

EPIDÉMIOLOGIE ET MÉCANISMES DES PATHOLOGIES VISUELLES CHEZ LA PERSONNE ÂGÉE

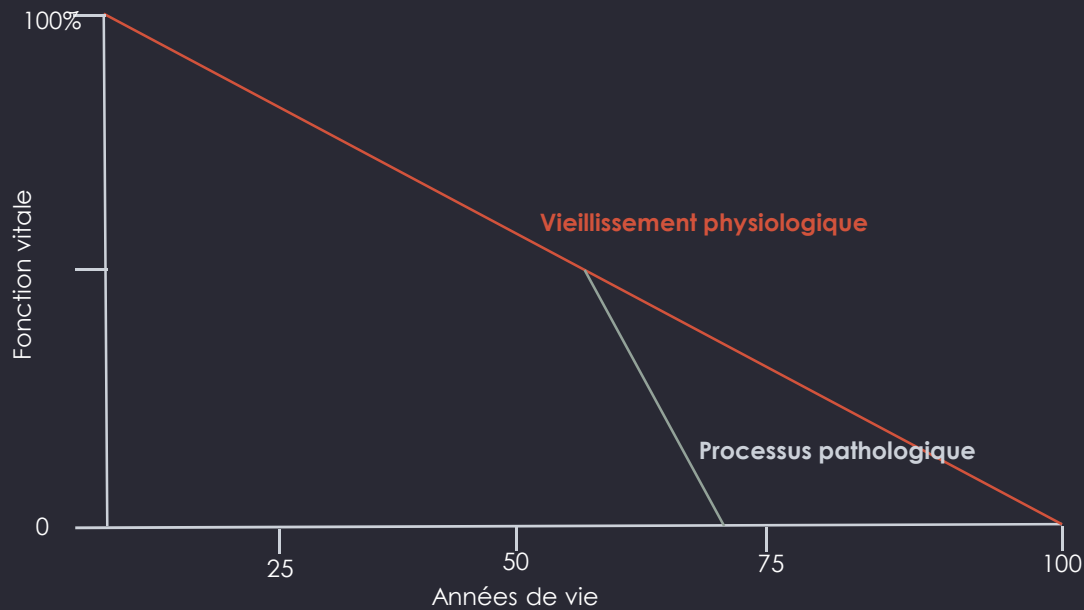
LAURE VAN BOL, HÔPITAL ERASME



PRINCIPALES PATHOLOGIES VISUELLES LIÉES A L'ÂGE

- Dégénérescence maculaire liée à l'âge
- Glaucome
- Cataracte

2 mécanismes impliqués dans les pathologies liées au vieillissement



QUELQUES CHIFFRES

- 65% des personnes porteuses d'une déficience visuelle et 82% des personnes aveugles ont plus de 50 ans
- 1 personne âgée sur 3 présente un certain degré de déficience visuelle au delà de 65 ans
- D'ici 2050, à cause de l'accroissement démographique et du vieillissement de la population, le nombre de personnes malvoyantes pourrait tripler
 - On estime que le nombre de personnes aveugles atteindra 115 millions en 2050 contre 38,5 millions en 2020
 - Le nombre de personnes malvoyantes (déficience visuelle modérée à sévère) devrait atteindre les 588 millions d'ici 2050.

(World Health Organization, Global Data on Visual Impairments 2010-2012)

