

كلية الطب والصيدلة وطب الأسنان
FACULTÉ DE MÉDECINE, DE PHARMACIE ET DE MÉDECINE DENTAIRE



جامعة سيدي محمد بن عبد الله - فاس
UNIVERSITÉ SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH DE FES

EVOLUTION DES NEOVAISSEAUX CHOROÏDIENS COMPLIQUANT LES STRIES ANGIOÏDES : EXPERIENCE DU SERVICE D'OPHTALMOLOGIE DU CHU HASSAN II

Mémoire présenté par :

Docteur Mrani Alaoui Abdelhakim

POUR L'OBTENSION DU DIPLÔME DE SPECIALITE EN MEDECINE

Option : ophtalmologie

Sous la direction du Professeur Benatiya Andaloussi Idriss

Session Juin 2022

كلية الطب والصيدلة وطب الأسنان
FACULTÉ DE MÉDECINE, DE PHARMACIE ET DE MÉDECINE DENTAIRE



جامعة سيدي محمد بن عبد الله - فاس
UNIVERSITÉ SIDI MOHAMED BEN ABDELLAH DE FES

EVOLUTION DES NEOVAISSEaux CHOROÏDIENS COMPLIQUANT LES STRIES ANGIOÏDES : EXPERIENCE DU SERVICE D'OPHTALMOLOGIE DU CHU HASSAN II

Mémoire présenté par :

Docteur Mrani Alaoui Abdelhakim

POUR L'OBTENSION DU DIPLÔME DE SPECIALITE EN MEDECINE

Option : ophtalmologie

Sous la direction du Professeur Benatiya Andaloussi Idriss

Session Juin 2022

REMERCIEMENTS

ET

DÉDICACES

C'est avec une grande émotion et un profond respect, que j'ai l'honneur aujourd'hui d'écrire ce modeste mot, afin de rendre hommage à nos maîtres qui nous ont guidés au cours de notre parcours en ophtalmologie.

☞ A mon cher maitre et parin Professeur **Benatiya Andaloussi Idriss**,
synonyme de bonté, de modestie, et d'excellence, merci d'avoir toujours été juste, d'avoir toujours été à l'écoute et de nous avoir toujours soutenus et aidés. J'ai été impressionnée dès ma première semaine en ophtalmologie en vous côtoyons en consultation par votre façon de traiter les patients, et ça m'a marqué à vie ! Merci d'avoir fait de notre service le meilleur service d'ophtalmologie au Maroc. Je vous suis sincèrement et éternellement reconnaissante.

☞ A ma chère professeur madame **Abdellaoui Merlem**,
je vous remercie pour votre bienveillance, votre sourire rassurant, et votre passion contagieuse. Vous êtes une fierté, et l'exemple de la femme médecin combattante, Je tiens à vous témoigner ma grande estime et je vous souhaite plein de succès et de joie amplement mérités.

☞ A mon cher maitre Professeur **Chraïbi Fouad**,
qui nous était particulièrement proche durant les années de formation, qui nous a enseignés avec générosité et patience, merci de nous avoir soutenus et encouragés, merci de m'avoir fait voir l'ophtalmologie différemment, je vous suis très reconnaissante.

- ☞ A mon cher maitre, Professeur **Ahmed Bennis**,
l'énergie renouvelable du service, merci de nous avoir motivés et aidés, de nous avoir poussés vers l'avant, je vous souhaite une bonne continuation au service.

- ☞ A tous mes chers professeurs qui m'ont enseigné durant mes années de formation à la faculté de médecine de Fès,

- ☞ Au personnel serviable et aimable de l'administration de la faculté de médecine et de pharmacie de Fès

- ☞ A mes parents, symbole de bonté, merci de m'avoir appris à être la personne qui je suis,

- ☞ A mon adorable Frère et Sœur, à toute ma famille,

- ☞ A mes chers collègues, et mes ami(e)s, résidents du service d'ophtalmologie de Fès, merci d'être ma deuxième famille.

- ☞ A tout le personnel médical, et paramédical de l'hôpital Omar Idrissi

SOMMAIRE :

INTRODUCTION	10
RAPPELS	13
I. Anatomie de la rétine	14
1. Anatomie topographique	14
2. Anatomie microscopique de rétine	17
3. Rapports	23
4. La vascularisation rétinienne	25
II. Physiologie	28
1. Barrière hémato-rétinienne interne (BHRI).....	28
2. Barrière hémato-rétinienne externe	29
III. Concept de l'unité neurovasculaire rétinienne	30
MATERIELS ET METHODES	33
I. Le cadre de l'étude.....	34
II. Le recueil des données	34
III. Le protocole thérapeutique et le suivi	35
IV. Saisie et analyse des données	36
V. Le cadre éthique	36
RESULTATS	37
I. Caractéristiques épidémiologiques des patients	38
1. Age	38
2. Sexe.....	38
II. Paramètres cliniques	39
1. Délai de consultation	39
2. Motif de consultation	39

Evolution des néovaisseaux choroïdiens compliquant les stries angioïdes

3. L'acuité visuelle à l'admission	40
4. Fond d'œil	41
5. Signes généraux	48
III. Paramètres paracliniques	49
1. Angiographie à la fluorescéine	49
2. OCT maculaire et OCT angiographie	51
IV. Prise en charge thérapeutique et évolution.....	60
DISCUSSION.....	64
I. Histologie	65
II. L'angiogenèse et rôles du vegf	65
1. L'epidermal growth factor EGF	66
2. Le platelet-derived growth factor PDGF.....	66
3. Les insulin-like growth factors IGF.....	66
4. Le vascular endothelial growth factor V E G F	67
III. Diagnostic.....	70
1. Aspects cliniques	70
2. Stries angioïdes et pseudoxanthome élastique	71
3. Complications oculaires.....	72
4. Sur le plan Paraclinique	72
IV. Sur le plan thérapeutique.....	76
CONCLUSION.....	79
RESUME.....	81
REFERENCES	85

