aiguë, les modifications hémodynamiques se manifestent par une réduction du débit sanguin artériolaire (par constriction artériolaire précoce entraînant une hypoxie tissulaire), une vasodilatation (secondaire à cette hypoxie tissulaire) et une rupture de la barrière hémato-rétinienne veineuse (du fait de l'augmentation de la pression hydrostatique secondaire à l'occlusion).

- Modifications tardives et microangiopathie vasoproliférative :

Une circulation collatérale va se développer à partir des capillaires du réseau profond, par prolifération endothéliale à partir d'un ou plusieurs capillaires situés dans le territoire occlus et dans les territoires adjacents. Ainsi les voies capillaires préexistantes se transforment en voie anastomotiques veineuses. Cependant la re-canalisation de la veine occluse n'est pas toujours suffisante pour rétablir une perfusion capillaire et des régions de non-perfusion capillaire peuvent être détectées. Le ralentissement du flux sanguin va entraîner une ischémie, même sans arrêt de la circulation, l'occlusion des capillaires va majorer cette ischémie. Le réseau de collatérales ne suffit pas à maintenir un gradient de perfusion suffisant même s'il minore l'ischémie. La conséquence de cette ischémie sévère est le développement d'une néovascularisation soit à la surface de la rétine se dirigeant vers le vitré, soit à l'intérieur d'un tissu fibreux développé sur l'interface du vitré postérieur, soit à partir de la papille via la sécrétion de facteurs vasoprolifératifs : le VEGF, dont l'implication dans la néovascularisation rétinienne ou irienne a été établi sur le plan biologique et clinique (3,4).

2 - Anomalies rhéologiques et viscosité sanguine :

Le ralentissement du flux circulatoire va entraîner une stase veineuse. Celle ci peut-être liée à :

- des causes hydrodynamiques : diminution du diamètre du vaisseau, compression veineuse, passage au travers de la lame criblée, l'hypertonie oculaire, l'hypotension artérielle
- des causes rhéologiques : l'augmentation de la viscosité sanguine locale par augmentation de l'agrégation érythrocytaire

Ces causes sont intriquées, et sont représentées par le double cercle vicieux proposé par JF Sholtz (5).

Classiquement on distingue deux formes d'OVCR : les formes non ischémiques, et les formes ischémiques dont leurs conséquences et leurs traitements sont radicalement différents.

La forme ischémique d'emblée est relativement rare, de l'ordre de 10% (2). Parmi les formes non ischémiques, le risque de conversion en forme ischémique reste très dépendant des critères de classification (comme nous le détaillerons plus loin). Selon Hayreh ce risque est de 9,4% à 6 mois et 12,6% à 18 mois (6), et pour la Central Vein Occlusion Study il est de 34% à trois ans (7). Concernant la complication la plus redoutable : le glaucome néovasculaire, les données de la littérature sur sa prévalence serait d'environ 9 à 10% parmi toutes les formes confondues (ischémiques et non ischémiques) selon Hayreh (8), et d'environ 35 à 40% parmi les formes ischémiques, toujours selon le même auteur (9).

Il est important de faire la différence entre ischémie et non perfusion car seule l'ischémie sera responsable des complications redoutables imputées à l'OVCR.

IV - Différences entre ischémie et non-perfusion :

L'ischémie traduit un ralentissement du débit de perfusion entraînant une hypoxie tissulaire par apport insuffisant en oxygène, son évolution peut soit être :

- réversible si les conditions circulatoires s'améliorent
- irréversible conduisant à la mort cellulaire si le trouble circulatoire et l'hypoxie persistent

La « perfusion », elle, est un terme angiographique traduisant l'aspect anatomique des vaisseaux et des capillaires rétiniens. 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.

Certains vaisseaux encore « perfusés » sur l'angiographie, sont associés à une ischémie rétinienne des couches internes de la rétine (souffrance hypoxique par vasoconstriction artériolaire intense entraînant une diminution du débit). En pratique clinique, l'association d'une ischémie rétinienne et d'un lit capillaire non occlus n'est pas si fréquent et correspond à un état transitoire que l'on peut observer dans deux situations :

- à 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 ce cas, le lit reste « bien perfusé » et l'acuité visuelle peut s'améliorer, ce sont les formes avec blanc périveinulaire
- 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 »).

De ce fait nous ne pouvons pas nous appuyer simplement sur la non-perfusion à l'angiographie, qui n'est pas toujours liée à l'ischémie, il faut donc rechercher d'autres signes cliniques ou paracliniques témoignant d'un dysfonctionnement sévère de la rétine.

V - Physiopathologie du déficit du réflexe pupillaire afférent ou signe de Marcus Gunn (10) :

Il témoigne d'une atteinte unilatérale de la conduction au niveau du nerf optique ou de la rétine.

Ce réflexe se compose d'une voie afférente et d'une voie efférente : l'influx nerveux pupillomoteur afférent circulant le long d'un nerf optique est transmis aux deux pupilles après avoir fait relais au niveau des noyaux prétectaux, et entraîne une contraction pupillaire symétrique directe (ipsilatérale) et consensuelle (controlatérale correspondant à la voie efférente).

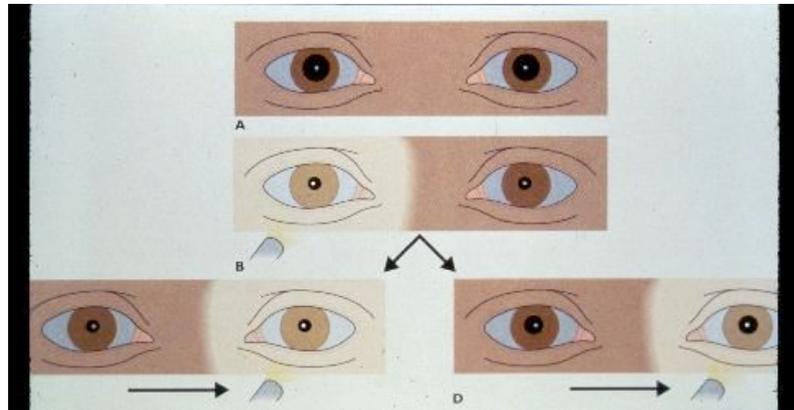
La présence d'un déficit du réflexe pupillaire afférent (dRPA) signifie qu'il existe une différence entre les deux yeux au niveau de la voie afférente, en raison d'une affection de la rétine ou du nerf optique. On parle de dRPA lorsque le réflexe photomoteur consensuel est plus important que le réflexe photomoteur direct pour un œil. Si la source lumineuse est suffisamment vive, même une cataracte très opaque ou une taie cornéenne ne pourront pas produire un dRPA, à condition que la rétine ou le nerf optique soient sains dans les deux yeux.

En pratique :

- on demande au sujet de fixer son regard sur un objet éloigné (afin de supprimer l'accommodation et le myosis qu'elle induit)
- on diminue l'ambiance lumineuse
- on utilise une source lumineuse brillante et homogène
- on éclaire un œil pendant 2 ou 3 secondes puis on passe rapidement au-dessus de la racine du nez pour éclairer l'œil controlatéral pendant 2 ou 3 secondes, on effectue ainsi plusieurs allers et retours
- on note la première contraction pupillaire (vitesse d'amplitude) ainsi que le délai et l'importance de l'échappement pupillaire (ou la dilatation) pendant les 2 ou 3 secondes de la stimulation, l'amplitude et la vitesse de la contraction pupillaire doivent être symétriques lors de la stimulation de l'un ou l'autre œil.
- Chez un patient présentant un dRPA, l'éclairement de la pupille du côté atteint va entraîner une contraction plus lente et de faible amplitude, on peut même observer une dilatation pupillaire pendant les 3 secondes de l'éclairement, qui est appelé échappement pupillaire. La lumière est déplacée du côté sain entraîne une contraction pupillaire d'amplitude et de vitesse notablement plus importante.
 - . un dRPA majeur est facilement détecté : la pupille de l'œil atteint se dilate en réponse au changement de côté de la stimulation lumineuse
 - . un dRPA minime ou modéré est plus difficile à percevoir lorsque la pupille de l'œil atteint se contracte encore en réponse à l'arrivée du stimulus lumineux mais de manière moins intense que du côté sain

L'importance du dRPA est corrélée au degré global d'atteinte des cellules ganglionnaires rétiniennes et de leurs axones.

Un dRPA n'entraîne pas d'anisocorie, bien que la pupille atteinte réagisse peu à la lumière, elle n'est pas dilatée en position de repos. La réponse consensuelle liée à l'influx de l'œil sain suffit à maintenir les pupilles de taille égale.



Examen des pupilles permettant de retrouver un déficit du réflexe pupillaire de l'œil gauche, l'éclairement de la pupille droite permet un réflexe consensuel de la pupille gauche, l'éclairement de la pupille gauche retrouve un échappement pupillaire avec dilatation des deux pupilles, la voie afférente gauche est atteinte

Source : le Web, Université de Sherbrook, service d'ophtalmologie

Le dRPA peut-être gradué selon une sévérité croissante en utilisant des filtres à densité neutre disponible dans le commerce. Ces filtres sont placés devant l'œil sain pour en diminuer l'intensité de la lumière atteignant la rétine. On cherche à égaliser la taille des pupilles au niveau des deux yeux en utilisant des filtres de puissance croissante (0,3 log, puis 0,6 log, 0,9log, ...).

Le déficit du réflexe pupillaire afférent traduit un dysfonctionnement majeur de la transmission du message sensoriel au niveau d'un œil en comparaison de l'œil adelphe (déséquilibre entre le réflexe photomoteur direct et consensuel). Classiquement associé aux atteintes du nerf optique, car c'est le point de convergence de l'ensemble des fibres sensorielles optiques, on peut cependant le retrouver en cas d'atteinte généralisée des cellules ganglionnaires et des fibres nerveuses rétiniennes. L'occlusion de la veine centrale de la rétine correspond à une atteinte sévère de la rétine dans sa forme ischémique (avec nécrose des cellules rétiniennes qui ne peuvent plus jouer leur rôle dans la transduction de l'influx nerveux). On peut retrouver un dRPA dans d'autres pathologies rétiniennes sévères telles que l'occlusion de l'artère centrale de la rétine, le décollement de rétine total... Par contre on ne le

retrouvera pas dans des DMLA asymétrique même à un stade très avancé car la rétine périphérique est toujours fonctionnelle.