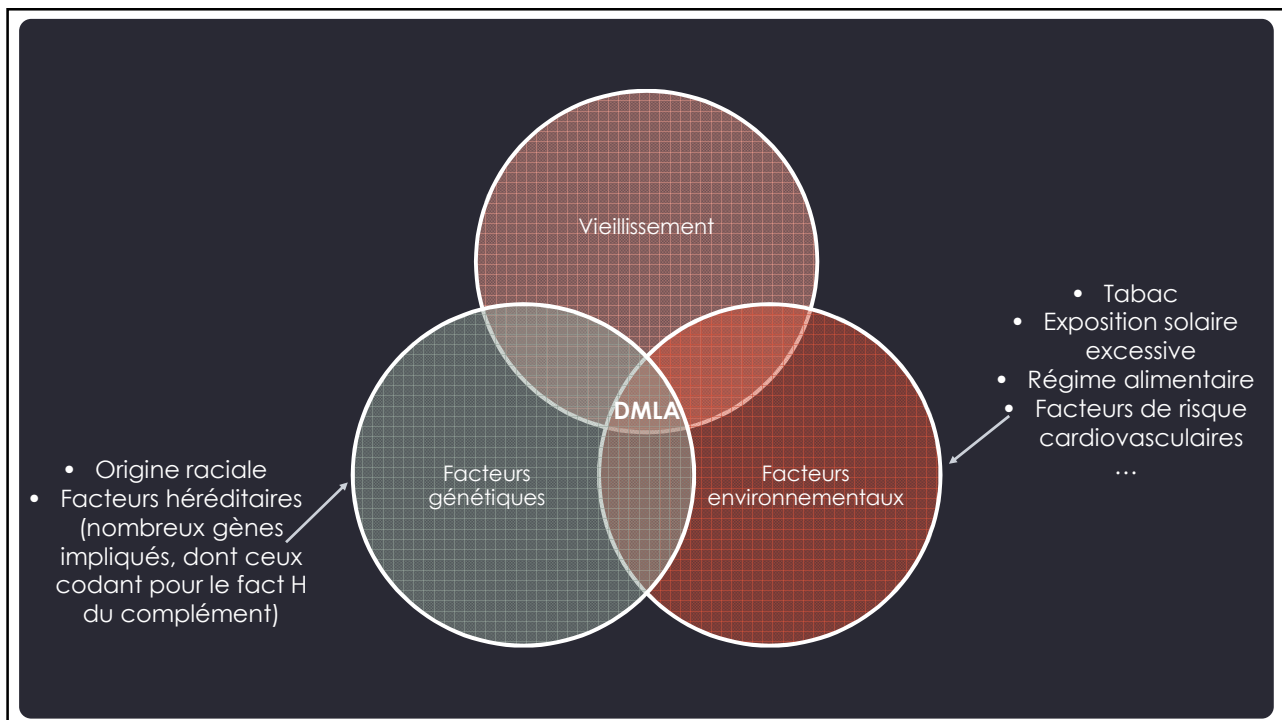
(Bourne RRA and al. Lancet Glob Health 2017)

CONSÉQUENCES MULTIPLES

- Impact sur la mobilité
 - FR de chute
 - Framingham study: Risque de fracture de hanche doublé chez les femmes avec déficience visuelle modérée à sévère (Felson and al., Impaired vision and hip fracture: The framingham study – J Am Geriatr Soc 1989 Jun;37(6):495-500).
- Capacité de conduite/sécurité routière
 - Taux d'accident/km ainsi que le nombre d'accidents mortels sont nettement plus élevés chez les seniors
 - Restriction du CV, diminution de la sensibilité au contraste, sensation d'éblouissement (...) accroissent significativement le R d'accident
- Impact sur les tâches quotidiennes
 - Alimentation, hygiène corporelle et environnement
- Impact sur la santé mentale
 - Taux de dépression 2 X plus élevé chez les personnes âgées atteintes de déficience visuelle (Evans and al., Depression and Anxiety in Visually Impaired Older People– Ophthalmology 2007 Feb;Vol 114(2):283-288)

DEGENERESCENCE MACULAIRE LIEE A L'AGE

EPIDEMIOLOGIE ET PATHOGÉNÈSE



CHIFFRES ACTUELS ET FUTURS

- DMLA responsable de 8,7% des cas de cécité mondiale
- 1^{ère} cause de cécité dans les pays occidentaux
- En France: 800.000 à 1 million de personnes seraient atteintes de DMLA
- Augmentation constante du nombre de cas liée au vieillissement de la population
 - > Projections mondiales:
 - En 2020 196 millions
 - En 2040 288 millions
- Fréquence augmente avec l'âge (toutes formes confondues)
 - 1% des personnes entre 50 et 55 ans
 - 10% entre 65 et 75 ans
 - Jusqu'à 25-30% au delà de 75 ans
- Classification:
 - 40% maculopathie liée à l'âge
 - 40% DMLA atrophique
 - 15-20% DMLA exsudative, mais responsable de 90% des pertes d'acuité visuelle sévères