ABREVIATION

ECM	: épaisseur centro-maculaire.
CLD	: compte les doigts ; m : mètre.
NVC	: néovaisseau choroïdien
SA	: strie angioïde
EPR	: épithélium pigmentaire
PXE	: pseudoxanthome élastique
VEGF	: Vascular endothelial growth factor.
RVN	: réseau vasculaire irrégulier
IVT	: injection intravitréenne
OCT	: Tomographie en cohérence optique.
OCT-A	: oct angiographie
OCT-SS	: OCT swept source
OD	: Œil droit.
OG	: Œil gauche.
BHRi	: barrière hémato-rétinienne interne
BHRe	: barrière hématorétinienne externe
MAVC	: meilleure acuité visuelle corrigée
AF	: angiographie à la fluorescéine

INTRODUCTION

Les stries angioïdes(SA) sont des lignes sombres orangées, sous rétiniennes profondes, péri papillaires à irradiation radiaire notamment vers la macula correspondant à des ruptures de la membrane de Bruch(MB). [1]

Elles sont secondaires à une altération de sa couche élastique par une surcharge calcique [2], réalisant des zones de fragilité qui favorisent le passage de néovaisseaux choroïdiens (NVC) maculaires dans l'espace sous rétinien [1].

C'est une affection rare, souvent asymptomatique, d'évolution progressive et se compliquant dans 72 à 86 % des cas de NVC, bilatéraux (85 % des cas) avec un intervalle de temps de bilatéralisation très court de 18 mois en moyenne [1].

L'évolution spontanée de cette complication fréquente est extrêmement sévère. Elle est responsable souvent d'une cécité légale chez des patients jeunes avec un impact socioéconomique très lourd. Des associations à des maladies générales sont classiquement décrites, faisant appel à une prise en charge multidisciplinaire [3].

L'imagerie multimodale a largement contribué au diagnostic et à la compréhension de la maladie.

Plusieurs thérapeutiques ont été décrites dans la prise en charge de ces NVC : la photocoagulation au laser, la photothérapie dynamique et rarement la thermothérapie transpupillaire ou leur ablation chirurgicale avec des résultats non encourageants.

Récemment, certaines études rapportent le bénéfice des injections intravitréennes (IVT) d'anti-vascular endothelial growth factor(VEGF).

Notre objectif était de rapporter la capacité de l'OCT-angiographie (OCT-A) à détecter de manière non invasive, les anomalies microvasculaires et les complications néovasculaires dues aux stries angoides et de décrire les caractéristiques morphologiques de néovaisseaux choroïdiens et secondairement à décrire les caractéristiques épidémiologiques, cliniques, paracliniques et évaluer l'efficacité des IVT de bécacizumab et d'alfibercept dans le traitement NVC compliquant les stries angioïdes.

RAPPELS

I. Anatomie de la rétine:

La rétine est la membrane la plus interne du globe oculaire, elle recouvre toute la surface de la choroïde de la papille à l'ora serrata. Il s'agit d'une fine membrane, rosée transparente et très vascularisée. Elle s'étend à la partie interne à la face postérieure du corps ciliaire et l'iris par une rétine atrophique.

1. Anatomie topographique :

a. Rétine centrale :

La rétine centrale ou Macula correspond à la surface située entre les arcades vasculaires, elle est de 5,5 mm de diamètre centrée à 3,0 mm en temporal et 0,8 mm en inférieur du centre de la papille. (Figure 1)

Le centre de la macula (1,5 mm) est appelé fovéa (ou fovea centralis) ; La fovéa a une dépression centrale connue comme étant la fovéola, zone dont le diamètre est de 0,35 mm. L'hyper centre de la fovéola est une petite dépression de 150 à 200 μm de diamètre, appelé l'umbo.

Au centre de la fovéa, il existe une région dépourvue de vaisseaux rétiniens : c'est la zone avasculaire centrale (ZAC). Un anneau de 0,5 mm de largeur entourant la fovéa est appelé parafovéa. Entourant cette zone, la périfovéa est un anneau d'environ 1,5 mm de large.

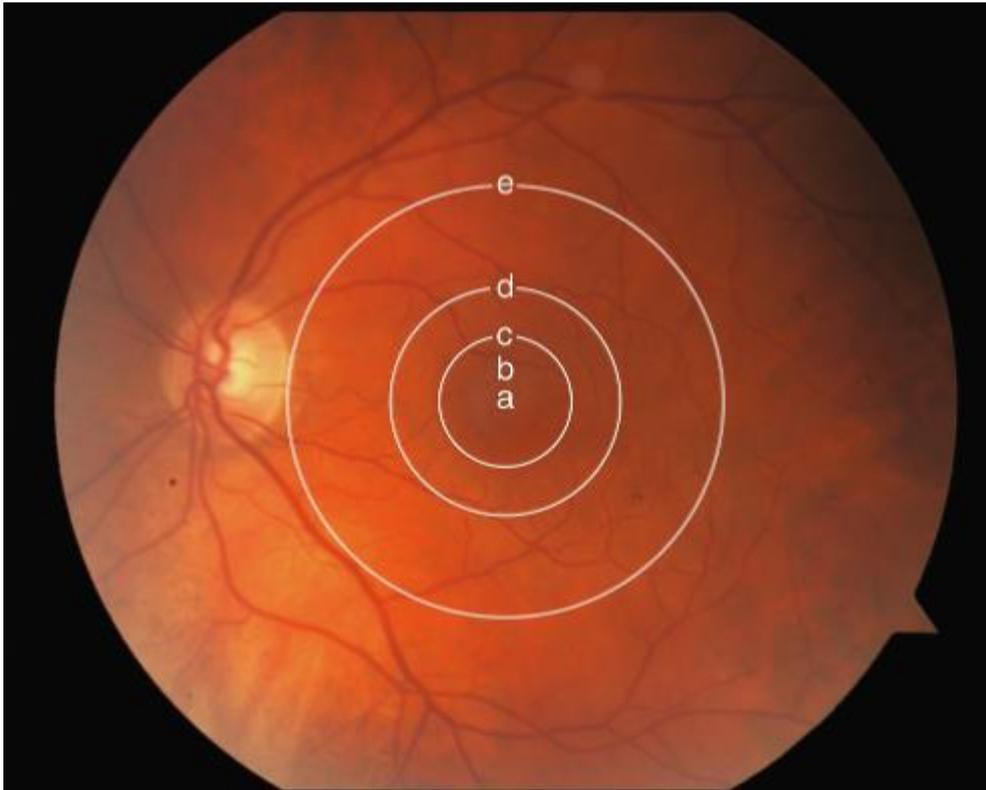


Figure 1 : image du fond d'oeil. a = umbo ; b = fovéola ; c = fovéa ; c à d = macula parafovéolaire ; d à e = macula périfovéolaire ; e = macula. [5]

b. Rétine périphérique :