VI – Diagnostic clinique d’une occlusion de veine centrale de la rétine :

Sur le plan fonctionnel, le patient présentera une baisse de la vision, plus ou moins profonde, plutôt le matin au réveil. L’évolution est ensuite propre à chaque OVCR.

Le diagnostic des OVCR repose sur la tétrade clinique décrite par Gabriel Coscas (11) au fond d’œil, associant dilatations et tortuosités veineuses, hémorragies rétinienne, œdème rétinien et nodules cotonneux.

1 - Les dilatations et tortuosités veineuses :

Elles résultent de la distension pariétale des veines, extensibles, sous l’effet de l’hyperpression veineuse liée à l’obstacle au retour veineux.

2 - Les hémorragies à la phase aiguë :

Elles 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. Elles témoignent aussi de l’hyperpression veineuse et de la rupture de la barrière hémato-rétinienne interne. On peut aussi observer des hémorragies profondes en plaques qui seraient le témoin d’une atteinte ischémique de la rétine (souffrance de la paroi veineuse d’origine ischémique).

Parfois on peut observer des hémorragies dans la cavité vitrée. Au stade aigu, elles sont fréquentes et correspondent à 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. Par contre, à un stade plus tardif de l’évolution, l’hémorragie intravitréenne doit systématiquement faire rechercher une néovascularisation pré-papillaire ou pré-rétinienne.

3 - Les nodules cotonneux :

Ils correspondent à l’arrêt du transport axoplasmique des cellules ganglionnaires, soit par l’occlusion d’une artériole pré-capillaire, c’est à dire qu’ils traduisent l’ischémie d’un très

petit territoire rétinien (sans être forcément liés à un mauvais pronostic). Dans ce cas ils ont plutôt une disposition péripapillaire. 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 les clichés en lumière bleue. Lorsque le nodule cotonneux est en position interpapillomaculaire, le déficit fonctionnel correspondant concerne la zone centrale ou paracentrale, ce qui explique son mauvais pronostic visuel. Parfois dans les OVCR, les nodules cotonneux peuvent 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, ils sont alors observés le long des arcades vasculaires au pôle postérieur, sans composante ischémique associée (12).

4 - L'œdème rétinien :

Il 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. L'œdème papillaire est constant.

A partir de ce diagnostic clinique réalisé uniquement sur le fond d'œil, il faut maintenant classer la sévérité de l'OVCR ce qui va permettre d'adapter la surveillance, mettre en route d'éventuels traitements, et enfin conditionner le pronostic. Est-ce une forme non ischémique, de bon pronostic, ou une forme ischémique qui elle présente un risque important d'évolution vers des complications néovasculaires du segment antérieur et postérieur, avec parfois un pronostic foudroyant aussi bien fonctionnel qu'anatomique et un risque important de perte de l'œil. De plus on peut parfois retrouver une composante oedémateuse maculaire, pour laquelle des thérapeutiques existent. Enfin, et c'est peut-être l'élément le plus insidieux de l'évolution d'une OVCR il faut toujours garder à l'esprit qu'une OVCR d'aspect non ischémique, et donc de bon pronostic, peut se convertir à tout moment en forme ischémique.

VII – La classification :

La grande majorité des classifications sont basées sur des critères angiographiques quantifiant l'étendue de la surface de non perfusion à l'angiographie à la fluorescéine. Cependant comme nous l'avons expliqué plus haut, il ne faut pas confondre non-perfusion

angiographique et étendue de l'ischémie rétinienne (car seule cette dernière conditionne la sévérité de l'OVCR).

1. La classification de Gabriel Coscas :

Datant de 1978, elle définit quatre formes d'OVCR (11):

- La forme avec capillaropathie ischémique (10 à 15%), la plus sévère, avec un retard de perfusion veineuse 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.
- La forme avec capillaropathie œdémateuse (60 à 80%), caractérisée par un œdème rétinien important prédominant au pôle postérieur, souvent cystoïde.
- La forme avec capillaropathie mixte, avec des territoires de non-perfusion et des territoires de capillaires dilatés en angiographie.
- La forme sans capillaropathie.

2. La classification de la Central Vein Occlusion Study (CVOS):

En 1997 s'appuyait sur une surface de non perfusion de 10 surfaces papillaires (SP) pour classer en forme ischémique ou non ischémique, la limite de 10 SP était en fait très petite et les conclusions de la CVOS 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 (7).

3. La classification du Centre Hospitalier Intercommunal de Créteil :

En 1994 elle classait les OVCR en quatre groupes (13) :

- la forme avec ischémie minimale inférieure à 10 diamètres papillaires.
- la forme avec ischémie modérée entre 10 et 100 diamètres papillaires.
- la forme avec ischémie marquée entre 100 et 200 diamètres papillaires.
- la forme avec ischémie sévère supérieure à 200 diamètres papillaires.

4. La classification selon Hayreh (8,14):

Elle cherche à définir la sensibilité et la spécificité de multiples critères pour différencier les formes ischémiques et non ischémiques à des stades précoces d'évolution des OVCR. Sur sa cohorte de 109 patients avec OVCR unilatérale, il retrouve 64 formes non ischémiques (dont 6 qui deviennent ischémiques), et 45 formes ischémiques. Il note que le risque de néovascularisation dans les formes ischémiques est important au cours des sept premiers mois puis il diminue. Il s'appuie sur différents critères pour classer une OVCR en forme ischémique : la surface de non perfusion à l'angiographie, le déficit du réflexe pupillaire afférent, les hémorragies rétinienne nombreuses et les nodules cotonneux au fond d'œil, l'acuité visuelle, l'électrorétinogramme et enfin le champ visuel de Goldman. Il note que l'interprétation de l'angiographie est très limitée aux stades initiaux du fait de la présence de nombreuses hémorragies rétinienne réalisant un effet masque avec dans un tiers des cas aucune information sur l'état de perfusion rétinienne, et cela jusque dans les sept premiers mois de suivi. Il remarque aussi que la non perfusion angiographique peut être source de confusion, avec des territoires qui semblent bien perfusés à l'angiographie alors que l'ischémie rétinienne est déjà installée du fait du ralentissement circulatoire majeur. Il conclue son étude en précisant qu'aucun test n'a une sensibilité et une spécificité de 100% pour diagnostiquer les OVCR de forme ischémique, par contre par ordre décroissant il note que c'est le dRPA qui a la plus grande sensibilité (sensibilité à 80% lorsque le dRPA nécessite un filtre supérieur à 0,9log), suivi de l'électrorétinogramme, puis de la présence d'un scotome central absolu au champ visuel de Goldman, et enfin d'une acuité visuelle inférieure à 1/10. L'angiographie ressort comme le test le moins sensible dans la détection des formes ischémiques d'OVCR. Dans les formes ischémiques ainsi définies, l'incidence de la néovascularisation du segment antérieur est de 65 à 80%.

Les critères de classification entre forme non ischémique et forme ischémique sont très fluctuants d'une étude à l'autre (parfois même au sein d'une même étude, comme en témoigne la classification de la CVOS), aucun critère ne permet de définir avec certitude une forme ischémique. Cela dépend des habitudes des praticiens, dont une grande partie s'appuient encore sur l'unique quantification des territoires de non perfusion à l'angiographie.

VIII – Apport des examens complémentaires dans la classification :

1- L'angiographie :

Elle est longtemps restée comme le « Gold-Standard » pour poser le diagnostic d'occlusion veineuse et établir sa sévérité. Elle permet aussi d'éliminer les diagnostics différentiels (ischémie chronique du globe oculaire, névrite optique ischémique antérieure aiguë, rétinopathie hypertensive).

Sémiologiquement, on observe un retard au remplissage veineux dès le stade initial de la maladie. Ce ralentissement du flux veineux peut être transitoire comme dans les formes avec blanc périveinulaire (de bon pronostic).

Aux temps tardifs, on note une imprégnation de la paroi des gros troncs veineux du pôle postérieur, secondaire à la souffrance pariétale par distension des vaisseaux (se distingue d'une vascularite par son aspect global, homogène et non segmentaire), et à la libération de cytokines par la rétine dans les conditions d'hypoxie relative due à l'OVR (15).

La capillaropathie œdémateuse est secondaire à la distension de l'ensemble du lit capillaire rétinien et des veinules avec une perméabilité vasculaire anormale et la présence d'une diffusion de colorant rétinien aux temps tardifs, matérialisant l'œdème rétinien et son importance.

La capillaropathie ischémique se définit par la présence de territoires, plus ou moins étendus, de non perfusion du lit capillaire. Cette non perfusion peut concerner la périphérie rétinienne comme le centre : maculopathie ischémique (avec élargissement de la zone avasculaire centrale).

Cette analyse du lit capillaire reprend les deux formes cliniques décrites par Gabriel Coscas : la forme avec « capillaropathie ischémique prédominante » et la forme avec « capillaropathie oedémateuse prédominante ». Elles ont des modalités évolutives différentes, cependant ces 2 formes peuvent coexister à des degrés variables et s'associer entre elles.

Lors de l'évolution on remarque un remodelage vasculaire (décrits dans la partie « III – Physiopathologie), avec des circulations de suppléance plus ou moins efficaces, des anastomoses, des dilatations micro ou macroanévrismales (parfois responsables d'œdème maculaire persistant). On peut retrouver des séquelles sous la forme de remaniements de

l'épithélium pigmentaire (lorsque l'œdème maculaire s'est prolongé), bien visibles en angiographie par effet fenêtré.

Enfin, l'angiographie traduit ponctuellement l'état vasculaire rétinien, mais ne préjuge qu'imparfaitement de son avenir. Comme nous l'avons expliqué précédemment, la transformation d'une forme non ischémique en forme ischémique est possible, notamment lors des premiers mois d'évolution de la maladie.

2- L'électrorétinographie :

On a d'abord étudié l'ERG global dans les années 1980 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'onde b en condition scotopique et photopique avait une bonne valeur prédictive d'ischémie rétinienne (16). D'autres auteurs, comme Larsson, Matsui, ont corroboré ces résultats (17,18). Plus récemment, l'ERG flicker 30 Hz photopique et/ou scotopique (exploration sélective de l'activité 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) qui aurait une excellente valeur prédictive (19,20). 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 (21). 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%.