Wang and al. The Lancet Global Health 2014 Feb, Vol 2(2):106-116

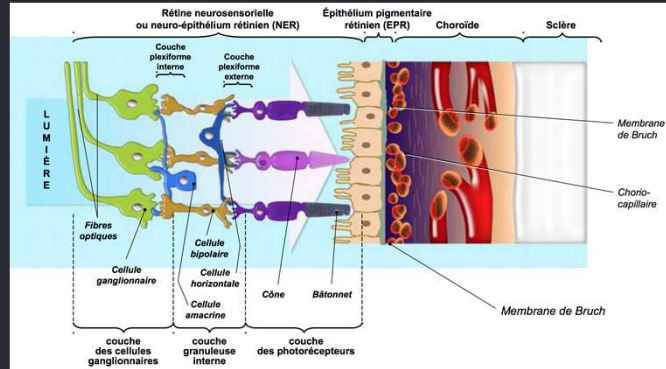
MÉCANISMES DE LA MALADIE

• Le cadre:

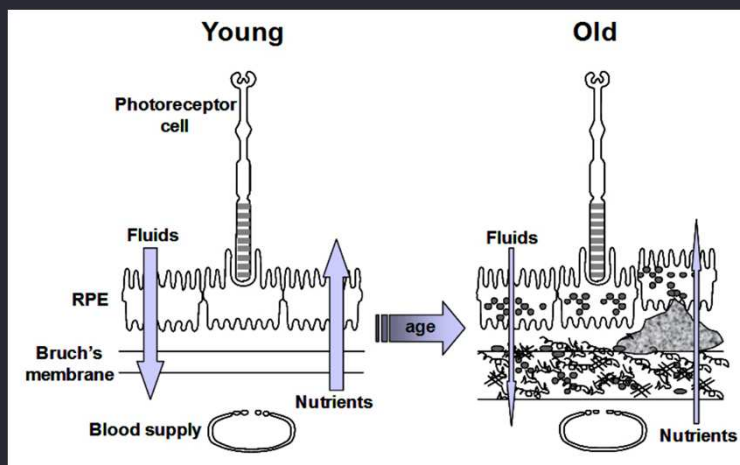
- La membrane de Bruch
- La choroïde et la chorio-capillaire
- L'épithélium pigmentaire rétinien (EPR)
- La rétine neurosensorielle

• Les acteurs:

- Les drüsens:
 - Dépôts de matériel extracellulaire situés à l'interface entre l'EPR et la membrane de Bruch
- La lipofuscine:
 - Composée d'agrégats protéo-lipidiques
 - Résulte de la dégradation incomplète des SE des photorécepteurs et d'organelles intracellulaires endommagées comme des mitochondries
- Le VEGF



LE VIEILLISSEMENT RETINIEN



1. La choroïde

❖ Membrane de Bruch

→ Épaississement et rigidité:

- Perte de la perméabilité aux fluides et aux nutriments
- Dysfonctionnement de l'EPR et des photorécepteurs

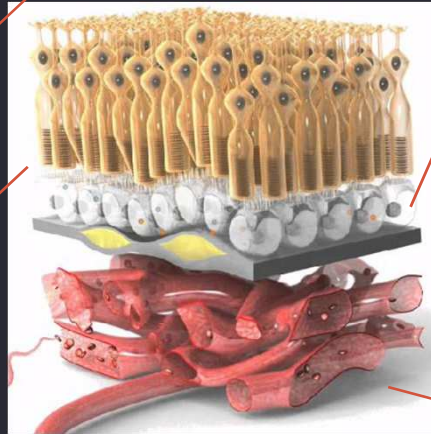
❖ Vaisseaux choroïdiens

- Sclérose
- Atrophie de la chorio-capillaire
- Diminution du débit choroïdien

LE VIEILLISSEMENT RETINIEN

2. Modification de la rétine neurosensorielle:

- ❖ **Cellules ganglionnaires**
 - Diminution du nombre et accumulation de lipides et de lipofuscine
- ❖ **Photorécepteurs**
 - Altération des segments externes (radicaux libres)
 - Mort cellulaire



3. Modification de l'EPR:

- Accumulation de lipofuscine par incapacité à phagocyter complètement les segments externes des photorécepteurs
- Formation de drûsènes:
 - Stretching et déplacement latéral de l'EPR, l'éloignant de la choriocapillaire
 - Interfère dans la diffusion de métabolites entre la rétine neurosensorielle et la choroïde