La rétine périphérique est classiquement subdivisée en quatre zones par Duke-Elder :

- La périphérie proche, qui prolonge la rétine centrale sur 1,5 mm
- La périphérie moyenne, mesurant 3 mm ;
- La périphérie éloignée, étendue sur 9 mm à 10 mm en temporal et 16 mm en nasal ;
- L'ora serrata (figure 2) et, ou extrême périphérie, mesurant 2,1 mm en temporal et 0,8 mm en nasal. Cliniquement, il est habituel de séparer :
- Une rétine centrale en arrière de la ligne d'émergence sclérale des veines vorticineuses
- Une rétine périphérique entre l'ora serrata et les veines vorticineuses .

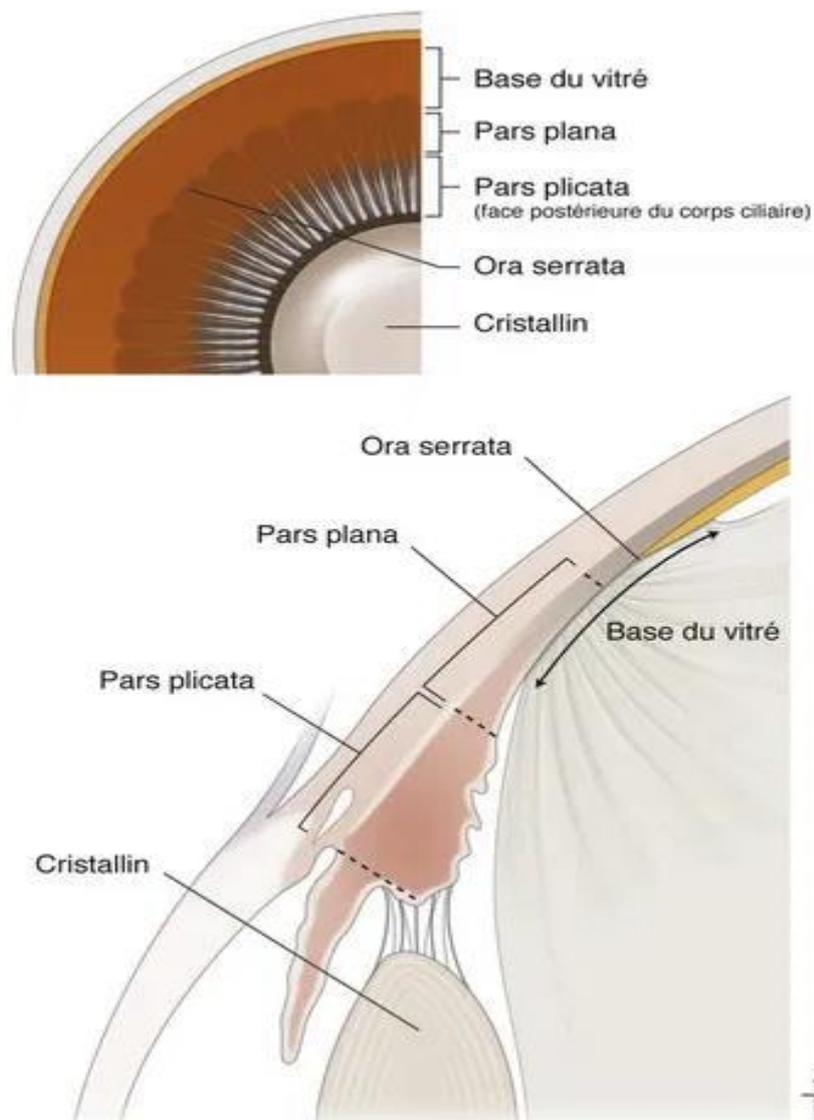


Figure 2 : Ora Serrata. a. vue postérieure. b. coupe sagittale [4]

