

LE SYNDROME VASOSPASTIQUE OCULAIRE

Y. HAUFROID (1), N. J. COLLIGNON-ROBE (2)

RÉSUMÉ : Le vasospasme est défini comme une vasoconstriction inappropriée pouvant conduire à des phénomènes ischémiques dans le territoire irrigué par le vaisseau concerné. Nous distinguons le vasospasme primaire du vasospasme secondaire. Ainsi, le vasospasme peut se manifester chez des sujets apparemment en bonne santé tout comme il peut compliquer l'évolution de maladies systémiques auto-immunes, infectieuses ou d'hémorragies méningées. Les patients atteints de vasospasme primaire peuvent présenter des mains froides, des épisodes d'hypotension artérielle, de migraine ou d'ischémie myocardique silencieuse. Le syndrome vasospastique oculaire est associé à la neuropathie optique glaucomateuse et à la neuropathie optique ischémique antérieure aiguë non artéritique. Le vasospasme oculaire signe d'une dysrégulation vasculaire peut sensibiliser l'œil à des hausses de tension intraoculaire ou/et des chutes de pression artérielle systémique. Ces variations de perfusion oculaire stimuleraient la libération de radicaux libres d'oxygène et de glutamate, ce qui conduirait à la mort apoptotique des cellules ganglionnaires de la rétine. Les tests diagnostiques du vasospasme sont la microangiographie des capillaires des doigts ou le dosage plasmatique de l'endothéline. Les rôles du magnésium, des antagonistes du calcium, de l'endothéline et du glutamate sont discutés.

INTRODUCTION

Le vasospasme est défini comme une vasoconstriction inappropriée ou une vasodilatation insuffisante pouvant conduire à des phénomènes ischémiques dans le territoire irrigué par le vaisseau concerné (1). Tous les organes peuvent être atteints mais certains sont plus susceptibles à ce type de dysfonctionnement vasculaire.

Au milieu du 19^{ème} siècle, Auguste Maurice Raynaud fut l'un des premiers à mettre en évidence la présence de phénomènes vasospastiques au niveau des extrémités des membres supérieurs et inférieurs (2). Bien que l'idée d'un spasme coronarien puisse être responsable d'une ischémie cardiaque ait été évoquée depuis plus de 100 ans, il a fallu attendre 1959 pour que Prinzmetal et collaborateur confirment l'hypothèse d'un vasospasme dans la genèse de certains angors.

Actuellement, le vasospasme est souvent évoqué comme facteur pathogénique de maladies vasculaires (1, 3). Dans le cas particulier de l'œil, la neuropathie optique glaucomateuse et la neuropathie optique ischémique antérieure non artéritique (NOIANA) peuvent être le résultat

OCULAR VASOSPASTIC SYNDROME

SUMMARY : Vasospasm can have many different causes and can occur in a variety of diseases as well as in otherwise healthy subjects. We distinguish between primary vasospastic syndrome and secondary vasospasm. The term "vasospastic syndrome" summarizes the symptoms of patients having such a spasm to stimuli like cold or emotional stress. Patients with primary vasospastic syndrome tend to suffer from cold hands, low blood pressure, migraine and silent myocardial ischemia. The ocular vasospastic syndrome is clearly associated, among other manifestations, with glaucomatous optic neuropathy and non arteritic anterior ischemic optic neuropathy. The ocular vasospasm leads to a compromised autoregulation, and therefore sensitizes the eye to intraocular pressure or to a decrease in blood pressure. A variation in ocular perfusion may lead to an increase in free oxygen radicals and in glutamate. This may finally induce apoptosis cascade in retinal ganglion cells. Valuable diagnostic tools are nailfold capillary microscopy and angiography, but probably the best indicator is an increased plasma level of endothelin-1. The role of calcium channel blockers, magnesium, endothelin and glutamate antagonists are discussed.

KEYWORDS : *Vasospasm - Glaucomatous optic neuropathy - Vascular dysregulation*

tat de spasmes artériels au niveau du système vasculaire rétinien et/ou choroïdien.

Nous allons, dans un premier temps, tenter de comprendre les mécanismes qui pourraient intervenir dans la physiopathologie du vasospasme. Nous aborderons ensuite l'impact de ce dernier au niveau de l'œil ainsi que les différents moyens diagnostiques et thérapeutiques.