4. Modification de la sclère:

- Augmentation de la rigidité
 - Diminution de la perfusion choroïdienne
 - Accumulation de débris cellulaires

DMLA NEOVASCULAIRE

Stimuli initiateurs

- Réduction du flux sanguin
- Accumulation de lipofuscine dans le RPE
- Formation de Drûsènes
- Epaissement de la mb de Bruch

Réduction de la transmission d'O₂ de la choriocap. vers la rétine neurosensorielle

Hypoxie

Up-regulation de la production de VEGF par l'EPR

Expression de cytokines inflammatoires

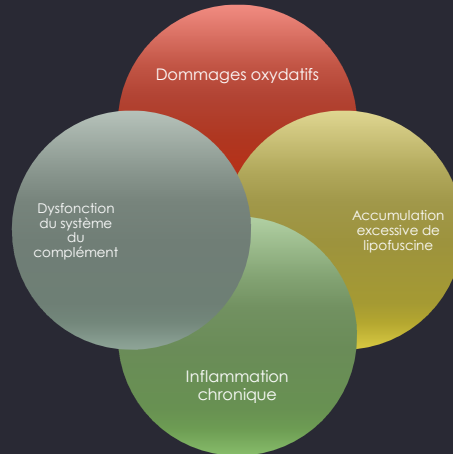
- Favorisent migration de macrophages de la choroïde vers la mb de Bruch

Création de canaux dans la mb de Bruch

Formation de néovaisseaux choroïdiens (NVC)

DMLA ATROPHIQUE

- Physiopathologie n'est pas entièrement comprise



RÔLE DU STRESS OXYDATIF ET DES RADICAUX LIBRES

- Radicaux libres: Molécules toxiques car interagissent avec de nombreuses substances (lipides, protéines, acides nucléiques...)
- La lipofuscine elle-même est un substrat idéal aux réactions photochimiques et produit des radicaux libres lorsqu'elle est exposée à la lumière
- Il a été démontré que la photoréactivité de la lipofuscine augmente avec l'âge

Rozanowska and al. Invest. Ophthalmol Vis Sci 2004;45(4):1052-1060

Accumulation de lipofuscine

Augmentation des dommages photo-oxydatifs au niveau de l'EPR

Dysfonctionnement des cellules de l'EPR

Diminution du turnover des photorécepteurs

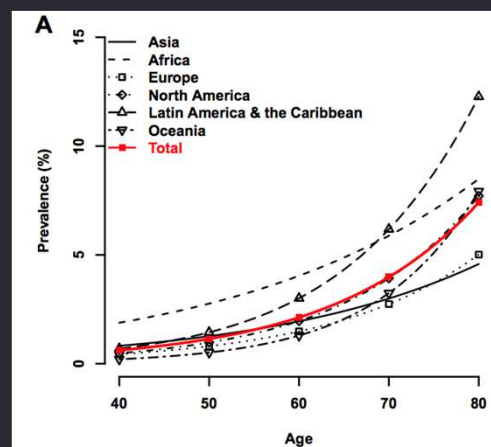
Atrophie

LE GLAUCOME

ÉPIDEMIOLOGIE ET PATHOGÉNÈSE

QUELQUES CHIFFRES

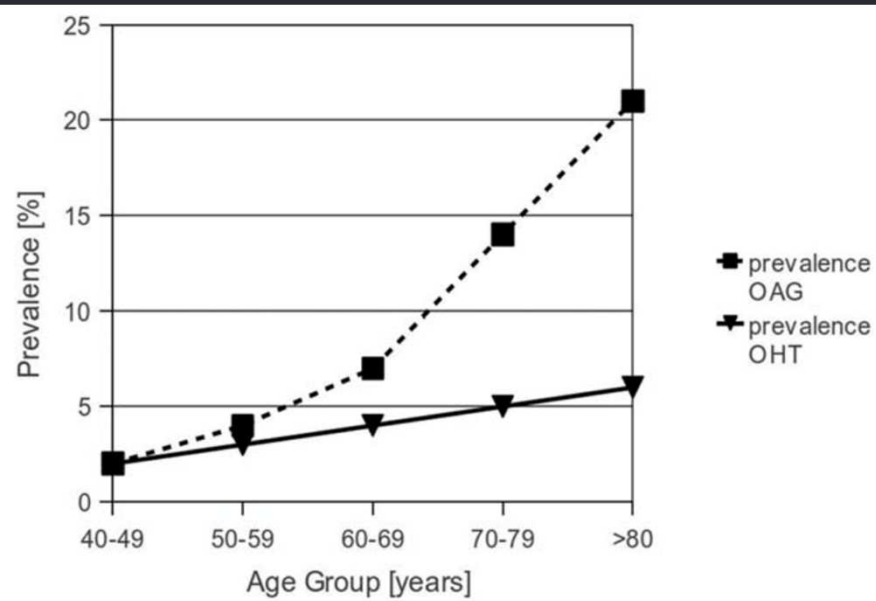
- 2ème cause de cécité mondiale après la cataracte
- Touche actuellement 2-3% de la population mondiale de plus de 40 ans
- Devrait affecter plus de 80 millions de personnes dans le monde d'ici 2020 Quigley et al. Lancet 2011;377(9774):1367-1377 et 111,8 millions en 2040 Tham et al. Ophthalmology 2014;121(11):2081-2090
- On estime que le nombre global de personnes atteintes de glaucome augmentera de **74%** entre 2013 et 2040
- Forte association entre glaucome et vieillissement