2. Anatomie microscopique de rétine :

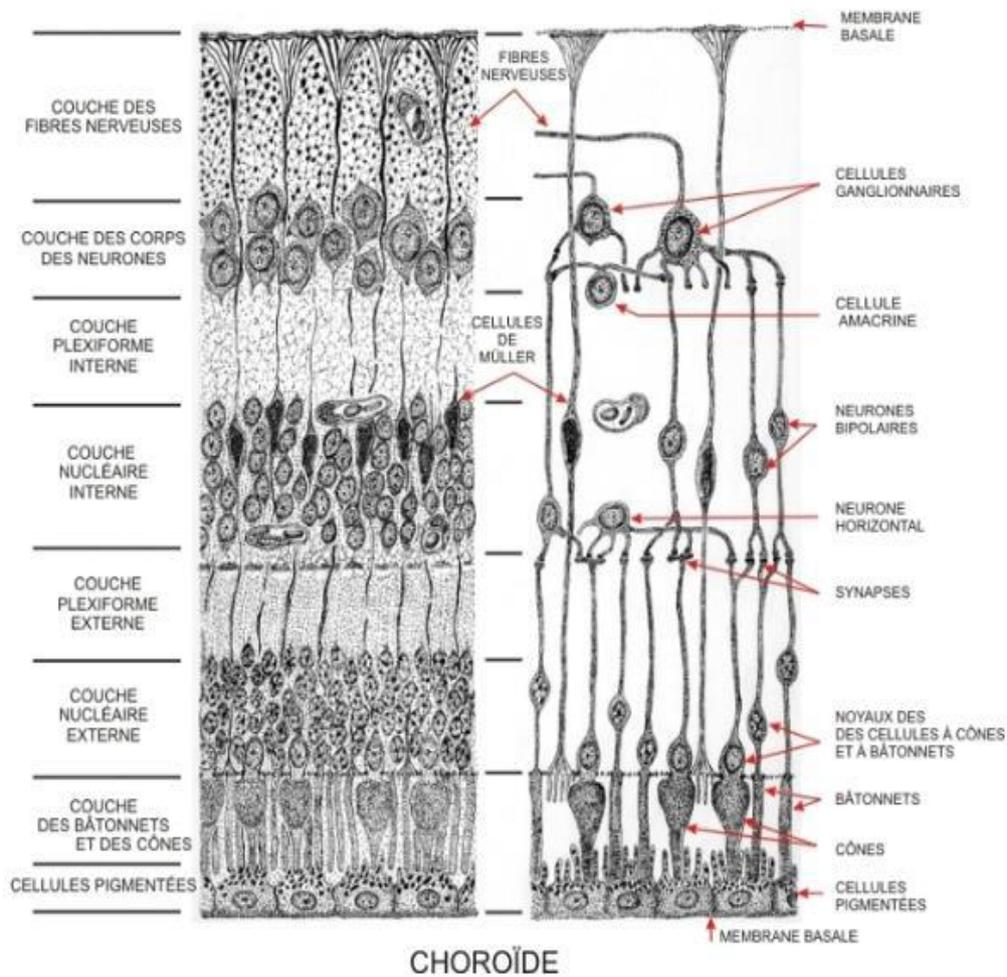


Figure 3 : Coupe histologique schématisée montrant la disposition des couches rétinienne[6-7]

En coupe histologique, on différencie 10 couches (Figure 3) qui sont de dehors en dedans :

a. L'épithélium pigmentaire rétinien :

L'épithélium pigmentaire (EPR) de la rétine est une couche monocellulaire de cellules hexagonales s'étendant de l'ora serrata au nerf optique. Il est en continuité avec l'épithélium du corps ciliaire. Il est séparé de la choriocapillaire par la membrane de Bruch. Les cellules de l'EP sont hexagonales, cubiques d'environ 16 µm de diamètre.

Dans la macula, cependant, les cellules sont plus grandes et plus denses qu'au niveau de la périphérie. Chaque cellule possède :

- Une partie apicale qui enveloppe les segments externes des photorécepteurs via des microvillosités.
- Deux surfaces latérales par le biais desquelles les cellules adjacentes sont étroitement apposées et reliées par des jonctions serrées (zonula occludens) près de l'apex, formant des liaisons apicales et la barrière hématorétinienne externe.
- Une base qui présente une invagination de la membrane plasmique.

b. Segments externes et internes des photorécepteurs :

On distingue deux types de photorécepteurs : les cônes et les bâtonnets. Ils sont formés de deux articles. Dans les sections verticales de la rétine préparée pour la microscopie optique, les bâtonnets et les cônes peuvent être distingués assez facilement. (Figure 3)

Les cônes sont des structures robustes de forme conique dont les corps cellulaires sont situés dans une seule rangée juste en dessous de la membrane limitante externe (OLM) et de leurs segments interne et externe font saillie dans l'espace sous-rétinien en direction de l'épithélium pigmentaire.

Les bâtonnets, en revanche, sont en forme d'une tige mince. Leurs segments interne et externe remplissent la zone entre les plus grands cônes et semblent s'étirer jusqu'aux cellules de l'épithélium pigmentaire.

La microscopie électronique permet une meilleure visualisation des structures :

- Le segment externe est rempli de piles de membranes (sous forme de disques), qui contiennent les molécules de pigment visuelles telles que les rhodopsines.
- Le segment interne contient des mitochondries, des ribosomes et des membranes où les molécules d'opsine sont assemblées afin de faire partie des disques des segments externes. [8]

c. Membrane limitante externe :

Elle n'est pas une véritable membrane mais plutôt une zone de densification. Elle est située à la base du segment externe des photorécepteurs, et correspond à des desmosomes entre les articles internes des photorécepteurs et les cellules de Müller. Elle limite l'espace sous-rétinien et constitue une barrière à la diffusion des grosses molécules (barrière hémato-rétinienne). [9]

d. Couche nucléaire externe :

Elle contient les corps cellulaires où est situé le noyau des photorécepteurs. Les noyaux des cônes sont légèrement plus gros que ceux des bâtonnets et contiennent moins d'hétérochromatine. Les corps cellulaires se poursuivent par le pédicule synaptique qui contient des faisceaux de microfilaments, des microtubules et des rubans synaptiques entourés de nombreuses vésicules. Ce pédicule, appelé aussi pôle neurotransmetteur, libère des neurotransmetteurs et principalement le glutamate. [10]

e. Couche plexiforme externe :

Un certain degré d'intégration du message visuel se poursuit à la première

synapse de la rétine, dans la couche plexiforme externe. Les pédicules des cônes et des bâtonnets forment des synapses avec les cellules bipolaires et les cellules horizontales.

La synapse (figure 4) avec les photorécepteurs est caractérisée par la présence, dans une invagination des pieds des bâtonnets et des cônes, d'un ruban synaptique entouré de nombreuses vésicules synaptiques. Elle a un arrangement en triade avec un ruban synaptique et trois éléments post-synaptiques : deux dendrites des cellules horizontales constituant les éléments latéraux et une ou deux dendrites des cellules bipolaires correspondant l'élément central.