VASOSPASME PRIMAIRE

On parle de vasospasme primaire chez des patients qui présentent, indépendamment de toutes autres pathologies, des vasospasmes intenses localisés au niveau des vaisseaux de certains organes (1, 4). Ces derniers apparaissent en réponse à certains stimuli comme, par exemple, le froid, un stress émotionnel ou la prise d'un médicament. Les principaux symptômes du vasospasme sont les mains froides (parfois les pieds glacés) et une tendance à l'hypotension artérielle, surtout nocturne.

Ce syndrome apparaît plus fréquemment chez des femmes pendant la période allant de la puberté à la ménopause. Les plus à risque ont un BMI (Body Mass Index) bas et sont d'origine asiatique. Des antécédents familiaux de spasmes notamment coronariens sont évoqués démontrant une prédisposition génétique à ces dysfonctionnements vasculaires.

(1) Etudiant de 4^{ème} doctorat.

(2) Spécialiste, Service d'Ophtalmologie, CHU Sart Tilman, 4000 Liège.

VASOSPASME SECONDAIRE

On parle de vasospasme secondaire quand les phénomènes vasospastiques apparaissent dans le décours d'une pathologie systémique (1, 4) (tableau I). On retrouve notamment des pathologies autoimmunes (lupus érythémateux disséminé, polyarthrite rhumatoïde), des pathologies infectieuses, bactériennes ou virales, des hémorragies méningées, et des médicaments (sympathicomimétiques, bêta-bloquants). Par exemple, on a décrit des ischémies de la tête du nerf optique secondaires à l'utilisation de décongestionnant nasal. Toutes ces pathologies ont en commun un taux plasmatique anormalement élevé d'endothéline (ET-1).

PHYSIOPATHOLOGIE DU VASOSPASME PRIMAIRE

La physiopathologie du vasospasme n'est pas encore entièrement élucidée. Nous savons que théoriquement différents facteurs comme une diminution de production de monoxyde d'azote (NO), une augmentation d'ET-1 ou une stimulation sympathique excessive pourraient produire un vasospasme (1). A l'heure actuelle, nous savons que ces modifications humorales ne peuvent à elles seules provoquer un vasospasme soulignant l'importance de facteurs prédisposant à, et précipitant ce phénomène. De plus, le fait que le vasospasme soit localisé et se répète uniquement au niveau de la microcirculation de quelques organes nous amène à penser que des dysfonctionnements locaux des vaisseaux pourraient être mis en cause.

LES FACTEURS GÉNÉTIQUES

Différentes expériences cliniques nous indiquent clairement qu'il y aurait une composante génétique dans le syndrome vasospastique primaire (1). Il a été décrit que le complexe HLA-DR2 augmente notablement la susceptibilité de développer un vasospasme coronarien. Bien que les études par RFLP (restriction fragment length polymorphism) semblent désigner l'implication d'autres gènes, ceux-ci n'ont pas encore été identifiés.

LE RÔLE DE L'ENDOTHÉLINE-1

L'endothéline (ET-1) est un aminopeptide composé de 21 acides aminés produit principalement par les cellules endothéliales des parois vasculaires (5). Le poumon joue un rôle important dans l'extraction de ce peptide. Des taux élevés d'ET-1 sont retrouvés chez des patients présentant un syndrome vasospastique primaire et secondaire. On sait que l'endothéline produit

TABLEAU I. CAUSES DE VASOSPASME SECONDAIRE.

Maladies auto-immunes
Sclérose en plaques
Artérite temporale
Lupus érythémateux disséminé
Syndrome antiphospholipide
Polyarthrite rhumatoïde
Pré-éclampsie
Maladies infectieuses
Certaines infections bactériennes (méningite,...)
Certaines infections virales (hépatite , SIDA,...)
Autres causes potentielles
Hémorragie intracrânienne
Traumatisme crânien
Anorexie nerveuse
Pathologies mitochondriales
Certaines tumeurs (carcinome prostate,...)
Maladie de Crohn et rectocolite ulcéro-hémorragique
Médicaments
(chez des patients prédisposés)
Adréaline
Interféron $\alpha 2$
Sumatriptan
Etc.

une hyperréactivité du système vasculaire à différents stimuli (sérotonine, norepinephrine) plutôt que d'être responsable à lui seul du vasospasme. L'ET-1 augmente également la sensibilité des artères au calcium (Ca^{2+}) et de ce fait interfère avec les différents mécanismes intracellulaires stimulant la vasoconstriction. Un taux élevé d'ET1 est donc essentiel, mais non suffisant pour produire une vasoconstriction quel que soit l'organe touché.