PHYSIOPATHOLOGIE

1. Augmentation de la PIO avec l'âge

- Augmentation globale de la rigidité oculaire
 - Réseau trabéculaire et canal de Schlemm : Altération du flux de sortie de l'HA
 - Lame criblée, sclère, cornée, mb de Bruch et choroïde
- Par remodelage de la matrice extracellulaire et activation des myofibroblastes



PHYSIOPATHOLOGIE

1. Augmentation de la PIO avec l'âge

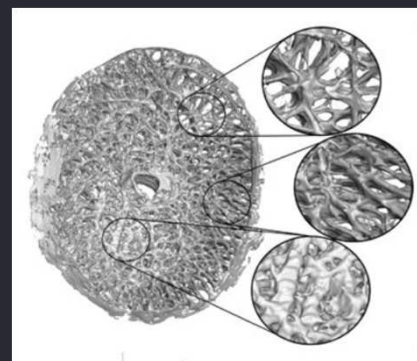
- Augmentation globale de la rigidité oculaire
 - Réseau trabéculaire et canal de Schlemm : Altération du flux de sortie de l'HA
 - Lame criblée, sclère, cornée, mb de Bruch et choroïde
 - Par remodelage de la matrice extracellulaire et activation des myofibroblastes (contractibilité α N)
 - fibrose +++

2. Augmentation de la vulnérabilité du NO avec l'âge

- **Dommages mécaniques**
- **Dysfonction mitochondriale**
- **Altération du débit sanguin oculaire**

DOMMAGES MÉCANIQUES

- **Accentuation de la rigidité de la lame criblée**
 - Lame criblée composée d'une série de plaques perforées de tissu conjonctif à travers lesquelles passent les vaisseaux sanguins de la rétine et les axones des cellules ganglionnaires
 - Composée de différents types de collagène, élastine, protéoglycanes et glycoprotéines
 - Épaississement de la LC et déplacement postérieur
- Désalignement des plaques de tissu conjonctif
→ **forces de compression** qui agissent directement sur les vaisseaux et les axones sous-jacents
- **Altération de la nutrition des cellules ganglionnaires par les capillaires laminaires**
- **Augmentation de la susceptibilité des cellules ganglionnaires à l'élévation de la PIO**



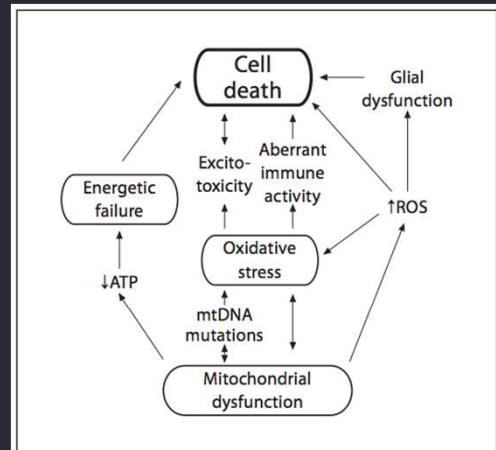
DYSFONCTION MITOCHONDRIALE

➤ Dysfonction mitochondriale augmente avec âge

- Accumulation de mutations dans leur ADN
- Réduction de leur nombre
- Diminution de l'efficacité de la phosphorylation oxydative : Production accrue de radicaux libres