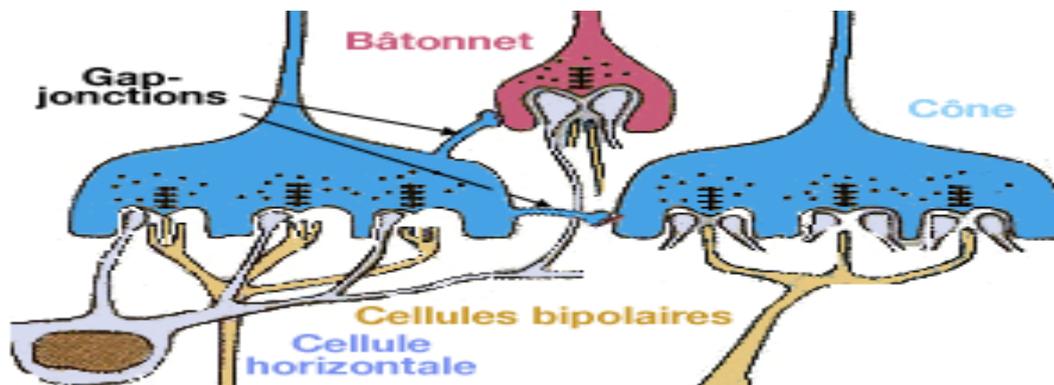


Figure 4 : Connexions synaptiques des cônes et des bâtonnets avec les cellules bipolaires et horizontales [9]

f. Couche nucléaire interne :

Elle contient quatre types de cellules, les cellules horizontales, les cellules bipolaires, les cellules amacrines et les cellules gliales de Müller.

Les cellules bipolaires sont les premiers neurones. Elles reçoivent les informations des cônes et des bâtonnets et transmettent les signaux vers les cellules amacrines et les cellules ganglionnaires.

Il existe un seul type de cellules bipolaires pour les bâtonnets, c'est une cellule «ON » dont la partie terminale de l'axone est située dans la partie la plus interne de la

couche plexiforme interne.

Pour les cônes, on distingue :

- Des cellules bipolaires « ON » qui forment une synapse invaginante avec un pédicule du cône et dont l'axone se termine dans la partie la plus interne de la couche plexiforme interne ;
- Des cellules bipolaires « OFF » caractérisées par une synapse non invaginante et dont l'axone se termine dans la partie la plus externe de la couche plexiforme interne [9].

g. Couche plexiforme interne :

Elle est le siège des synapses entre les cellules bipolaires et amacrines et les cellules ganglionnaires. Son épaisseur varie de 18 à 36 μm .

h. Couche des cellules ganglionnaires :

Cette couche contient les corps cellulaires des cellules ganglionnaires qui correspondent aux deuxièmes neurones. Leurs dendrites sont situées dans la couche plexiforme interne et leurs axones forment les fibres nerveuses et le nerf optique. D'un point de vue fonctionnel, les cellules ganglionnaires qui font synapse avec les cellules bipolaires « ON » sont dites cellules ganglionnaires de type « ON » et celles qui font synapse avec les cellules bipolaires « OFF » sont dites « OFF ».

i. Couche des fibres nerveuses :

Cette couche contient les axones non myélinisés des cellules ganglionnaires qui se prolongent pour former le nerf optique. Les axones sont entourés par les cellules de Müller et les cellules gliales.

j. Membrane limitante interne

La membrane limitante interne recouvre la surface rétinienne et correspond à une membrane basale, elle est associée aux pieds des cellules de Müller et aux fibrilles de collagène du vitré. Elle est colorée par le PAS

3. Rapports : [10–12]

a. Rapports externes de la rétine

L'épithélium pigmentaire recouvre la choroïde et adhère fortement à la membrane de bruch qui limite en dedans cette couche vasculaire. La choroïde contient principalement des vaisseaux : artères, veines, capillaires formant la choriocapillaire qui assure, par ses capillaires fenestrés recevant un flux sanguin important, les apports métaboliques des couches les plus externes de la rétine (y compris de la fovéola qui ne comporte pas de couche interne)

b. Les rapports internes de la rétine

La membrane limitante interne, épaisse de 0,2 μm à 1 μm , constituée des membranes basales ou pieds des cellules de Müller, est au contact du vitré : la base du vitré en avant et la membrane hyaloïde postérieure en arrière. Certaines fibrilles vitréennes de la hyaloïde postérieure traverseraient la membrane limitante interne pour venir au contact des cellules de Müller, constituant ainsi des adhérences vitréorétiniennes, dont les plus importantes sont au niveau de la base du vitré, autour de la papille, au niveau maculaire et au niveau de certains vaisseaux.

c. Limites de la rétine

En arrière, la rétine s'arrête au niveau du canal choroïdoscléral limitant la papille.

À ce niveau, il n'y a aucune cellule photoréceptrice. Les axones des cellules ganglionnaires constituant les fibres optiques remplissent ce canal pour former le nerf optique. Au niveau de la papille, émerge l'artère centrale de la rétine et se forme le tronc de la veine centrale de la rétine.

En avant, l'extrême périphérie rétinienne au niveau de l'ora serrata se présente comme une ligne festonnée composée de « dents » et de « baies ». Elle est située à 6,5 mm du limbe en temporal et 5,7 mm en nasal.

En avant de l'ora serrata, la pars plana du corps ciliaire est recouverte dans sa partie postérieure par la base du vitré. L'ora peut être située plus en arrière chez le myope fort.

La base du vitré s'étend entre une limite antérieure fixe située au milieu de la pars plana du corps ciliaire, et une limite postérieure variable reculant avec l'âge, toujours située en arrière de l'ora serrata. Cette zone est une zone d'adhérence majeure entre vitré, rétine et corps ciliaire, et il est impossible de séparer rétine et vitré à ce niveau.

4. La vascularisation rétinienne [1 1]

a. Vascularisation artérielle

La rétine reçoit son apport sanguin par un double système :

- La choriocapillaire

Elle vascularise les couches externes et notamment les photorécepteurs. Ce réseau capillaire joue un rôle fondamental dans la vascularisation fovéolaire.

- Un système d'artères intrarétiniennes

Ce sont des branches de l'artère centrale de la rétine. Ce système prend en charge l'apport artériel aux couches internes de la rétine. A ce réseau, peuvent s'ajouter des artères surnuméraires comme les artères ciliorétiniennes.

- La vascularisation des couches externes diffère des couches internes :

- ✓ Vascularisation des couches externes

Elle se fait par diffusion à partir de la choriocapillaire, à travers la membrane de Bruch. La choriocapillaire forme une couche unique de capillaires d'un diamètre allant de 12 μ (au niveau maculaire) à 200 μ (au niveau de l'ora serrata). Elle provient des ramifications en arrière des artères ciliaires courtes postérieures et en avant des

artères récurrentes du grand cercle artériel de l'iris.

