

Anomalies de la microcirculation rétinienne et risque d'accident vasculaire cérébral (AVC)

Retinal microvascular abnormalities and stroke

● V. Krivosic*, P. Massin*, H. Chabriat**

P O I N T S F O R T S

- La présence d'anomalies de la microcirculation rétinienne représente un nouveau facteur de risque d'AVC, indépendant des autres facteurs de risque cardiovasculaire, en particulier de l'hypertension artérielle (HTA).
- La sévérité de ces anomalies est en partie corrélée aux chiffres tensionnels.
- Elle n'est pas liée à la sévérité de la maladie athéroscléroseuse.
- Il existe probablement une microangiopathie commune, à la fois cérébrale et rétinienne, favorisée par l'HTA et associée à une altération fonctionnelle ou inflammatoire de l'endothélium vasculaire.
- L'état microcirculatoire rétinien peut être facilement analysé à l'aide de clichés photographiques du fond d'œil sans dilatation pupillaire.
- L'intérêt des photographies du fond d'œil dans le cadre d'un bilan neurovasculaire reste à déterminer.

Mots-clés : Anomalies de la microcirculation rétinienne – Accident vasculaire cérébral – Photographie du fond d'œil – Microangiopathie.

La rétine peut, d'une certaine manière, être considérée comme un prolongement visible du système nerveux central. Il existe de nombreuses similitudes entre la vascularisation rétinienne et la vascularisation cérébrale, sur les plans tant embryologique qu'anatomique ou physiologique. La vascularisation rétinienne peut être facilement analysée par un examen simple et non invasif : la photographie du fond d'œil. Grâce aux progrès de l'imagerie rétinienne, il est maintenant possible de réaliser des photographies du fond d'œil sans dilatation pupillaire, d'excellente qualité, permettant une analyse fine des anomalies microcirculatoires de la rétine.

* Service d'ophtalmologie, hôpital Lariboisière, Paris.

** Service de neurologie, hôpital Lariboisière, Paris.

SUMMARY

SUMMARY

The retinal and cerebral arterioles share common anatomical and physiological features. Retinal microvascular abnormalities (such as microaneurysms and arteriovenous nicking) can reflect arteriolar damage from hypertension, diabetes or other vascular disorders. Retinal microvascular abnormalities can be reliably documented by retinal photographs. Several recent studies have shown that these retinopathy changes are associated with an increased frequency of stroke, stroke mortality, silent MRI white-matter lesions and cerebral atrophy, independently of hypertension, diabetes and other known cerebrovascular risk factors. Retinal microvascular abnormalities may be markers of concomitant cerebral microangiopathy, and retinal photography may be useful to investigate microvascular disorders of the brain in clinical and epidemiological settings.

Keywords: Retinal microvascular abnormalities – Stroke – Fundus photography – Microangiopathy.

Nous savons depuis de nombreuses années que les anomalies de la microcirculation rétinienne sont associées à l'hypertension artérielle (HTA). Plusieurs classifications de la sévérité de la rétinopathie hypertensive ont ainsi été associées au pronostic cardiovasculaire (1). Plus récemment, l'étude ARIC (*Atherosclerosis Risk in Communities Study*) a confirmé l'association entre les anomalies de la microcirculation rétinienne (en particulier le rétrécissement artériolaire généralisé) et l'HTA, indépendamment des autres facteurs de risque vasculaire connus (2).

Une association étroite entre les anomalies de la microcirculation rétinienne et la survenue d'un accident vasculaire cérébral (AVC), indépendamment des autres facteurs de risque, a été plus récemment mise en évidence (3). Cette association paraît sans rapport avec l'athérosclérose (4).

ANALYSE DE LA MICROCIRCULATION RÉTINIENNE PAR PHOTOGRAPHIE DU FOND D'ŒIL

L'analyse du fond d'œil par des photographies non mydriatiques représente une méthode sensible et reproductible pour évaluer l'état microcirculatoire de la rétine (5). Ces photographies peuvent être réalisées à l'aide d'un angiographe numérisé permettant l'enregistrement puis l'analyse des images. Dans l'étude ARIC, une seule photographie de 45° du pôle postérieur était réalisée, englobant la papille, la macula et les vaisseaux rétiniens temporaux. L'analyse était qualitative et quantitative. L'analyse qualitative était réalisée par un ophtalmologiste expérimenté qui recherchait systématiquement les signes suivants : hémorragies en tache et en flammèche, microanévrismes, nodules cotonneux, œdème maculaire, anomalies de la microcirculation rétinienne (AMIR), anomalies veineuses (*venous beading*), néovaisseaux, hémorragie du vitré, œdème papillaire et cicatrices de laser. La présence de croisements artério-veineux (*figure 1*) ou de rétrécissements artériolaires focaux (*figure 2*) était également recherchée. L'analyse semi-quantitative avait pour objectif d'estimer le rétrécissement artériolaire généralisé. Plusieurs mesures des diamètres artériolaires et veinulaires ont été ainsi effectuées dans la région comprise entre un demi et un diamètre papillaire à partir du bord de la papille pour calculer le ratio artério-veineux. Dans l'ensemble de la population étudiée, les anomalies de la microcirculation rétinienne les plus fréquentes étaient :

- les rétrécissements artériolaires focaux (15 %) ;
- les croisements artério-veineux (14 %) ;
- les signes de rétinopathie (7 %).