LE RÔLE DU MAGNÉSIMUM

Plusieurs études ont suggéré une étroite relation entre un déficit en magnésium (Mg^{2+}) et le vasospasme¹. Des arythmies cardiaques et des spasmes des artères coronaires peuvent être causés par un manque de Mg^{2+} . En 1998, Dettmann et al (cités dans 1) ont montré qu'un supplément en Mg^{2+} induisait la vasodilatation des artères ciliaires postérieures chez des patients souffrant de glaucome primitif à angle ouvert (1).

FACTEURS PRÉCIPITANTS

Les patients atteints de syndrome vasospastique primaire peuvent rester de longue période sans aucune manifestation. Ces dysrégulations vasculaires ne se déclenchent que lors de circonstances particulières et individuelles, telles que le froid, le stress émotionnel, la migraine, certains médicaments et l'effort physique intense (1, 4).

DIAGNOSTIC DU VASOSPASME

La microscopie capillaire au niveau des ongles est le test le plus fréquemment utilisé pour faire le diagnostic du syndrome vasospastique primaire (4). Il est peu invasif et permet de mesurer avec précision les variations de flux sanguin au niveau des doigts après exposition à basse température. Un résultat normal de ce test ne peut cependant pas exclure le diagnostic de vasospasme ou exclure que d'autres stimuli ne soient pas responsable de vasospasmes artériels. Le meilleur test diagnostique complémentaire est la mesure du taux plasmatique d'ET-1, mais son dosage est techniquement difficile.

IMPLICATION AU NIVEAU DE L'ŒIL

Les ophtalmologistes ont depuis longtemps été intéressés par le vasospasme oculaire. De études récentes ont montré que ces phénomènes vasospastiques seraient également un élément important dans la progression du glaucome primitif à angle ouvert. Plusieurs cas cliniques de spasmes rétiens et de migraines ophtalmiques ont par ailleurs été rapportés dans la littérature, signant peut-être une atteinte concomitante des vaisseaux rétiens et cérébraux à la phase spastique de cette maladie.

LA PERFUSION OCULAIRE

La vascularisation de l'œil est dépendante de deux origines : la circulation rétinienne et la circulation choroïdienne. Toutes deux sont anatomiquement distinctes et se comportent différemment dans des conditions physiologiques, mais également pathologiques.

Les vaisseaux rétiens présentent beaucoup de similitudes avec les artères cérébrales notamment par leur pouvoir d'autorégulation permettant d'adapter les résistances vasculaires en fonction des variations de pression de perfusion.

Les artères choroïdiennes, quant à elles, jouent un rôle important dans l'apport nutritionnel de la partie externe de la rétine et de la tête du nerf optique (6). Elles sont apparentées aux vaisseaux coronaires et possèdent un pouvoir d'autorégulation plus limité. Elles sont donc plus sensibles aux variations de pression de perfusion, mais également aux différentes substances vasoactives comme les prostaglandines, l'angiotensine 2 et l'ET-1.

LE VASOSPASME ET L'ŒIL

Le vasospasme a souvent été évoqué comme facteur de risque dans diverses pathologies oculaires. Des phénomènes de spasme de l'artère

centrale de la rétine ont été décrits chez des patients ayant des taux élevés d'ET-1 et/ou après un stress émotionnel important (7). On a également rapporté des phénomènes d'occlusion de la veine centrale de la rétine pendant des crises de migraines ophtalmiques. Bien que différents phénomènes vasospastiques aient été décrits au niveau de la rétine, il semble plus probable que le vasospasme primaire intervienne au niveau des vaisseaux choroïdiens sensibles aux taux d'ET-1 et autres substances vasoconstrictrices (6).

Plusieurs études ont montré que des patients avec un syndrome vasospastique primaire pouvaient présenter, à l'examen campimétrique, un déficit du champ visuel (1). Ces déficits sont souvent localisés et non homonymes plaçant pour une atteinte préchiasmatique. L'aspect normal des vaisseaux rétiens et la diminution de flux artériel dans les artères choroïdiennes mesurée avec un Doppler Laser témoignent que ces spasmes altèrent la circulation choroïdienne.