3- Le champ visuel :

Selon Hayreh, l'exploration du champ visuel central et périphérique de Goldman est très utile pour différencier les formes ischémiques d'OVCR des formes non ischémiques (14). Un scotome central ou caeco-caecal dense et volumineux est presque systématiquement retrouvé en cas de forme ischémique avec un champ visuel périphérique très altéré. Tandis que dans les formes non ischémiques, le champ visuel périphérique est normal, et le champ visuel central peut être normal ou retrouver un scotome central relatif ou absolu (se méfier des

pathologies surajoutées : glaucome chronique fréquent chez les patients présentant une OVCR, cataracte, DMLA...).

4- L'écho-Doppler des vaisseaux centraux de la rétine :

C'est une méthode d'examen non invasive qui permet de mesurer les vitesses circulatoires dans l'artère centrale de la rétine et la veine centrale de la rétine à la papille. Les mesures sont très diminuées en cas d'OVCR, la signification pronostique de ces mesures reste cependant à évaluer (22).

5- Le déficit du réflexe pupillaire afférent (dRPA) :

Il a été étudié par Hayreh en 1990 (23) sur une série de 109 patients. Le déficit du réflexe pupillaire afférent était significativement plus fréquent et plus marqué dans les OVCR ischémiques par rapport aux formes non ischémiques. Il apparaissait même comme étant le test le plus sensible dans la détection précoce des formes ischémiques d'OVCR.

Une autre étude chinoise publiée en 1994 (24) retrouvait sur une cohorte de 32 yeux, un dRPA sévère (filtre utilisé pour égaliser les 2 pupilles supérieur ou égal à 0,9 log) dans 77% des 13 OVCR de forme ischémique, pour aucune de ces OVCR ischémiques on ne retrouvait un dRPA avec un filtre inférieur à 0,75 log. Par contre pour les 19 OVCR de forme non ischémique, 84% avaient un dRPA pour une puissance de filtre inférieure ou égale à 0,65 log et aucune n'avait de dRPA pour une puissance de filtre supérieure à 0,75 log.

En 1986 (25), une étude portant sur 120 OVCR, dans le groupe non ischémique comptant 87 yeux, 90% avaient un dRPA avec une puissance de filtre inférieure ou égale à 0,3log, aucune n'avait un dRPA pour une puissance de filtre supérieure à 0,9 log. Dans le groupe ischémique de 33 yeux, 91% avaient un dRPA avec puissance de filtre supérieure ou égale à 1,2 log.

Grey et Bloom classaient en 1991 (26) les formes ischémiques et non ischémiques en fonction du dRPA et de l'ischémie rétinienne à l'angiographie. Ils ont établi une corrélation entre l'importance du dRPA et la surface de non perfusion angiographique. De plus ils retrouvaient une augmentation de l'incidence des rubéoses iriennes lorsque le dRPA était plus marqué ou que la surface de non perfusion angiographique augmentait.

Enfin une dernière étude réalisée par Ramsay en 1995 (27) retrouvait que seuls les patients avec un dRPA sévère développaient une rubéose irienne.

6- L'acuité visuelle :

Hayreh (9) a démontré qu'une acuité visuelle supérieure ou égale à 2/10 était associée dans 78% des cas à une forme non ischémique, et seulement dans 1% des cas à une forme ischémique. Dans les formes ischémiques, 99% des patients avaient une acuité visuelle inférieure ou égale à 1/10, et 78% avait une acuité réduite à compte les doigts.

Cependant d'autres situations peuvent donner ce tableau de baisse d'acuité visuelle profonde (un ralentissement circulatoire majeur transitoire : forme avec blanc périveinulaire, une occlusion d'une artère cilioretinienne, une ischémie maculaire isolée, une hémorragie intrarétinienne ou prérétinienne dense, un œdème maculaire cystoïde important).

Etablir une classification est nécessaire dans la prise en charge des OVCR. La sévérité de l'OVCR va conditionner sa surveillance, sa prise en charge (nous détaillerons plus loin la place de la photocoagulation dans la prise en charge des occlusions de veine centrale de la rétine, notamment l'intérêt de réaliser une PPR prophylactique versus curative), et surtout son pronostic.

IX – Le pronostic :

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. L'ensemble des auteurs s'accorde sur le point qu'il est impossible d'établir un pronostic visuel définitif avant le 4^{ème} mois (28), ce qui correspond à la période où le risque de conversion d'une forme non ischémique en forme ischémique diminue sensiblement.

Le niveau d'acuité visuelle est un bon élément prédictif de l'acuité visuelle finale et du risque de néovascularisation selon la CVOS (7): si l'acuité visuelle est au départ à 5/10 ou plus, elle restera bonne (>5/10) dans 65% des cas et chutera à moins de 1/10 dans 10% des cas ; le risque de néovascularisation du segment antérieur est alors d'environ 5%.

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 un risque de rubéose irienne dans 54% des cas.

L'angiographie à la fluorescéine évalue les surfaces de non perfusion capillaire, leur présence (dès 10 surfaces papillaires) est associée à une mauvaise acuité visuelle finale et au risque de néovascularisation.

Le décollement postérieur du vitré semble prévenir la néovascularisation pré-rétinienne ou pré-papillaire (29,30), la néovascularisation de l'iris, non influencée par le décollement postérieur du vitré constitue cependant la complication la plus sévère des OVCR.

Concernant le terrain, de nombreuses études (6,13) ont montré que l'âge avancé et le sexe masculin sont corrélés de manière statistiquement significative à un risque accru de mauvaise acuité visuelle finale, de forme ischémique, de conversion, et également de néovascularisation (31). Le nombre accru de facteurs de risque vasculaire : l'hypertension artérielle, les antécédents cardio-vasculaires, l'hyperlipidémie, le diabète (même en l'absence de rétinopathie diabétique) (32) ou même le tabagisme (9), sont des critères de gravité associés à un risque accru de conversion en forme ischémique.

Le pronostic visuel peut-être conditionné par d'éventuelles thérapeutiques lorsque celles ci sont indiquées. Les injections intra-vitréennes d'antiVEGF (études CRUISE (33,34), GALILEO-COPERNICUS (35)) et de corticoïdes (GENEVA (36,37)) dans le traitement de la composante oedémateuse des OVCR sont aujourd'hui bien connues et codifiées.

Concernant le traitement de la composante ischémique d'une OVCR, la seule thérapeutique curative est la photocoagulation panrétinienne, bien indiquée elle prévient l'évolution vers le glaucome néovasculaire avec les conséquences catastrophiques qu'on lui connaît. Cependant une indication de PPR posée trop précocement, voire même injustifiée pourra avoir des conséquences péjoratives sur la fonction vision finale qui se surajouteront aux séquelles de l'OVCR (cf étude de Hayreh sur les conséquences campimétriques de l'OVCR) (14).

X – Effets de la photocoagulation panrétinienne :

Une étude réalisée par Kim HY a démontré qu'une photocoagulation panrétinienne entraînait une diminution de l'épaisseur des couches des fibres optiques péripapillaires 6 mois après la réalisation de cette PPR, bien que ce résultat ne soit pas statistiquement significatif (38).

En dehors de la perte du champ visuel périphérique, une étude a démontré la perte de la sensibilité rétinienne 6 mois après la réalisation d'une photocoagulation panrétinienne chez des patients traités pour une rétinopathie diabétique (39).

L'étude réalisée par Hayreh (40) chez 123 yeux suivis pendant 10 ans n'a pas retrouvé de différence statistiquement significative entre le groupe traité par laser et celui non traité sur l'incidence du glaucome néovasculaire et de la néovascularisation prépapillaire ou préretinienne. La seule différence statistiquement significative entre les deux groupes concernait l'incidence de la rubéose irienne, dans la mesure où la PPR était réalisée dans les 90 jours suivant le diagnostic d'OVCR. De plus le groupe traité par photocoagulation panrétinienne présentait une altération statistiquement significative du champ visuel périphérique versus le groupe non traité.

La CVOS (7) n'a pas montré de bénéfice à réaliser une PPR avant l'apparition d'une néovascularisation, car seulement 40% des formes déclarées « ischémiques » évoluent vers le glaucome néovasculaire. Elle a par contre mis en évidence qu'une PPR prophylactique ne prévenait non seulement pas complètement la survenue d'une néovascularisation du segment antérieur, mais qu'en plus elle réduisait l'efficacité d'une PPR complémentaire pour faire régresser la néovascularisation du segment antérieur une fois que celle-ci était présente (41).

SECONDE PARTIE :
ETUDE DU DEFICIT DU REFLEXE
PUPILLAIRE AFFERENT DANS LES
OCCLUSIONS DE VEINE
CENTRALE DE LA RETINE

I. INTRODUCTION :

Le but de notre étude est d'évaluer au travers d'une cohorte de patients inclus dans un PHRC inter-régional d'OVCR, la sensibilité et la spécificité du déficit du réflexe pupillaire afférent, dans la reconnaissance d'une forme ischémique d'OVCR versus la sensibilité et la spécificité de l'acuité visuelle et de l'angiographie.

II. MATERIEL ET METHODE :

Nous avons utilisé la cohorte de patients inclus dans un PHRC inter-régional au niveau du grand Ouest visant à évaluer, de façon prospective, randomisée et multicentrique, différentes stratégies thérapeutiques et notamment l'efficacité des traitements par hémodilution normovolémique, par troxérutine et par la combinaison des deux traitements dans les OVCR. Les différents sites de l'étude regroupaient le CHU de Tours, de Nantes, de Brest, de Poitiers, de Rennes et d'Angers. Le recrutement des patients était celui des patients adressés en consultation d'ophtalmologie pour OVCR dans les différents sites participant à l'étude.

Le diagnostic d'occlusion de veine centrale de la rétine était posé par l'examen du fond d'œil et confirmé par l'angiographie rétinienne à la fluorescéine selon les critères suivants : présence d'hémorragies rétinienne disséminées dans les quatre quadrants rétiens, présence de dilatation et tortuosité veineuses, présence d'un œdème papillo-rétinien, présence ou non de nodules cotonneux.

Les critères d'inclusion étaient homme ou femme, âgé de 18 à 85 ans, présentant les critères cliniques définis ci-dessus avec une acuité visuelle strictement inférieure à 20/32 sur l'échelle de Snellen, dont les premiers signes cliniques fonctionnels dataient de moins d'un mois.