✓ Vascularisation des couches internes

Elle est assurée principalement par les branches de l'artère centrale de la rétine et accessoirement par des artères cilio-rétiniennes inconstantes. Classiquement, juste après son émergence de la papille, elle se divise en 2 branches supérieure et inférieure qui se redivisent très vite pour donner 4 branches : 2 artères temporales, supérieure et inférieure, et 2 artères nasales, supérieure et inférieure. Artères et artéριοles rétiniennes donnent naissance aux capillaires rétiniens. Leur principale caractéristique est d'être des capillaires continus, non fenêtrés, ce qui les oppose à ceux de la choriocapillaire.

Ce réseau vasculaire se divise en 2 systèmes :

- Un système superficiel : situé au niveau de la couche des cellules ganglionnaires.
- Un système profond : situé au niveau de la couche nucléaire interne.
- Région avasculaire centrale :

Dans la macula, la vascularisation se densifie dans la région du clivus, puis se raréfie à mesure que la rétine s'amincit à l'approche de la fovéa. Autour de la fovéa, les artéριοles précapillaires et les veinules précapillaires ont une disposition radiaire. Autour de celle-ci, les capillaires forment un anneau continu de taille variable, délimitant une zone avasculaire centrale. La taille de cette zone peut varier d'une absence complète à plusieurs centaines de microns de diamètre. En général, les patients ayant un fond d'oeil clair ont une zone avasculaire centrale plus petite.

b. Vascularisation veineuse

Le drainage veineux de la rétine est assuré principalement par la veine centrale de la rétine. Les veinules de petit calibre (1 à 2 μ), se réunissent de façon centripète, de l'ora vers la papille pour fournir des veines de plus en plus importantes qui se

Evolution des néovaisseaux choroïdiens compliquant les stries angioïdes

drainent habituellement dans 4 troncs : les veines temporales supérieure et inférieure, les veines nasales supérieure et inférieure. La jonction des 2 branches supérieures forme la veine supérieure ; celle des 2 branches inférieures, la veine inférieure. Ces 2 troncs vont se réunir pour former la veine de la rétine au niveau de la papille. Ainsi formé, le tronc veineux central se place sur le flanc temporal du tronc de l'artère centrale et chemine avec elle dans le nerf optique. Elle le quitte en même temps que l'artère, parfois plus en arrière, et va gagner le sinus caverneux, soit isolément, soit en se jetant dans la veine ophtalmique supérieure, parfois dans la veine ophtalmique moyenne.

II. Physiologie :

En conditions physiologiques, les flux entrant dans la rétine proviennent du vitré, de la circulation rétinienne (contrôlée par la BHRI, formée par les jonctions serrées entre les cellules endothéliales des capillaires rétinien) et de la choriocapillaire, cette dernière voie étant contrôlée par la BHRE et impliquant des flux traversant l'espace sous- rétinien.

1. Barrière hémato-rétinienne interne (BHRI) :[11]

Le réseau élaboré de jonctions serrées entre les cellules endothéliales des vaisseaux capillaires rétinien est la composante majeure de la BHRI (Figure 1.2), qui isole le flux sanguin de l'environnement neuronal. Aussi bien au niveau rétinien que cérébral, ce sont des cellules gliales qui engainent les capillaires sanguins et qui sont à l'origine de signaux influençant le développement et le maintien de la barrière.

➤ Endothélium

La présence d'un réseau complexe de jonctions serrées entre les cellules endothéliales des capillaires, l'absence de fenestrations et le nombre restreint de vésicules de transport transcellulaire participent toutes à l'étanchéité de la BHRI. Des systèmes de transport spécifiques assurent la sélectivité de la barrière.

➤ Péricytes

Les péricytes, particulièrement nombreux autour des capillaires rétinien, confèrent un support structurel à l'endothélium et participent au maintien de la paroi capillaire. Les péricytes contiennent des protéines contractiles et des récepteurs de substances vasoactives qui permettent une contraction ou une dilatation des capillaires qu'ils entourent. La perméabilité de la BHRI serait également modulée par les péricytes, dépourvus de jonctions serrées (passage paracellulaire). Cependant, ils contiennent un nombre élevé de vésicules de transport (passage transcellulaire).

Le rôle des péricytes dans la sécrétion de la matrice extracellulaire (lame basale) a aussi été évoqué comme modulateur de la perméabilité.

➤ Cellules gliales

L'endothélium des capillaires rétiniens, comme celui des capillaires du cerveau, n'a pas d'enveloppe conjonctive mais est au contact de prolongements de cellules gliales (perivascular end feet). Outre son rôle structural, la glie sécrète des facteurs humoraux. Ainsi, le GDNF (Glial cell line-Derived Neurotrophic Factor) augmente l'étanchéité de la barrière, tandis que le TGF (Transforming Growth Factor) la diminue. Le VEGF (Vascular Endothelium Growth Factor), le TNF (Tumor Necrosis Factor) et l'IL-6 (interleukine 6) sont aussi produits par la glie rétinienne et influenceraient l'étanchéité de la BHRi.

Le VEGF inhibe la synthèse des protéines structurales des jonctions serrées, ce qui entraîne une augmentation de la perméabilité trans-endothéliale.

2. Barrière hémato-rétinienne externe :

La barrière hémato- rétinienne externe est formée par des zonulae occludens (jonctions serrées, sans espace intercellulaire détectable) et des zonulae adherens (jonctions adhérentes, maintenant un espace intercellulaire) situées entre les cellules de l'épithélium pigmentaire de la rétine. La membrane limitante externe participerait aussi à la fonction de barrière. Cette barrière a pour rôle principal de contrôler les échanges hydro- ioniques et métaboliques entre la choriocapillaire et la rétine externe, tout en garantissant le privilège immunitaire de l'oeil et en limitant le passage de substances toxiques. [12] (figure 6)

L'épithélium pigmentaire a trois principaux rôles :

- La régénération de tout-trans-rétinol en 11-cis-rétinal, c'est un processus fondamental pour la vision, puisqu'il permet de fournir la vitamine A et le glucose aux photorécepteurs.
- La phagocytose des disques externes des photorécepteurs qui sont dégradés au cours du cycle visuel.
- La fonction de nutrition, puisqu'il permet à l'oxygène et aux nutriments provenant de la choriocapillaire de parvenir aux segments externes de la rétine.