Ces anomalies étaient plus fréquentes chez les patients hypertendus et/ou diabétiques.



Figure 1. Croisement artério-veineux.

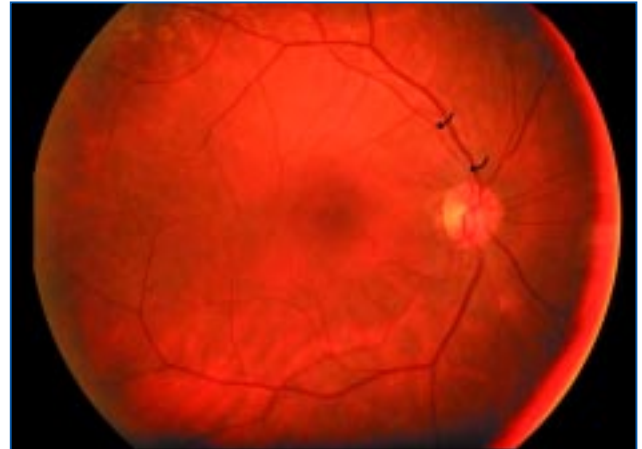


Figure 2. Rétrécissement artériolaire focal.

La fréquence de la rétinopathie évaluée par ce type d'analyse qualitative au sein de la population générale est de l'ordre de 10 à 15 % (3, 6), et ce même en l'absence de diabète ou d'HTA (*tableau I*). Le ratio artério-veineux moyen se situe autour de 0,84 (0,57 à 1,22).

ANOMALIES DE LA MICROCIRCULATION RÉTINIENNE ET RISQUE D'AVC

L'association entre les anomalies microcirculatoires de la rétine et le risque d'AVC a été retrouvée dans plusieurs études (*tableau II*). L'étude épidémiologique américaine ARIC (*Atherosclerosis Risk in Communities Study*) des facteurs de risque cardiovasculaire chez des individus âgés de 45 à 64 ans comprenait à la fois un examen de la rétine et une IRM cérébrale. Les sujets inclus dans la cohorte ont été évalués tous les 3 ans après l'inclusion, soit 3 visites au total. Les facteurs de risque cardiovasculaire classiques étaient détaillés à chaque visite. Les photographies du fond d'œil furent réalisées lors de la deuxième visite. Cent dix patients parmi les 10 358 inclus ont eu un AVC (de forme ischémique dans 87 % des cas) entre la deuxième et la troisième visite. L'analyse des résultats montrait que les individus ayant des microanévrismes, des hémorragies rétinienne ou des exsudats avaient un risque d'AVC à 3 ans multiplié par 2 ou 3 comparativement aux individus ayant un fond d'œil normal, indépendamment des autres facteurs de risque cardiovasculaire (3). Chez les

Tableau I. Anomalies de la microcirculation rétinienne dans la population de l'ARIC (3).

	Population étudiée (%) (n = 10 358)	HTA (%) (n = 4 594)	Diabète (%) (n = 1 759)
Rétinopathie	7,0	9,7	17,8
Croisement artério-veineux	14,3	17,8	16,8
Rétrécissement artériel focal	14,9	20,6	15,1

Tableau II. Principales études rapportant une association entre les anomalies de la microcirculation rétinienne et le risque vasculaire cérébral, la mortalité par AVC, une altération cognitive, les lésions de la substance blanche et l'atrophie cérébrale. Les résultats sont exprimés en risque relatif pour les microanévrismes et autres anomalies de la microcirculation rétinienne (rétinopathie), les croisements artério-veineux (CAV), les rétrécissements artériolaires focaux et généralisés.

Études	n	Lésions cérébrales	Anomalies de la microcirculation rétinienne			
			Rétinopathie	CAV	Rétrécissements artériolaires focaux	Rétrécissements artériolaires généralisés
CARDIOVASCULAR HEALTH STUDY	2 050	AVC	2,0 (1,1-3,6)	1,4 (0,7-2,6)	1,2 (0,6-2,4)	1,1 (0,7-1,8)
BEAVER DAM STUDY	1 611	Mortalité cardiovasculaire	2,3 (1,6-3,1)	1,4 (0,8-2,4)	1,8 (1,1-2,6)	1,5 (1,1-2,0)
ARIC	10 358	AVC	2,6 (1,6-4,2)	1,6 (1,0-2,5)	1,2 (0,7-1,9)	1,2 (0,7-2,3)
ARIC	8 734	Altérations cognitives	2,6 (1,7-4,0)	1,2 (0,8-1,6)	0,6 (0,4-0,9)	1,1 (0,8-1,5)
ARIC	1 684	Lésions de la substance blanche	2,7 (1,2-6,3)	2,0 (1,3-3,0)	1,8 (1,2-2,8)	2,0 (1,1-3,6)
ARIC	1 684	Atrophie cérébrale	3,0 (1,9-5,2)	2,0 (1,2-3,7)	2,6 (1,5-4,4)	3,0 (1,1-8,2)