Les critères de non inclusion étaient une occlusion de veine rétinienne déjà compliquée de néovascularisation du segment antérieur ou postérieur, une rétinopathie diabétique évoluée sur l'œil atteint, une dégénérescence maculaire liée à l'âge évoluée sur l'œil atteint, un glaucome chronique terminal sur l'œil atteint, des troubles importants des milieux oculaires sur l'œil atteint, des antécédents de vascularite systémique, d'insuffisance cardiaque grave, d'insuffisance coronarienne instable, d'infarctus du myocarde datant de moins de 6 mois, d'anémie préexistante (hématocrite $\leq 37\%$ et/ou Hb $\leq 110\text{g/L}$), une créatininémie supérieure à

200 $\mu\text{mol/L}$, une grossesse, une drépanocytose, une infection évolutive généralisée, une altération des capacités intellectuelles compromettant la réalisation de l'étude, l'impossibilité de participer à la durée totale de l'étude.

Les patients étaient examinés par des cliniciens des différents centres avec un bilan initial comprenant notamment un bilan ophtalmologique avec une mesure de l'acuité visuelle corrigée de loin et de près, un examen à la lampe à fente avec réalisation d'une gonioscopie initiale, une mesure de la tension oculaire, une étude semi-quantitative du réflexe pupillaire afférent en recherchant et quantifiant un éventuel déficit du réflexe afférent pupillaire (dRPA) grâce à des filtres photographiques de densité croissante exprimée en unité logarithmique (filtres Kodak Wratten neutres ND, N°96, 0.2 log ; 0.3 log ; 0.6 log ; 0.9 log ; 1 log), suivant la technique de l'éclairement alterné, avec recherche du filtre le moins opaque interposé devant l'œil sain, permettant l'égalisation des réflexes pupillaires (42), une biomicroscopie du fond d'œil, un champ visuel automatisé central avec mesure du seuil maculaire en décibels si l'acuité visuelle initiale était supérieure à 20/200, et une angiographie à la fluorescéine. Après l'examen initial, le suivi des patients s'effectuait sur 12 mois (1 mois, 3 mois, 6 mois, 9 mois et 12 mois) avec acuité visuelle, examen à la lampe à fente, mesure de la tension oculaire, recherche et quantification du dRPA, champ visuel automatisé. L'angiographie à la fluorescéine était réalisée systématiquement à 3 mois, 6 mois et 12 mois, et à 1 mois seulement s'il y avait un doute sur une conversion en forme ischémique.

Pour notre étude nous nous sommes intéressés uniquement aux patients ayant eu une recherche et une quantification du déficit du réflexe pupillaire afférent au cours du suivi (exclusion de tous les patients n'ayant eu aucune recherche du dRPA ou chez qui cette recherche était absente lors de l'examen initial et lors de l'examen final).

Nous avons classés les OVCR en forme « ischémique compliquée » si on notait l'apparition d'une complication néovasculaire du segment antérieur (néovascularisation irienne et/ou la présence d'un glaucome néovasculaire) et/ou du segment postérieur (sous la forme d'une hémorragie intravitréenne, témoin d'une néovascularisation prépapillaire, ou bien la découverte de néovaisseaux pré-rétiniens à l'angiographie), dans le cas contraire les OVCR étaient qualifiées de « non ischémique » ou « ischémique non compliquée ».

Nous avons testé la sensibilité et la spécificité de trois tests diagnostiques : le dRPA, l'acuité visuelle et l'angiographie à la fluorescéine sur la période de J0 à M3 (soit incluant les examens de J0, M1 et M3), sur la période de M3 à M6 et enfin sur la période de M6 à M12. Il nous semblait intéressant de respecter ces intervalles de temps car l'apparition d'une forme

« ischémique compliquée » suit la classique règle du « glaucome des 100 jours » avec un pic de néovascularisation du segment antérieur vers le 3^{ème} mois suivant l'apparition de l'OVCR. Concernant la recherche du dRPA les patients étaient classés en 4 groupes : dRPA « absent », dRPA « minime », dRPA « modéré » et dRPA « sévère ». Le dRPA était « absent » lorsque qu'aucun dRPA n'était retrouvé au cours de l'intervalle de temps étudié, le dRPA était « minime » lorsque l'on retrouvait au moins une fois un dRPA avec un filtre $\leq \log 0,3$ (sans jamais retrouvé un dRPA plus important), dRPA « modéré » lorsque l'on retrouvait un dRPA en testant au moins une fois un filtre $\leq \log 0,6$ (sans jamais retrouvé un dRPA plus important), et « sévère » dès que l'on retrouvait au moins une fois un dRPA en testant un filtre $\geq \log 0,9$. Concernant l'acuité visuelle, les patients étaient classés en deux groupes : le premier avec une acuité visuelle $\geq 1/10$ et le second avec une acuité visuelle $< 1/10$.

Enfin concernant l'angiographie à la fluorescéine, les patients ont été classés en deux groupes : le premier avec une surface de non perfusion rétinienne > 30 diamètres papillaires, et le second avec une surface de non perfusion rétinienne < 30 diamètres papillaires.

Puis nous avons déterminé la puissance de chacun des trois tests diagnostic pour chaque intervalle de temps en calculant leur sensibilité et spécificité dans la capacité à prédire si une occlusion de veine centrale de la rétine allait évoluer vers une forme ischémique compliquée (néovascularisation du segment antérieur : rubéose irienne et/ou glaucome néovasculaire, ou néovascularisation du segment postérieur sous la forme d'une hémorragie intra-vitréenne) ou pas. L'essai a été mené en accord avec la déclaration d'Helsinki, la loi Huriet et en respect des Bonnes Pratiques Cliniques et a reçu l'avis favorable du CRPPRB (Comité Consultatif de Protection des Personnes dans la Recherche Biomédicale) de Tours.

III. RESULTATS :

Au total 211 patients ont été inclus dans l'étude initiale sur une période s'étalant de 2004 à 2010, parmi eux 95 patients soit 95 yeux ont eu une recherche d'un dRPA systématiquement à l'examen initial et à l'examen final (nous avons inclus 2 patients, soit 2 yeux qui n'avaient pas eu de recherche de dRPA à l'examen de M12 mais pour lesquels une complication néovasculaire était déjà survenue lors de visites précédents M12, signant une forme « ischémique compliquée »), dont 50 yeux droits et 45 yeux gauches.

Sur ces 95 yeux analysés, on retrouvait 23 formes « ischémique compliquée » :

- 16 ont développé une rubéose irienne (dont 7 glaucomes néovasculaires)

- 13 ont développé une hémorragie intravitréenne ou des néovaisseaux prérétiniens à l'angiographie
- 6 ont présenté à la fois une néovascularisation du segment antérieur et postérieur

29 yeux ont bénéficié d'un traitement par photocoagulation panrétinienne dont 11 en prévention de complications néovasculaires et 18 en raison d'une néovascularisation (antérieure ou postérieure).

Sur les 18 yeux ayant bénéficié d'une PPR en raison d'une néovascularisation (antérieure ou postérieure), on note :

- 13 PPR curatives. Parmi ces 13 yeux : 12 yeux avaient déjà un dRPA « sévère » au moment de débiter la PPR, et 1 œil avait un dRPA « minime ». Concernant ce dernier œil, la PPR a été débuté 3 mois après la complication néovasculaire, il s'agissait d'une hémorragie intravitréenne à l'examen de J0, il n'a jamais présenté d'autre complication néovasculaire tout au long du suivi.
- 5 PPR prophylactiques (PPR débutait avant l'apparition de la complication néovasculaire), l'ensemble de ces 5 yeux présentaient un dRPA « sévère » lors de l'initiation de la PPR. Par contre, on remarque que cette PPR prophylactique pour ce groupe de patients n'a pas empêché l'apparition de complications néovasculaires (4 hémorragies intravitréennes et 1 rubéose irienne) dans un délai variant de 2 à 6 mois suivant le début de la PPR.

Ce qu'il est intéressant de noter c'est que 5 yeux présentant une complication néovasculaire (antérieure ou postérieure), n'ont pas été traités par PPR :

- 1 œil a bénéficié d'une cryochirurgie pour le traitement d'un glaucome néovasculaire apparu à M9 et compliqué d'une hémorragie intravitréenne à M12, ce patient présentait un dRPA « sévère » depuis le début du suivi
- 4 patients n'ont eu aucun traitement de leur complication néovasculaire, il s'agissait de 2 rubéoses iriennes et 2 hémorragies intravitréennes qui il semblerait se sont résolues spontanément

1. Résultats du « déficit du réflexe pupillaire afférent » :

Sur la période de J0 à M3 :

- 13 OVCR sur les 95 yeux ont évolué en forme « ischémique compliquée » (11 néovascularisations du segment antérieur, 7 hémorragies intravitréennes, et 5 combinant une néovascularisation à la fois du segment antérieur et postérieur), cela représente une incidence de 13,7%
- 8 yeux n'ont jamais présenté de dRPA, dont aucun n'a développé une néovascularisation du segment antérieur ou postérieur.
- 87 yeux avaient un dRPA (tout dRPA confondu : « minime », « modéré » et « sévère ») sur cette période (parmi lesquels 13 ont développé une forme « ischémique compliquée »), dont :
 - 20 yeux avec un dRPA « minime » dont 1 a présenté une hémorragie intravitréenne lors de l'examen de J0. Concernant ce patient l'hémorragie intravitréenne s'est ensuite complètement résorbée, il n'y a pas eu de complication néovasculaire du segment antérieur, ce patient a par contre bénéficié d'une photocoagulation panrétinienne à 3 mois du suivi
 - 21 yeux avaient un dRPA « modéré », aucun n'a développé de forme « ischémique compliquée »
 - 46 yeux avaient un dRPA « sévère », avec 12 en forme « ischémique compliquée »

Nombre d'OVCR dans le groupe « non ischémique » et « ischémique compliqué » en fonction du dRPA sur la période J0 à M3 :

	total	« non ischémique »	« ischémique »
dRPA « absent »	8	8	0
dRPA « minime »	20	19	1
dRPA « modéré »	21	21	0
dRPA « sévère »	46	34	12

Calcul des sensibilités et spécificités :

- dRPA « absent » versus dRPA (« minime », « modéré » et « sévère ») : Se 100%, Spé 10%
- dRPA « absent-minime » versus dRPA « modéré-sévère » : Se 92%, Spé 33%

- dRPA « absent-minime-moderé » versus dRPA « sévère » : Se 92%, Spé 59%

L'incidence d'une néovascularisation du segment antérieur ou postérieur en cas de dRPA « sévère » est de 26% au cours des trois premiers mois, alors qu'elle est nulle en cas de dRPA absent et seulement de 2,4% lorsque le dRPA est « minime » ou « modéré ».