LE SYNDROME VASOSPASTIQUE OCULAIRE

Cette entité clinique se rencontre chez des patients atteints de syndrome vasospastique primaire et qui développent une atteinte du nerf optique avec des déficits diffus du champ visuel. Le diagnostic de syndrome vasospastique oculaire est un diagnostic d'exclusion tout comme celui de la migraine ophtalmique. Un moyen diagnostic par défaut est la disparition ou l'amélioration des déficits du champ visuel après traitement par Mg^{2+} et/ou inhibiteur calcique¹. Bien que bon nombre de ces atteintes soient réversibles et n'apparaissent que dans des circonstances particulières, certains patients peuvent, pour des raisons encore inconnues, développer des lésions glaucomateuses du nerf optique. A l'heure actuelle, beaucoup pensent que ce syndrome interviendrait, de manière prépondérante, dans la pathogénie du glaucome à pression normale.

GLAUCOME ET VASOSPASME

La neuropathie optique glaucomateuse (NOG) consiste en une perte progressive des cellules ganglionnaires de la rétine avec dégénérescence axonale rétrograde. En Europe, sa prévalence est de 3.5% tandis qu'aux USA, elle avoisine les 9 %. Cette souffrance neuronale rencontrée dans le glaucome produit d'abord des atteintes discrètes du champ visuel sans répercussion sur l'acuité visuelle (8). Le diagnostic n'est souvent posé que plus tard quand les déficits du champ visuel sont tels qu'ils produisent une diminution de la qualité de vision. Le glau-

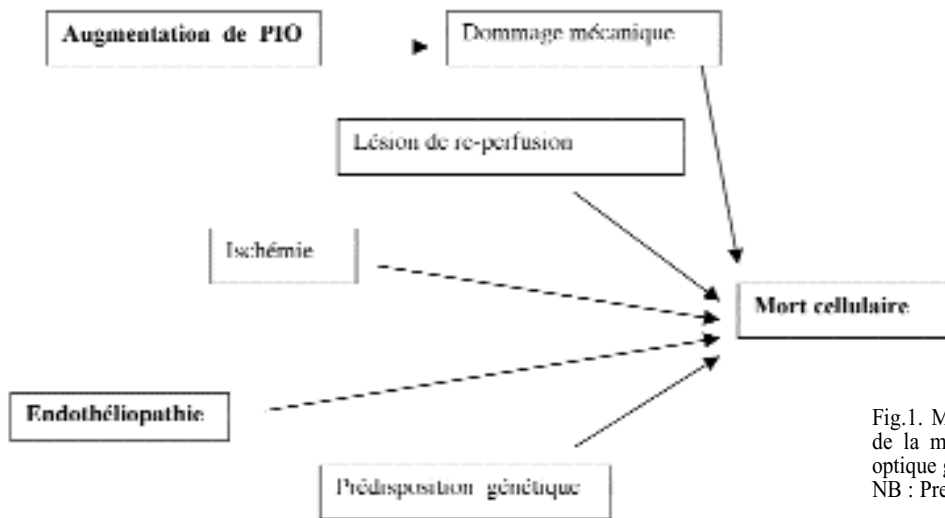


Fig.1. Mécanismes pathogéniques possibles de la mort neuronale dans la neuropathie optique glaucomateuse.
NB : Pression intraoculaire (PIO)

come est, en général, associé à des tensions intraoculaires (TOC) élevées, mais des excavations de la papille optique ont été décrites sans augmentation de la TOC soulignant l'importance d'autres facteurs de risques.

L'athérosclérose a, pendant de longues années, été considérée comme le principal facteur de risque responsable de la progression du glaucome à pression normale. Cependant les femmes d'âge moyen avec un BMI faible et sujettes à l'hypotension artérielle sont plus à risque de développer une excavation papillaire même à pression intraoculaire normale que des hommes obèses et hypertendus présentant des signes évidents d'athérosclérose au fond d'œil (3). Ce constat a poussé beaucoup de scientifiques à rechercher d'autres facteurs qui pourraient être responsable du NOG à pression normale. Ainsi le syndrome vasospastique oculaire et l'hypotension artérielle constitueraient des facteurs prédisposant à la neuropathie optique glaucomateuse, particulièrement lorsque la progression de la maladie ne peut pas être expliquée par une tension intraoculaire élevée (5). Les patients avec un glaucome à pression normale montrent un taux anormalement élevé d'ET-1 dans le sang et dans l'humeur aqueuse et/ou une hyperréactivité vasculaire à ET-13. Cette corrélation importante entre le syndrome vasospastique oculaire et le glaucome à pression normale nous amène à penser qu'une prise en charge précoce du syndrome pourrait retarder l'apparition de lésions glaucomateuses du nerf optique (fig. 1).