➤ NO grand consommateur d'ATP donc hautement tributaire du métabolisme mitochondrial

➤ Apoptose des cellules ganglionnaires



INSUFFISANCE VASCULAIRE

➤ Changement structurels liés à l'âge:

- Épaississement de la membrane basale endothéliale
- Réduction de la perméabilité des capillaires
- Rétrécissement du diamètre des artérioles et veinules

➤ Changements hémodynamiques

- Réduction de la pression de perfusion
- Réduction du flux sanguin dans l'a. ophtalmique, ACR et dans les capillaires de la lame criblée, de la tête du NO et de la choroïde
 - Augmentation de la viscosité sanguine

Compromet l'apport du NO en O₂ et nutriments ainsi que l'élimination de ses déchets

LA CATARACTE

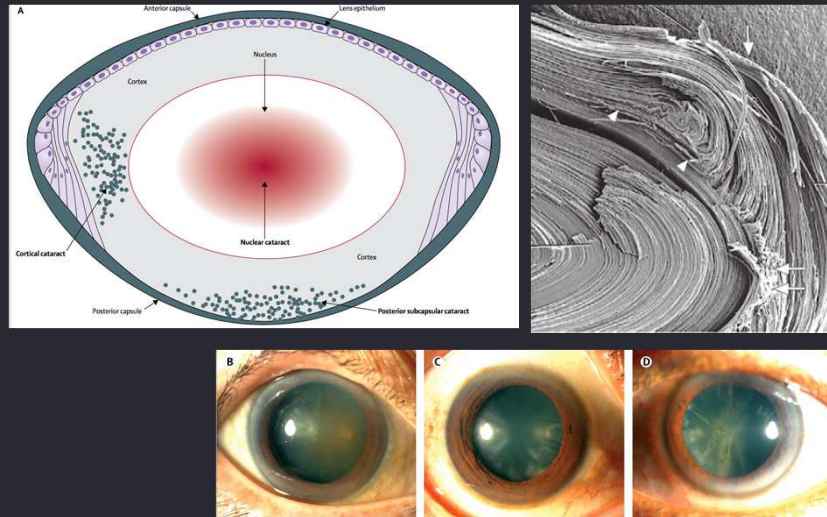
ÉPIDEMIOLOGIE ET PATHOGÉNÈSE

QUELQUES CHIFFRES

- 1^{ère} cause de cécité dans le monde
- Responsable de 51% des cas de cécité World Health Organization, Geneva, Switzerland
- D'ici 2020: 54 millions d'aveugles chez les plus de 60 ans
- Impact socio-économique majeur:
 - Aux USA: coût des chirurgies de la cataracte= 3,4 milliards de dollars par an
 - En 2020, on prévoit le nombre de personnes qui vont subir une intervention à >30 millions
- Prévalence augmente avec âge:
 - 3,9% entre 55–64 ans jusqu'à 92,6% au delà de 80 ans

RAPPELS ANATOMIQUES

- Le cristallin est composé de protéines spécialisées dont les propriétés optiques dépendent de la disposition fine de leur structure tridimensionnelle et de leur hydratation
- Les protéines hydrosolubles (cristallines) constituent plus de 90 % des protéines cristalliniennes



PHYSIOPATHOLOGIE

- **Stress oxydatif = facteur majeur de la cataracte sénile**
 - Avec l'âge, noyau cristallinien + susceptible au stress oxydatif
 - Diminution de l'activité antioxydante (réduction des taux de glutathion)
 - Réduction de la capacité à réparer les dommages oxydatifs
 - Rôle des UV:
 - Modification de la composition des cristallines avec le vieillissement
 - Augmentation de l'absorption cristallinienne des UV
 - Favorisent la libération de radicaux libres
 - Rôle de l'exposition à l'oxygène
 - Vitré protège le cristallin de cette exposition
 - Post-Vitrectomie: Nécessité intervention cataracte dans 60-90% des cas à 2 ans
Novak et al. Ophthalmology, 1984;91(12):1480-1484 – Thompson et al. Am J Ophthalmol, 1995;119(1):48-54.
 - Synérèse du vitré liée à l'âge: augmentation de l'exposition du cristallin à l'O₂