La valeur prédictive positive d'un dRPA présent est de 15%, et la valeur prédictive négative d'un dRPA absent est de 100% (concerne 8 des 95 yeux, soit 8% des yeux).

Sur la période de M3 à M6 :

- 17 OVCR sur les 95 analysées présentent une forme « ischémique compliquée » (17,9%), dont 4 cas survenant sur cette période :
 - 13 néovascularisations du segment antérieur
 - 11 hémorragies intravitréennes
 - 7 néovascularisations du segment antérieur et postérieur
- 8 yeux n'ont jamais présenté de dRPA, dont aucun n'a développé une forme compliquée
- 87 yeux avaient un dRPA (tout dRPA confondu : « minime », « modéré » et « sévère ») sur cette période, dont 17 en forme « ischémique compliquée » :
 - 20 yeux avec un dRPA « minime » dont 1 a présenté une hémorragie intravitréenne (apparue lors de l'examen de J0)
 - 21 yeux avaient un dRPA « modéré », dont 1 a développé une rubéose irienne à M6 (ce même patient avait un dRPA sévère à M9).
 - 46 yeux avaient un dRPA « sévère », avec 15 en en forme « ischémique compliquée »

Nombre d'OVCR dans le groupe « non ischémique » et « ischémique compliqué » en fonction du dRPA sur la période M3 à M6 :

	total	"non ischémique"	"ischémique"
dRPA "absent"	8	8	0
dRPA "minime"	20	19	1

dRPA "modéré"	21	20	1
dRPA "sévère"	46	31	15

L'incidence d'une néovascularisation du segment antérieur ou postérieur en cas de dRPA « sévère » est de 37% au cours de la période de M3 à M6, alors qu'elle est nulle en cas de dRPA absent et seulement de 5% lorsque le dRPA est « minime » ou « modéré ».

La VVP d'un dRPA présent est de 20%, la VPN est de 100%.

Calcul des sensibilités et spécificités :

- dRPA « absent » versus dRPA (« minime », « modéré » et « sévère ») : Se 100%, Spé 10%
- dRPA « absent-minime » versus dRPA « modéré-sévère » : Se 94%, Spé 35%
- dRPA « absent- minime-modéré » versus dRPA « sévère » : Se 88%, Spé 60%

Sur la période de M6 à M12 :

- 23 OVCR sur les 95 OVCR analysées étaient en forme « ischémique compliquée », soit 24,2%, dont 6 cas survenus sur cette période.
 - 16 néovascularisations du segment antérieur
 - 13 hémorragies intravitréennes
 - 6 yeux présentaient à la fois une néovascularisation du segment antérieur et postérieur
- 8 yeux n'ont jamais présenté ni de dRPA, ni de complication néovasculaire.
- 87 yeux avaient un dRPA (tout dRPA confondu : « minime », « modéré » et « sévère ») sur cette période, dont 23 en forme « ischémique compliquée » :
 - 15 yeux avec un dRPA « minime » dont aucun ne présentaient une forme « ischémique compliquée »
 - 21 yeux avaient un dRPA « modéré », dont 1 présentait une hémorragie intravitréenne lors de l'examen initial, ce même patient avait un dRPA « minime » lors des précédents examens, il n'a jamais présenté d'autres complications néovasculaires qu'une hémorragie intravitréenne à J0, il a bénéficié d'une PPR.

- 51 yeux avaient un dRPA « sévère », avec 22 en en forme « ischémique compliquée »

Nombre d'OVCR dans le groupe « non ischémique » et « ischémique compliqué » en fonction du dRPA sur la période M6 à M12 :

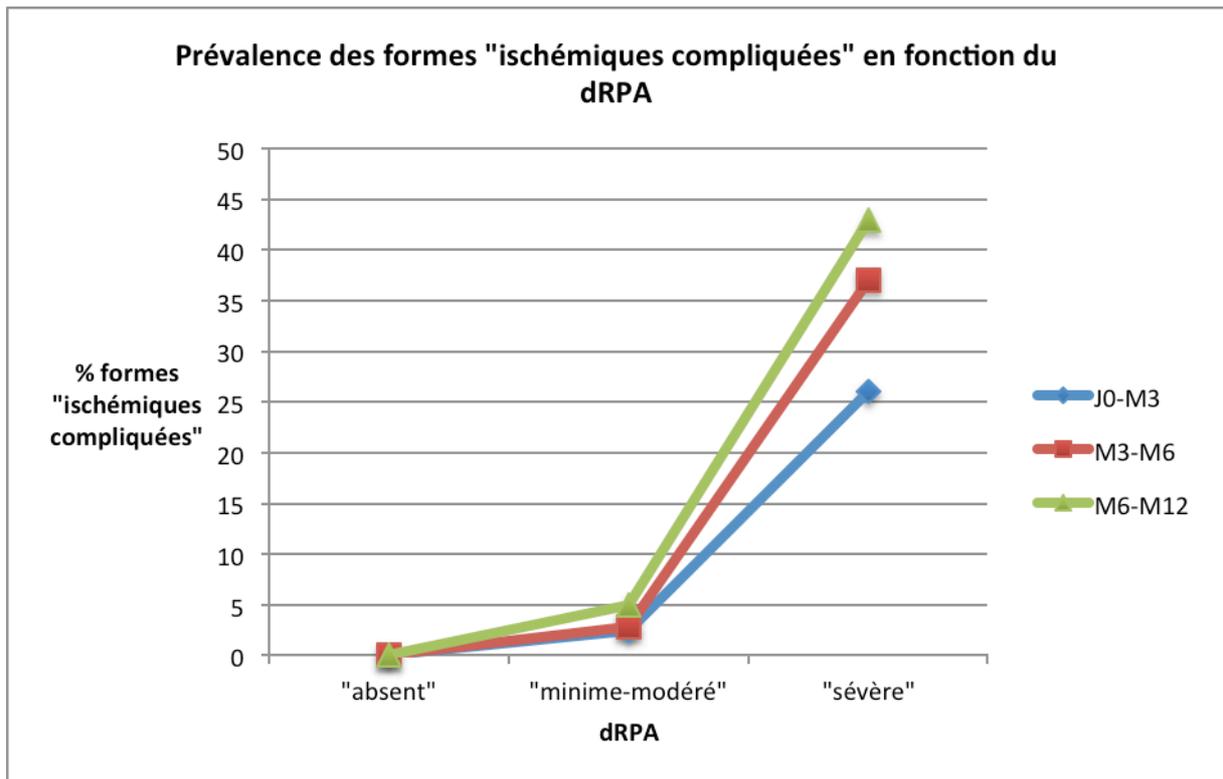
	total	"non ischémique"	"ischémique"
dRPA "absent"	8	8	0
dRPA "minime"	15	15	0
dRPA "modéré"	21	20	1
dRPA "sévère"	51	29	22

La VVP d'un dRPA présent est de 26%, la VPN est de 100%.

Calcul des sensibilités et spécificités :

- dRPA « absent » versus dRPA (« minime », « modéré » et « sévère ») : Se 100%, Spé 12,5%
- dRPA « absent-minime » versus dRPA « modéré-sévère » : Se 100%, Spé 32%
- dRPA « absent-minime-modéré » versus dRPA « sévère » : Se 96%, Spé 60%

L'incidence d'une néovascularisation du segment antérieur ou postérieur en cas de dRPA « sévère » est de 43% au cours de la période de M6 à M12, alors qu'elle est nulle en cas de dRPA absent et seulement de 2,8% lorsque le dRPA est « minime » ou « modéré ».



2. Résultats de « l'acuité visuelle » :

- De J0 à M3, 55 yeux avaient une acuité visuelle supérieure ou égale à 1/10 dont 2 présentaient une complication néovasculaire (les 2 avaient une hémorragie intravitréenne dès l'examen initial), et 40 yeux avec une acuité visuelle strictement inférieure à 1/10 parmi lesquels seuls 12 yeux (37.5%) présentaient une forme « ischémique compliquée ». Cela correspond à une sensibilité de 86% et une spécificité de 65% lorsque l'on considère un test positif si l'acuité visuelle était strictement inférieure à 1/10. La VPP est de 30% et la VPN de 96%.

Nombre d'OVCR dans le groupe « non ischémique » et « ischémique compliqué » en fonction de l'acuité visuelle sur la période J0 à M3 :

	total	"non ischémique"	"ischémique"
AV ≥ 1	55	53	2
AV < 1	40	28	12

L'incidence sur cette période de la néovascularisation du segment antérieur ou postérieur lorsque l'acuité visuelle est inférieure à 1/10 est de 30%, et elle chute à 3,6% lorsque l'acuité visuelle est supérieure ou égale à 1/10.

- De M3 à M6, 54 avaient une acuité visuelle supérieure ou égale à 1/10, dont 1 seul présentait une hémorragie intravitréenne lors de l'examen initial, et 41 yeux avaient une acuité visuelle strictement inférieure à 1/10, avec 16 yeux en forme « ischémique compliquée ». Pour ce test la sensibilité est de 94% et la spécificité de 67% lorsque l'on considère un test positif si l'acuité visuelle était strictement inférieure à 1/10. La VPP est de 37% et la VPN de 98%.

Nombre d'OVCR dans le groupe « non ischémique » et « ischémique compliqué » en fonction de l'acuité visuelle sur la période M3 à M6 :

	total	"non ischémique"	"ischémique"
AV ≥ 1	54	53	1
AV < 1	41	26	15

L'incidence sur cette période de la néovascularisation du segment antérieur ou postérieur lorsque l'acuité visuelle est inférieure à 1/10 est de 37%, et elle chute à 1,9% lorsque l'acuité visuelle est supérieure ou égale à 1/10.

- De M6 à M12, 52 yeux ayant une acuité visuelle supérieure ou égale à 1/10 dont un œil qui a présenté une hémorragie intravitréenne à M12, et 43 yeux avaient une acuité visuelle strictement inférieure à 1/10 dont 15 yeux (34.9%) présentaient une forme « ischémique compliquée ». Cela correspond à une sensibilité de 94% et une spécificité de 65% en considérant le test positif si l'acuité visuelle était strictement inférieure à 1/10. La VPP est de 35%, la VPN de 98%.