individus n'ayant eu aucun AVC, la présence d'anomalies de la microcirculation rétinienne paraissait corrélée à une altération des capacités cognitives (7) suggérant une atteinte microvasculaire cérébrale associée. Ces données sont corroborées par l'association retrouvée entre les anomalies de la microcirculation rétinienne et la présence de lésions de la substance blanche cérébrale (8) ou l'atrophie cérébrale détectée à l'IRM. Dans l'étude ARIC, le risque d'AVC à 5 ans était de 1,4 % chez les individus n'ayant ni rétinopathie, ni lésions de la substance blanche. Il était de 4,9 % chez les individus ayant seulement des lésions IRM de la substance blanche, de 8 % chez ceux ayant seulement les signes de rétinopathie, et de 20 % (soit 18 fois plus !) chez les sujets présentant à la fois des anomalies de la substance blanche et une rétinopathie (8). Ces données suggèrent que la microangiopathie cérébrale pourrait être beaucoup plus sévère en présence d'anomalies de la microcirculation rétinienne.

D'autres données ont confirmé la valeur de l'atteinte rétinienne comme marqueur du risque d'AVC. Dans la *Cardiovascular Health Study*, comprenant plusieurs milliers d'individus âgés en moyenne de 60 ans, le risque d'AVC est deux fois plus élevé en présence d'une rétinopathie (6). Dans la *Beaver Dam Study*, la présence de microanévrismes, d'hémorragies rétinienne et de rétrécissements artériolaires est associée à une augmentation de la mortalité par AVC (9). Enfin, les résultats d'autres études de plus petite taille vont dans le même sens (10).

PERSPECTIVES

La physiopathogénie de lésions telles que les microanévrismes, les croisements artério-veineux ou le rétrécissement artériolaire généralisé au niveau des vaisseaux rétinien reste mal connue bien que le lien entre leur survenue et la sévérité de l'HTA et du diabète soit bien établi. Le rétrécissement artériolaire généralisé et les croisements artério-veineux paraissent particulièrement associés à l'HTA chronique (2) et à des marqueurs d'inflammation et d'altération fonctionnelle de l'endothélium vasculaire (4). Ces lésions pourraient donc correspondre aux signes d'une microangiopathie ancienne et chronique qui évoluerait à la fois aux niveaux rétinien et cérébral.

Pour la pratique clinique, les photographies du fond d'œil auraient dans un avenir proche leur place dans un bilan systématique permettant de mieux stratifier le risque vasculaire au sein des maladies artériolaires cérébrales et de mieux comprendre l'impact de nos interventions thérapeutiques pour réduire le risque d'AVC ou de démence vasculaire. Compte tenu de l'hétérogénéité des maladies artériolaires cérébrales, la valeur diagnostique de l'examen photographique systématique de la rétine au sein des maladies des petites artères cérébrales reste à préciser. ■

R É F É R E N C E S B I B L I O G R A P H I Q U E S

1. Keith NM, Wagener HP, Baker NW. Some different types of essential hypertension: their course and prognosis. *Am J Med Sci* 1974;286(6):336-45.
2. Sharrett AR, Hubbard LD, Cooper LS. Retinal arteriolar diameters and elevated blood pressure: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Am J Epidemiol* 1999;150(3):263-70.
3. Wong TY, Klein R, Couper DJ. Retinal microvascular abnormalities and incident stroke: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Lancet* 2001;358(9288):1134-40.
4. Klein R, Sharrett AR, Klein BE. Are retinal arteriolar abnormalities related to atherosclerosis? The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20(6):1644-50.
5. Hubbard LD, Brothers RJ, King WN. Methods for evaluation of retinal microvascular abnormalities associated with hypertension/sclerosis in the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Ophthalmology* 1999;106(12):2269-80.
6. Wong TY, Klein R, Sharrett AR. The prevalence and risk factors of retinal microvascular abnormalities in older persons: The Cardiovascular Health Study. *Ophthalmology* 2003;110(4):658-66.
7. Wong TY, Klein R, Sharrett AR et al. Retinal microvascular abnormalities and cognitive impairment in middle-aged persons: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Stroke* 2002;33(6):1487-92.
8. Wong TY, Klein R, Sharrett AR. Atherosclerosis Risk in Communities Study. Cerebral white matter lesions, retinopathy, and incident clinical stroke. *JAMA* 2002;288(1):67-74.
9. Wong TY, Klein R, Nieto FJ. Retinal microvascular abnormalities and 10-year cardiovascular mortality: a population-based case-control study. *Ophthalmology* 2003;110(5):933-40.
10. Kwa VI, van der Sande JJ, Stam J, Amsterdam Vascular Medicine Group. Retinal arterial changes correlate with cerebral small-vessel disease. *Neurology* 2002;59(10):1536-40.