III. Concept de l'unité neurovasculaire rétinienne :

On désigne par « unité neurovasculaire rétinienne » l'ensemble des relations anatomiques et fonctionnelles entre les neurones rétiniens, les cellules gliales (astrocytes, cellules gliales de Muller et microglie), les cellules endothéliales et les péricytes) [13]

En effet, en conditions normales, un système complexe permet de conserver des conditions optimales pour le fonctionnement de la rétine externe et interne malgré la présence d'un environnement liquidien (vitré), d'un haut niveau d'énergie (lumière), de forts niveaux de transfert d'oxygène (choriocapillaire) et de la nécessité d'un milieu extracellulaire parfaitement contrôlé et détoxifié pour la neurotransmission.

Ce système complexe inclut le contrôle précis des échanges avec le sang des vaisseaux rétiniens (barrière hémato-rétinienne interne ou BHRi) et de la choriocapillaire (barrière hématorétinienne externe ou BHRe). À ces deux mécanismes puissants et relativement lents de contrôle, s'ajoute un système rapide et précis de transfert et d'échange d'ions, d'eau ou de toxines assuré par les cellules gliales. Ces

Evolution des néovaisseaux choroïdiens compliquant les stries angioïdes

cellules gliales, surtout macrogliales (astrocytes et plus particulièrement les cellules de Müller), sont aussi responsables de la cohésion rétinienne, quand les cellules microgliales en assurent la défense avec une variété de réponses inflammatoires possibles au niveau de la rétine.[14]

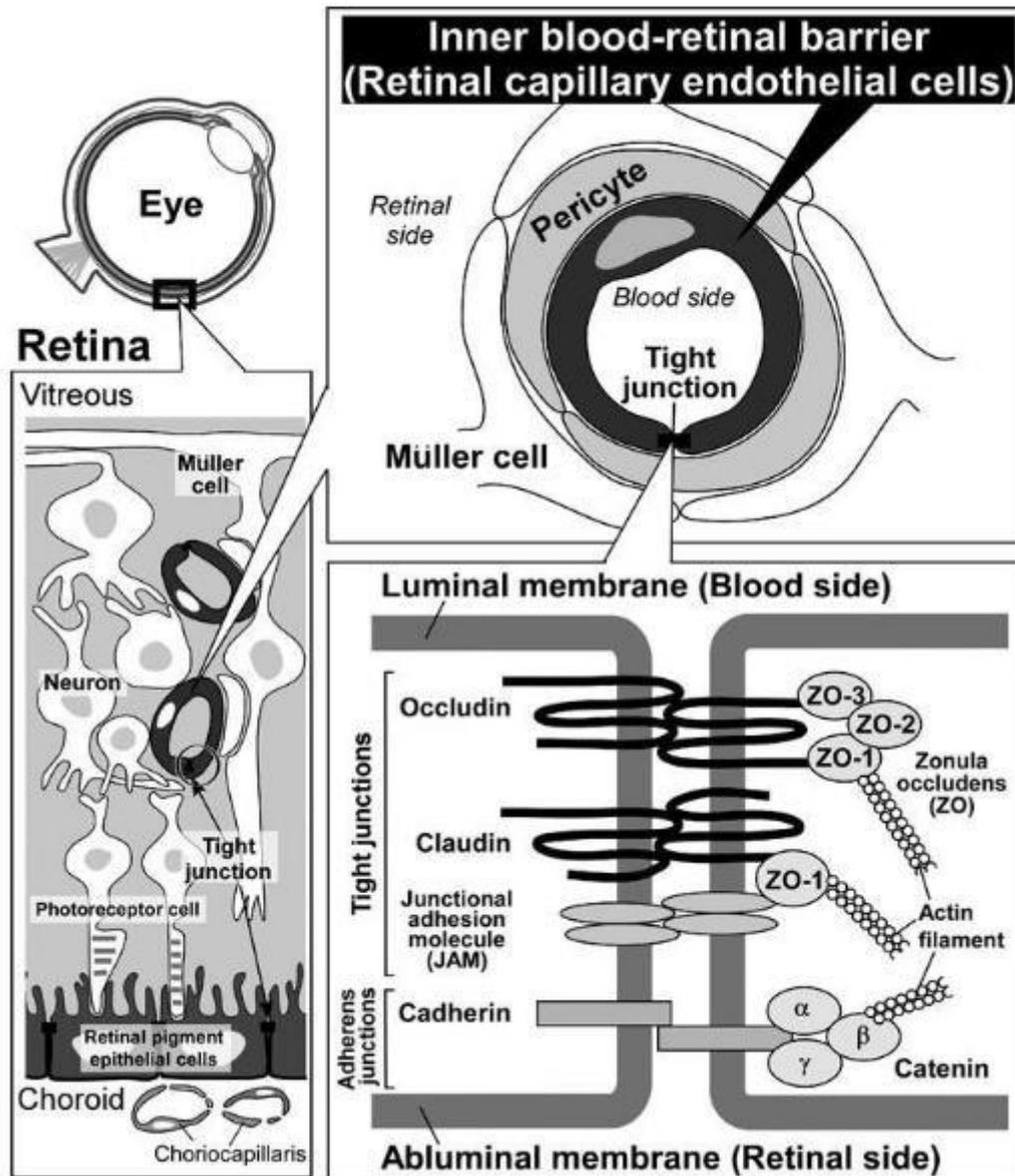


Figure 5 : la barrière hémato rétinienne interne [11]