Nombre d'OVCR dans le groupe « non ischémique » et « ischémique compliqué » en fonction de l'acuité visuelle sur la période M6 à M12 :

	total	"non ischémique"	"ischémique"
AV ≥ 1	52	51	1
AV < 1	43	28	15

L'incidence sur cette période de la néovascularisation du segment antérieur ou postérieur lorsque l'acuité visuelle est inférieure à 1/10 est de 35%, et elle chute à 1,9% lorsque l'acuité visuelle est supérieure ou égale à 1/10.

3. Résultats de « l'angiographie » :

Sur la période de J0 à M3, 50 yeux présentaient une surface de non perfusion supérieure à 30 diamètres papillaires dont 43 sans complication néovasculaire et 7 avec une néovascularisation du segment antérieur ou postérieur tandis que 45 yeux avaient une surface de non perfusion inférieure à 30 diamètres papillaires parmi lesquels 6 manifestaient des complications néovasculaires. Cela correspond à une sensibilité de 54% et une spécificité de 48% si l'on considère un test positif lorsque la surface de non perfusion angiographique est supérieure à 30 diamètres papillaires. La VPP est de 14% et la VPN de 87%.

Nombre d'OVCR dans le groupe « non ischémique » et « ischémique compliqué » en fonction de la surface de non perfusion angiographique sur la période J0 à M3 :

	total	"non ischémique"	"ischémique"
> 30 DP	50	43	7
< 30 DP	45	39	6

L'incidence sur cette période de la néovascularisation du segment antérieur ou postérieur lorsque la surface de non perfusion à l'angiographie est supérieure à 30 diamètres papillaires

est de 14%, et elle est de 13% lorsque la surface de non perfusion est inférieure à 30 diamètres papillaires.

Sur la période de M3 à M6, 48 yeux présentaient une surface de non perfusion supérieure à 30 diamètres papillaires dont 39 sans complication néovasculaire et 9 avec une complication néovasculaire tandis que 47 yeux avaient une surface de non perfusion inférieure à 30 diamètres papillaires parmi lesquels 8 se présentaient sous la forme « ischémique compliquée ». Cela correspond à une sensibilité de 53% et une spécificité de 50% si l'on considère un test positif lorsque la surface de non perfusion angiographique est supérieure à 30 diamètres papillaires. La VPP est de 19% et la VPN de 83%.

Nombre d'OVCR dans le groupe « non ischémique » et « ischémique compliqué » en fonction de la surface de non perfusion angiographique sur la période M3 à M6 :

	total	"non ischémique"	"ischémique"
> 30 DP	48	39	9
< 30 DP	47	39	8

L'incidence sur cette période de la néovascularisation du segment antérieur ou postérieur lorsque la surface de non perfusion à l'angiographie est supérieure à 30 diamètres papillaires est de 19%, et elle est de 17% lorsque la surface de non perfusion est inférieure à 30 diamètres papillaires.

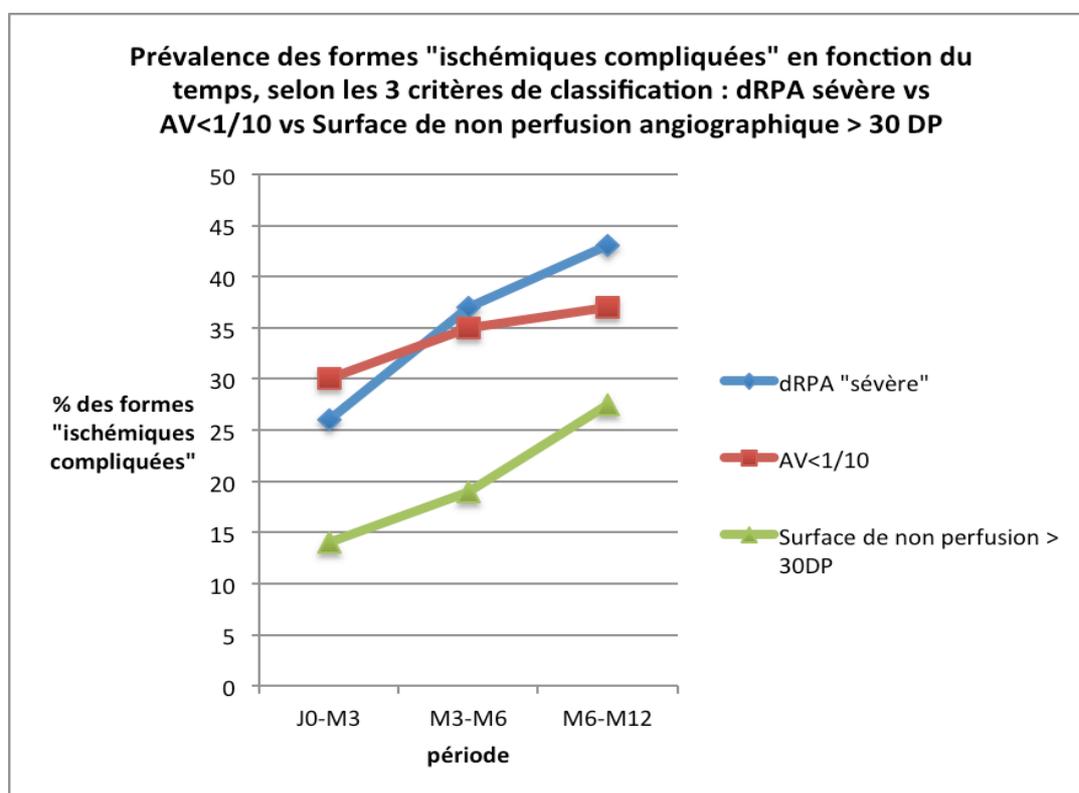
Sur la période de M6 à M12, 5 yeux ont été exclus car nous n'avions pas d'angiographie interprétable sur cette période. Sur les 90 yeux restant : seuls 40 yeux avaient une surface de non perfusion supérieure à 30 diamètres papillaires dont 29 sans complication néovasculaire, tandis que 50 yeux avaient une surface de non perfusion inférieure à 30 diamètres papillaires dont 12 se compliquaient de néovascularisation du segment antérieur ou postérieur. Cela correspond à une sensibilité de 48% et une spécificité de 57% si l'on considère un test positif lorsque la surface de non perfusion angiographique est supérieure à 30 diamètres papillaires. La VPP est 28% et la VPN de 76%.

Nombre d'OVCR dans le groupe « non ischémique » et « ischémique compliqué » en fonction de la surface de non perfusion angiographique sur la période M6 à M12 :

	total	"non ischémique"	"ischémique"
> 30 DP	40	29	11
< 30 DP	50	38	12

L'incidence sur cette période de la néovascularisation du segment antérieur ou postérieur lorsque la surface de non perfusion à l'angiographie est supérieure à 30 diamètres papillaires est de 27,5%, et elle est de 24% lorsque la surface de non perfusion est inférieure à 30 diamètres papillaires.

Le résumé de l'évolution des prévalences des formes « ischémiques compliquées » selon les 3 critères de classification : dRPA sévère, AV<1/10 et surface de non perfusion angiographique > 30 Diamètres Papillaires est donné par le schéma ci-après :



Parmi les 16 OVCR classées en forme « ischémique compliquée » avec une néovascularisation du segment antérieur (rubéose irienne plus ou moins compliquée de glaucome néovasculaire) le délai moyen d'apparition de ces complications néovasculaires était de 4,1 mois. Si l'on considère toutes les complications néovasculaires (rubéose irienne, glaucome néovasculaire, hémorragie intravitréenne et néovascularisation prérétinienne), le délai moyen de l'apparition de l'une d'elle est de 5,3 mois. Parmi les 23 OVCR présentant une complication néovasculaire au cours du suivi : 3 présentaient d'emblée une hémorragie intravitréenne lors de l'examen initial. En dehors de ces 3 patients, les 20 OVCR restantes avaient un dRPA lors d'un examen précédant l'apparition de cette néovascularisation : 15 avaient un dRPA « sévère » au cours de l'examen se déroulant dans les 3 mois précédant l'apparition des complications néovasculaires, 4 avaient un dRPA « minime » et 1 avait un dRPA « modéré ».

IV. Discussion :

Dans notre étude nous avons étudié 95 yeux ayant présenté une OVCR. 23 yeux (24%) ont développé une complication néovasculaire sur une période de suivi de 12 mois, dont 16 sous la forme d'une rubéose irienne (avec 7 compliquée de glaucome néovasculaire), 7 sous la forme d'une néovascularisation du segment postérieur (hémorragie intravitréenne ou néovascularisation prérétinienne), et 6 présentant à la fois une complication néovasculaire du segment antérieur et postérieur. La sensibilité du dRPA pour détecter les formes « ischémique compliquée » est de 96%, sous la forme d'un dRPA « sévère », ainsi l'incidence sur le suivi à 12 mois d'une néovascularisation (antérieure ou postérieure) était de 43% en cas de dRPA « sévère », contre 2,8% en cas de dRPA « minime » ou « modéré », et nul en cas de dRPA « absent ». L'acuité visuelle inférieure à 1/10 a une sensibilité de 90% environ et l'incidence d'une forme « ischémique compliquée » est de 35% en cas d'acuité inférieure à 1/10 et de 1,9% en cas d'acuité supérieure ou égale à 1/10. Quant à l'angiographie à la fluorescéine, sa sensibilité est aux alentours de 50% pour une surface de non perfusion rétinienne supérieure à 30 diamètres papillaires, l'incidence d'une néovascularisation est quand à elle à peu près la

même quand la surface de non perfusion est supérieure ou inférieure à 30 diamètres papillaires.

La détection d'une forme ischémique aux stades très précoces n'est pas évidente, en effet la majorité des formes ischémiques provient de la conversion d'une forme initialement bien perfusée (ainsi seuls 10 % des formes ischémiques le sont d'emblée) (43). Hayreh suggère que toutes les OVCR se manifestent initialement sous forme non ischémique (14), certaines s'aggravant plus ou moins rapidement et évoluant vers une forme ischémique. Le taux de conversion a été évaluée à 10 % pour Quinlan et Minturn (44), 33 % pour Chaine (45), 54% dans l'étude de Créteil (13), ce risque est plus fort pendant le premier trimestre mais reste présent pendant environ 2 ans. Hayreh estime ce risque cumulé à 9,4 % à 6 mois et 12,6% à 18 mois (6), et pour la Central Vein Occlusion Study il est de 15 % à 4 mois et 34 % à 3 ans (7).