LA NOIANA ET VASOSPASME

La neuropathie optique ischémique antérieure non artéritique (NOIANA) est la cause la plus fréquente de neuropathie optique aiguë chez des patients âgés de plus de 50 ans. Son incidence

annuelle est de 6 à 7/100.000 habitants dans les pays industrialisés. Le tableau clinique de la NOIANA comprend une baisse d'acuité visuelle accompagnée d'une allure altitudinale du déficit du champ visuel ainsi que de l'œdème de la tête du nerf optique. Le pronostic visuel est réservé avec, dans 30% des cas seulement, une amélioration d'une à deux lignes d'acuité visuelle. L'étiologie de la NOIANA est multifactorielle, mais semble *in fine* dépendre d'une chute de pression artérielle systémique et/ou d'une hausse de pression intraoculaire en dehors des limites d'autorégulation du nerf optique avec atteinte ischémique préférentiellement au niveau des zones de derniers prés du réseau choroïdien (8). Des facteurs de risque prédisposant à et précipitant cette affection ont été rapportés dans la littérature. Parmi les facteurs prédisposant à NOIANA, on retrouve l'hypertension artérielle dans 47% de cas, le diabète dans 24% de cas et l'infarctus du myocarde dans 11% de cas. En effet, l'athérosclérose joue un rôle important dans la survenue de NOIANA. Parmi les facteurs précipitants, le vasospasme secondaire ainsi que l'hypotension artérielle nocturne ont été rapportés. Il n'en reste pas moins que même si toutes ces conditions sont souvent associées à la NOIANA, une proportion substantielle de cas de NOIANA (28%) peuvent survenir chez des patients en parfait état général.

THERAPEUTIQUE ET PERSPECTIVE FUTURE

Bien que nous ne disposions pas du recul nécessaire pour affirmer qu'un traitement précoce du vasospasme oculaire puisse empêcher la progression d'un glaucome, plusieurs études récentes montrent que l'utilisation de petites doses d'inhibiteur calcique (5 mg de nifédipine, par exemple) ou de bêtabloquant diminueraient

l'effet de l'ET-1 sur le système vasculaire oculaire (1, 3). On préconise l'utilisation de petites doses plutôt que de doses élevées d'inhibiteurs calciques car une hypotension artérielle sévère pourrait favoriser l'apparition de lésions ischémiques de la tête du nerf optique en cas de perte associée de l'autorégulation vasculaire du débit choroidien (3). Le Mg²⁺ diminuerait également l'hyperréactivité vasculaire secondaire à un stress émotionnel et est utilisé, depuis peu, chez des patients atteints de glaucome à pression normale (9).

Les recherches dans ce domaine continuent et se concentrent sur d'autres intervenants des phénomènes vasospastiques. Par exemple, le rôle des anti-oxydants et des antagonistes de l'ET-1 sont à l'étude sous forme médicamenteuse ou en thérapie génique (1).

RÉFÉRENCES

1. Flammer J, Pache M, Resink T.— Vasospasm, its role in the pathogenesis of diseases with particular reference to the eye. *Prog Ret Eye Res*, 2001, **20**, 319-349.
2. Bowling JCR, Dowd PM.— Raynaud's disease. *Lancet*, 2004, **361**, 2078-2080.
3. Flammer J, Haefliger I.O, Orgul S.— Vascular dysregulation : a principal risk factor for glaucomatous damage? *J Glaucoma*, 1999, **8**, 212-219.
4. Flammer J.— *Glaucoma*. First english edition. Hans Huber, Basel, 2001, 270-287.
5. Nicoleta MT, Ferrier SN, Morrison AC et al.— Effects of cold-induced vasospasm in glaucoma: The role of endothelin-1. *Invest ophthalmol Vis Sci*, 2003, **44**, 2565-2572.
6. Hasler PW, Orgul S, Gugleta K.— Vascular dysregulation in the choroid of subjects with acral vasospasm. *Arch Ophthalmol*, 2002, **120**, 302-307.
7. Burger SK, Saul RF, Selhorst JB.— Transient monocular blindness caused by vasospasm. *New Engl J Med*, 1991, **325**, 870-873.
8. Collignon NJ.— *Contribution à l'étude clinique des neuropathies optiques*. Thèse de Doctorat, Ulg, 2003, 36-64.
9. Toda N.— Vasodilating β -adrenoceptor blockers as cardiovascular therapeutics. *Pharmacol Ther*, 2003, **100**, 215-234.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Dr N.J. Collignon-Robe, Service d'Ophtalmologie, CHU du Sart Tilman, 4000 Liège.