Ce qui ressort de notre étude, c'est que durant les intervalles de temps étudié (J0-M3, M3-M6 et M6-M12), on compte toujours 8 yeux avec un dRPA « absent », lorsqu'on analyse de plus près l'évolution de ces 8 OVCR, on remarque que 7 parmi ces 8 yeux n'ont jamais présenté de dRPA tout au long du suivi sur ces 12 mois. L'absence de dRPA initial est un facteur protecteur contre l'ischémie sur le long terme dans notre étude, ce qui nous conforte sur la corrélation entre l'ischémie d'une part et ce signe clinique facilement réalisable d'autre part.

Un seul patient présentant un dRPA « minime » a été associé à un signe de néovascularisation : une hémorragie intravitréenne initiale. Hors cette dernière n'était probablement pas le témoin d'une néovascularisation active et donc a fait baisser la sensibilité du dRPA « sévère » dans le dépistage des formes « ischémiques compliquées ». L'hémorragie intravitréenne lors de l'examen initial n'a pas la même valeur sémiologique que celle survenant au cours du suivi. En effet, dans le premier cas, son mécanisme est une suffusion hémorragique à travers les parois vasculaires prolongeant les hémorragies rétinienne dans le vitré, elle est en lien avec la sévérité de l'OVCR mais n'étant pas le signe clinique d'une complication néovasculaire du segment postérieur. Alors que dans un second cas, elle résulte directement de la fragilité des néovaisseaux immatures.

Dans notre étude la spécificité du test dRPA n'est pas très élevée. Cela vient du fait que nous avons considéré que les formes ischémiques compliquées de néovaisseaux du segment antérieur et postérieur. Or seulement 1/3 des formes ischémiques développe une néovascularisation du segment antérieur (7).

Le dRPA est un examen non invasif, objectif, totalement reproductible, non onéreux, facile à réaliser, qui ne dépend pas de la clarté des milieux ni de l'étendue des hémorragies rétiniennes. Il est tout à fait aisé de réaliser ce test même en l'absence de filtre permettant de quantifier le dRPA. En effet, seul le dRPA « sévère » oriente vers une forme « ischémique compliquée », ce dRPA franc est quantifiable cliniquement, il correspond à une dilatation franche de la pupille lorsque l'on bascule la lumière sur l'œil atteint. Le test du déficit du réflexe pupillaire afférent ne peut être recherché qu'à condition de la normalité de l'œil adelphe (amblyopie profonde, antécédent de glaucome chronique sévère, d'occlusion artérielle rétinien, neuropathies optiques) et de l'absence de prise de molécules aux propriétés myotiques ou mydriatiques.

Dans notre étude l'angiographie a une mauvaise sensibilité lorsque la surface de non perfusion est supérieure à 30 diamètres papillaires, et l'incidence des formes « ischémiques compliquées » est à peu près la même dans les groupe surface de non perfusion supérieur et inférieur à 30 surfaces papillaires. Hors, actuellement la majorité des ophtalmologistes s'appuient sur les critères angiographiques pour différencier les formes ischémiques et non ischémiques.

La réalisation d'une angiographie à la fluorescéine est un examen invasif qui nécessite le matériel adéquat, un patient éligible pour un tel examen (coopération, clarté des milieux, absence d'allergie au produit de contraste). Sa réalisation trop précoce risque soit d'être ininterprétable en raison des nombreuses hémorragies rétiniennes (une étude portant sur 492 OVCR examinées pendant les 3 premiers mois a démontré que le lit capillaire n'était analysable que dans 60% des cas (9)), soit rassurer à tort le praticien devant des formes non ischémiques initiales. En effet, l'angiographie traduit ponctuellement l'état vasculaire rétinien, mais ne préjuge qu'imparfaitement de son avenir. Comme nous l'avons expliqué précédemment, la transformation d'une forme non ischémique en forme ischémique est possible, notamment lors des premiers mois d'évolution de la maladie.

Par ailleurs il n'y a pas de consensus sur le nombre de diamètres papillaires nécessaires pour qualifier une forme « ischémique », et il y existe une confusion entre « non perfusion » angiographique et « ischémie » rétinienne. Comme nous l'avons déjà expliqué dans la première partie, devant un retard circulatoire majeur en angiographie, deux évolutions sont possibles : soit un rétablissement du courant circulatoire s'établit, l'hypoxie est réversible (forme avec blanc périveinulaire de bon pronostic) ; soit le ralentissement persiste, une

fermeture progressive du lit vasculaire s'établit, et une ischémie rétinienne apparaît, malgré une possible « bonne » perfusion angiographique. C'est ce dernier aspect qui 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 de non perfusion. Pour terminer, les progrès technologiques permettent de nos jours la réalisation d'angiographies à l'aide d'un SLO très grand champ. Ces images montrent qu'il existe dans tous les cas d'OVCR une large surface de non-perfusion en périphérie rétinienne qui n'est pas corrélée au diagnostic de forme bien ou non perfusée basée sur l'examen angiographique du pôle postérieur (46).

Au vu de ces différents points, on est en droit de discuter l'intérêt de cet examen dans la classification des formes ischémiques et non ischémiques.

L'acuité visuelle apparaît comme un bon examen pour le dépistage des formes ischémiques dans notre étude. Elle dépiste les OVCR de forme « ischémique compliquée » avec une sensibilité de 94%. Ce résultat concorde avec les résultats de précédentes études (7). Pour autant seulement un tiers des OVCR avec $AV < 0.1$ vont développer des complications néovasculaires. Par ailleurs, il faut se méfier des autres facteurs pouvant altérer l'acuité visuelle indépendamment d'une forme ischémique ou non ischémique (l'œdème ou l'ischémie maculaire, l'occlusion d'une branche ciliorétinienne, la présence d'hémorragies rétiniennes ou intravitréennes, les opacités cristalliniennes ou cornéennes).

Ainsi un seul test ne peut pas être utilisé de façon certaine pour déterminer si une occlusion de veine centrale de la rétine va évoluer en forme ischémique ou non ischémique. Il faut s'appuyer sur un cortège d'argument, l'association dRPA et acuité visuelle pourrait être un bon compromis.

Par ailleurs l'occlusion de veine centrale de la rétine est une maladie évolutive avec un risque de conversion de forme non ischémique en forme ischémique à n'importe quel moment (délai d'apparition de la complication néovasculaire de 5,3 mois dans notre étude) obligeant un suivi régulier des patients.

Les patients avec un risque élevé de développer des néovaisseaux (dRPA franc et acuité visuelle inférieur à 1/10) devront être suivis de façon très rapprochée avec l'indication de réaliser une photocoagulation panrétinienne à la détection d'une rubéose irienne (nécessité d'un examen minutieux de l'iris lors de tout suivi d'un patient avec antécédent d'OVCR). Il

ne faut pas encourager la photocoagulation préventive, qui ne prévient pas la néovascularisation du segment antérieur et diminue l'efficacité du laser dans la régression de cette néovascularisation versus les formes naïves de tout traitement (41).

V. CONCLUSION

Dans notre étude, aucune des OVCR ne présentant pas de dRPA n'a développé une complication néovasculaire. Cela confirme l'intérêt de la recherche d'un dRPA dans la gestion des OVCR. Il présente une excellente sensibilité pour dépister des formes ischémiques sévères se compliquant de néovascularisation, en comparaison de l'angiofluorographie. L'acuité visuelle apparaît aussi mais à un moindre degré comme un excellent test diagnostique pour conforter la sévérité d'une OVCR. Cette étude vient ainsi confirmer des données de la littérature, renforçant ainsi l'intérêt d'un test clinique simple pour suivre les OVCR. Si la quantification du dRPA nécessite des filtres (que l'on peut cependant trouver en vente), la seule recherche de la présence ou l'absence d'un dRPA est intéressante car il n'y a aucun cas d'ischémie compliquée sans dRPA.

Neutral Density Filter Bar

This bar is an assembly of optical filters of progressive densities providing a graduated system of dissociation. Very useful to reinforce weak fusional status. A holding handle is integral. Neutral Density Bars are used to measure Afferent Pupillary Defects (APD) also termed 'diminished pupil reaction to light levels'. The log units quantify how much light is transmitted as 41%, 22%, 12% 7%, 5% and 3%. Supplied in wallet.
1549150



De plus c'est en grande majorité les formes avec un dRPA « sévères » c'est-à-dire aisé à détecter (dilatation franche de la pupille lors de l'éclairement de l'œil atteint) qui ont un risque important d'évoluer vers une forme « ischémique compliquée ». Ainsi seul les patients avec un dRPA évident peuvent présenter une forme ischémique potentiellement à risque de complication néovasculaire. Ce test n'a pas pour vocation à s'affranchir, lors du bilan initial, de la mesure d'acuité visuelle ou de l'angiofluorographie dès lors que celle-ci est justifiée pour confirmer le diagnostic, éliminer un diagnostic différentiel, préciser la présence ou non d'une ischémie maculaire (bien que cela pourra sans doute être substitué par un OCTangio). En dehors du diagnostic initial, la recherche du dRPA permettra en revanche de s'affranchir

de toute nouvelle angiographie pour diagnostic d'une forme ischémique qui pourrait évoluer vers des complications néovasculaires.

Avec cette étude nous souhaiterions faire évoluer la pratique des ophtalmologistes dans la prise en charge des occlusions de la veine centrale de la rétine, en insistant sur la recherche du dRPA, qui si il est présent et de façon significative doit conduire à un suivi rapproché des patients. Par contre la réalisation d'une angiographie rétinienne ne doit plus être réalisée de façon systématique, et si elle retrouve de larges territoires de non perfusion angiographique ne doit pas conduire à la réalisation d'une photo-coagulation pan rétinienne à titre prophylactique (dans notre étude, environ la moitié des photocoagulations panrétiniennes ont été réalisées de façon « abusive »). Les indications d'une angiographie à la fluorescéine doivent être réduites : afin d'éliminer les diagnostics différentiels (ischémie chronique du globe oculaire principalement), de discuter l'indication d'un traitement par antiVEGF en injection intravitréenne (éliminer une ischémie maculaire qui serait une non indication à un tel traitement du fait de l'absence d'une possible récupération visuelle).

BIBLIOGRAPHIE :

1. McIntosh RL, Rogers SL, Lim L, Cheung N, Wang JJ, Mitchell P, et al. Natural history of central retinal vein occlusion: an evidence-based systematic review. *Ophthalmology*. 2010 Jun;117(6):1113–1123.e15.
2. Glacet-Bernard A, Coscas G, Pournaras JC, Paques M. Occlusions veineuses rétinienne. 2011. 38-46 p. (Bsof rapport annuel).
3. 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 Sep;145(3):574–84.
4. 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 Chic Ill 1960*. 1996 Jan;114(1):66–71.
5. Sholtz J. Les grands déterminants de la viscosité sanguine : étiologie des syndromes d'hyperviscosité. 1982;225–31.
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 Apr 15;117(4):429–41.
7. Natural history and clinical management of central retinal vein occlusion. The Central Vein Occlusion Study Group. *Arch Ophthalmol Chic Ill 1960*. 1997 Apr;115(4):486–91.
8. 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 May;90(5):488–506.
9. Hayreh SS, Podhajsky PA, Zimmerman MB. Natural history of visual outcome in central retinal vein occlusion. *Ophthalmology*. 2011 Jan;118(1):119-133-2.
10. Neuro-ophtalmologie : American Academy Of Ophtalmology/ Société Française D'ophtalmologie - Santé | Archambault [Internet]. [cited 2017 Mar 25]. Available from: <http://www.archambault.ca/american-academy-of-ophtalmology-neuroophtalmologie-ACH003034236-fr-pr>
11. Coscas G, Dhermy P. Occlusions Veineuses Rétiniennes. Masson Ed Paris. 1978;
12. McLeod D. Why cotton wool spots should not be regarded as retinal nerve fibre layer infarcts. *Br J Ophthalmol*. 2005 Feb;89(2):229–37.
13. 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 Apr;103(4):551–60.
14. Hayreh SS. Classification of central retinal vein occlusion. *Ophthalmology*. 1983

May;90(5):458–74.

15. Paques M, Krivosic V, Girmens J-F, Giraud C, Sahel J, Gaudric A. Decreased venous tortuosity associated with resolution of macular edema after intravitreal injection of triamcinolone. *Retina Phila Pa.* 2005 Dec;25(8):1099–101.
16. Hayreh SS, Klugman MR, Podhajsky P, Kolder HE. Electroretinography in central retinal vein occlusion. Correlation of electroretinographic changes with pupillary abnormalities. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol Albrecht Von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol.* 1989;227(6):549–61.
17. Larsson J, Bauer B, Cavallin-Sjöberg U, Andréasson S. Fluorescein angiography versus ERG for predicting the prognosis in central retinal vein occlusion. *Acta Ophthalmol Scand.* 1998 Aug;76(4):456–60.
18. 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 Albrecht Von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol.* 1994 Aug;32(8):449–57.
19. Larsson J, Andréasson S. Photopic 30 Hz flicker ERG as a predictor for rubeosis in central retinal vein occlusion. *Br J Ophthalmol.* 2001 Jun;85(6):683–5.
20. Kjeka O, Bredrup C, Krohn J. Photopic 30 Hz flicker electroretinography predicts ocular neovascularization in central retinal vein occlusion. *Acta Ophthalmol Scand.* 2007 Sep;85(6):640–3.
21. Kuo H-K, Kuo M-T, Chen Y-J, Wu P-C, Chen C-H, Chen Y-H. 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 Albrecht Von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol.* 2010 Feb;248(2):185–9.
22. Keyser BJ, Flaharty PM, Sergott RC, Brown GC, Lieb WE, Annesley WH. Color Doppler imaging of arterial blood flow in central retinal vein occlusion. *Ophthalmology.* 1994 Aug;101(8):1357–61.
23. 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 Albrecht Von Graefes Arch Für Klin Exp Ophthalmol.* 1990;228(3):201–17.
24. Bao YZ, Chen JY, Li MY. [A report of the quantitative determination of relative afferent pupillary defect in central retinal vein occlusion]. *Zhonghua Yan Ke Za Zhi Chin J Ophthalmol.* 1994 Mar;30(2):86–8.
25. Servais GE, Thompson HS, Hayreh SS. Relative afferent pupillary defect in central retinal vein occlusion. *Ophthalmology.* 1986 Mar;93(3):301–3.
26. Grey RH, Bloom PA. Retinal ischaemia and relative afferent pupil defects in central retinal vein occlusion. *Eur J Ophthalmol.* 1991 Jun;1(2):85–8.
27. Ramsay A, Williamson TH, Parks S, Keating D. Crossed polarising filters to measure relative afferent pupillary defects: reproducibility, correlation with neutral density filters and use in central retinal vein occlusion. *Eye Lond Engl.* 1995;9 (Pt 5):624–8.
28. Kohner EM, Laatikainen L, Oughton J. The management of central retinal vein occlusion.

Ophthalmology. 1983 May;90(5):484–7.

29. Akiba J, Kado M, Kakehashi A, Trempe CL. Role of the vitreous in posterior segment neovascularization in central retinal vein occlusion. *Ophthalmic Surg.* 1991 Sep;22(9):498–502.
30. Hikichi T, Yoshida A, Konno S, Trempe CL. [Role of the vitreous in central retinal vein occlusion]. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi.* 1996 Jan;100(1):63–8.
31. Keenan JM, Dodson PM, Kritzinger EE. Are there medical conditions specifically underlying the development of rubeosis in central retinal vein occlusion? *Eye Lond Engl.* 1993;7 (Pt 3):407–10.
32. Risk factors for central retinal vein occlusion. The Eye Disease Case-Control Study Group. *Arch Ophthalmol Chic Ill* 1960. 1996 May;114(5):545–54.
33. 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 Jun;117(6):1124–1133.e1.
34. 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 Oct;118(10):2041–9.
35. Yang LPH, McKeage K. Intravitreal aflibercept (Eylea®): a review of its use in patients with macular oedema secondary to central retinal vein occlusion. *Drugs Aging.* 2014 May;31(5):395–404.
36. Haller JA, Bandello F, Belfort R, Blumenkranz MS, Gillies M, Heier J, et al. Dexamethasone intravitreal implant in patients with macular edema related to branch or central retinal vein occlusion twelve-month study results. *Ophthalmology.* 2011 Dec;118(12):2453–60.
37. Haller JA, Bandello F, Belfort R, 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 Jun;117(6):1134–1146.e3.
38. Kim HY, Cho HK. Peripapillary retinal nerve fiber layer thickness change after panretinal photocoagulation in patients with diabetic retinopathy. *Korean J Ophthalmol KJO.* 2009 Mar;23(1):23–6.
39. Subash M, Comyn O, Samy A, Qatarneh D, Antonakis S, Mehat M, et al. The Effect of Multispot Laser Panretinal Photocoagulation on Retinal Sensitivity and Driving Eligibility in Patients With Diabetic Retinopathy. *JAMA Ophthalmol.* 2016 Jun 1;134(6):666–72.
40. 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 Albrecht Von Graefes Arch Für Klin Exp Ophthalmol.* 1990;228(4):281–96.
41. A randomized clinical trial of early panretinal photocoagulation for ischemic central vein occlusion. The Central Vein Occlusion Study Group N report. *Ophthalmology.* 1995 Oct;102(10):1434–44.
42. Thompson HS, Corbett JJ, Cox TA. How to measure the relative afferent pupillary defect. *Surv Ophthalmol.* 1981 Aug;26(1):39–42.

43. Glacet-Bernard A, Coscas G, Pournaras JC, Paques M. Occlusions Veineuses rétinienne. 2011. 204 p. (Bsof rapport annuel).
44. Quinlan PM, Elman MJ, Bhatt AK, Mardesich P, Enger C. The natural course of central retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol.* 1990 Aug 15;110(2):118–23.
45. Chaine G, Tolub O, Français C, Coscas G. Elements de pronostic défavorable des occlusions de la veine centrale de la rétine de type oedémateux. *Bull Mem Soc Fr Ophtalmologie.* 1985;403–6.
46. Spaide RF. Peripheral areas of nonperfusion in treated central retinal vein occlusion as imaged by wide-field fluorescein angiography. *Retina Phila Pa.* 2011 May;31(5):829–37.

Vu, le Président du Jury,

(tampon et signature)

Vu, le Directeur de Thèse,

(tampon et signature)

Vu, le Doyen de la Faculté,

(tampon et signature)

**Titre de Thèse : DEFICIT DU REFLEXE PUPILLAIRE AFFERENT DANS LES
OCCLUSIONS DE LA VEINE CENTRALE DE LA RETINE DE FORME
ISCHEMIQUE**

RESUME

Objectif : Déterminer la sensibilité du déficit du réflexe pupillaire afférent (dRPA) dans les occlusions de veine centrale de la rétine, versus l'acuité visuelle inférieure et les territoires de non perfusion à l'angiographie à la fluorescéine.

Matériel et méthode : étude sur 95 yeux avec une occlusion de la veine centrale de la rétine sur une période 12 mois, inclus dans un PHRC inter-régional incluant les CHU de Tours, Nantes, Rennes, Angers, Brest et Poitiers de 2004 à 2010, et étudiant l'efficacité de l'hémodilution normovolémique, de la troxérutine, et de la combinaison de ces 2 traitements. Nous avons analysé le dRPA classé en « absent », « minime », « modéré », ou « sévère » (à l'aide de filtre photographique de densité croissante), l'acuité visuelle $< 1/10$ ou $\geq 1/10$, et les territoires de non perfusion angiographique $>$ ou $<$ à 30 diamètres papillaires dans le dépistage des formes ischémiques compliquées de néovaisseaux iriens (rubéose irienne et glaucome néovasculaire) et de néovaisseaux pré-rétiniens ou d'hémorragies intravitréennes.

Résultats : le dRPA « sévère » avait une sensibilité de 96%, contre 94% pour une acuité visuelle $< 1/10$ et 27,5% pour une non perfusion supérieure à 30 diamètres papillaires à l'angiographie. La prévalence des formes ischémiques compliquées sur la période de 12 mois de suivi était de 43% lorsque le dRPA était « sévère », 35% lorsque l'acuité visuelle était $< 1/10$, 27,5% pour l'angiographie avec une surface de non perfusion $>$ à 30 diamètres papillaires.

Conclusion : le déficit du réflexe pupillaire afférent « sévère » (soit évident cliniquement), apparaît comme un excellent test diagnostique, cliniquement simple de réalisation, associé à l'acuité visuelle $< 1/10$ dans le dépistage des formes ischémiques compliquées de néovaisseaux dans les OVCR, comparé à l'angiographie à la fluorescéine.

MOTS-CLES

Déficit du réflexe pupillaire afférent – Occlusion de la veine centrale de la rétine de forme ischémique – Acuité visuelle – Angiographie à la fluorescéine