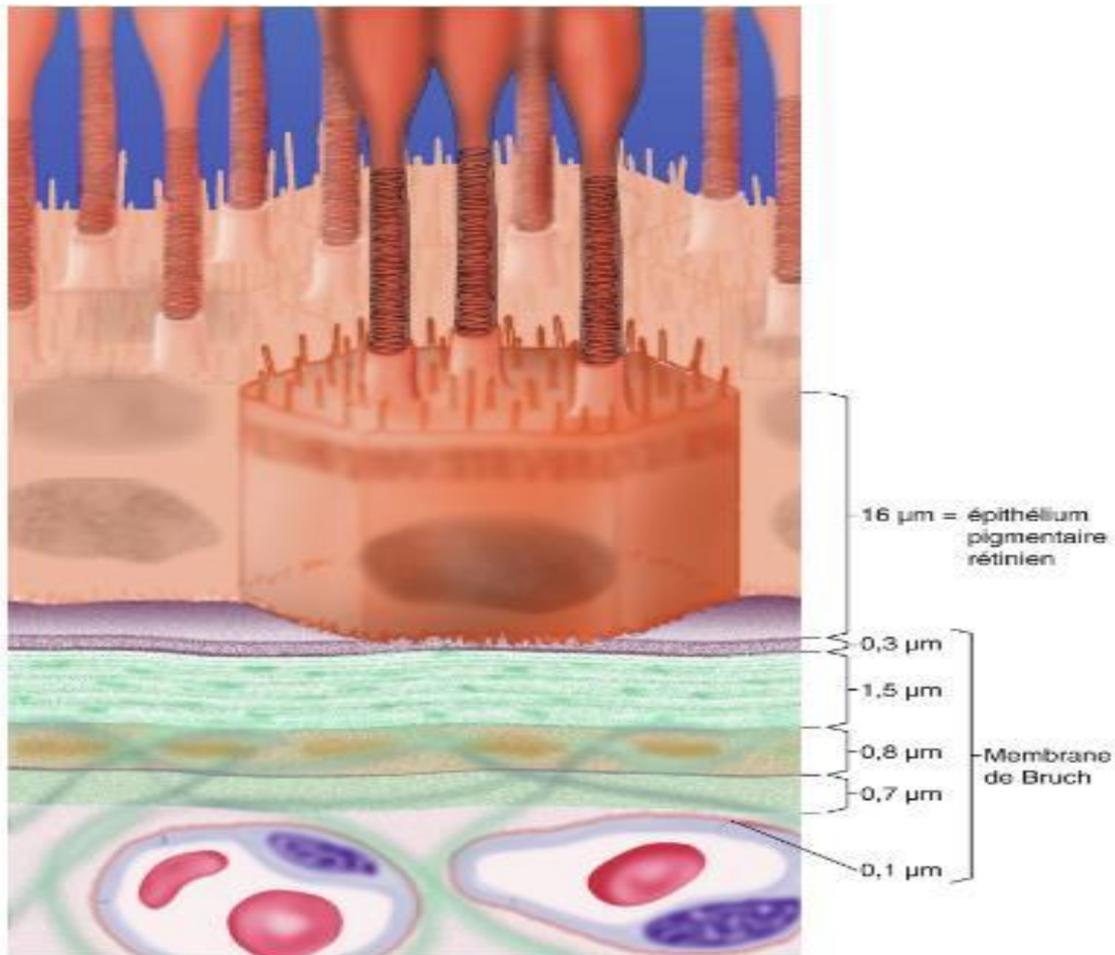


Figure 6 : Épithélium pigmentaire (EP) et membrane de Bruch. Les plis faits par le cytoplasme de l'EP reposent sur une membrane basale lisse (0,3 µm d'épaisseur) reposant sur le niveau collagène interne (1,5 µm d'épaisseur). Le niveau externe de collagène (0,7 µm d'épaisseur) est adossé au niveau élastique intermédiaire (0,8 µm d'épaisseur) et est en continuité par des ponts intercapillaires avec le tissu fibreux sous-capillaire. [8]

MATERIELS ET METHODES

I. Le cadre de l'étude

Il s'agit d'une cohorte prospective et observationnelle menée au service d'ophtalmologie du CHU Hassan II de Fès, qui inclue 21 yeux de 12 patients présentant des néovaisseaux choroïdiens associés à des stries angioïdes, suivis entre janvier 2018 et janvier 2022 .

- Les critères d'inclusion étaient les suivants : tous les patients présentant des stries angioïdes compliquées de néovascularisation choroïdienne
- Les critères d'exclusion étaient les suivants : les NVC idiopathiques ou secondaires à une pathologie autre que les stries angioïdes.

II. Le recueil des données

Toutes les données ont été collectées lors du suivi des malades à partir de l'interrogatoire et l'examen clinique des patients et des examens paracliniques demandés.

Les données recueillies sont : l'âge, le sexe, les symptômes, leur durée avant le diagnostic, la meilleure acuité visuelle corrigée (MAVC) et l'épaisseur centromaculaire sur la tomographie en cohérence optique (OCT) et l'analyse du lacis néovasculaire sur l'OCT angiographie (OCT-A) avant et après traitement, ainsi que le type du produit et le nombre d'injection intravitréenne .

Tous les patients ont bénéficié à l'admission d'un examen clinique (MAVC + FO), d'une angiographie à la fluorescéine(AF), d'une OCT swept source (OCT-SS) (figure1) et d'une OCT-A et un bilan général a la recherche de pathologies associées, avis dermatologique et examen cardiovasculaire.

Pour l'OCT-A, nous avons effectué une zone de numérisation de 3 × 3 mm, 4,5× 4,5 mm ; 6× 6mm et chez certains patients 9 x 9 mm pour inclure toute la région centrée sur la zone fovéolaire.

III. Le protocole thérapeutique et le suivi :

Les patients ont reçu initialement 3 IVT de bécacizumab 1,25 mg ou de l'alfibercept 2mg à 1 mois d'intervalle, une mesure de la meilleure acuité visuelle corrigée ainsi qu'une OCT ont été faites chez tous nos patients 1 mois après la dernière IVT de la phase d'induction.

Un protocole PRN d'IVT d'anti VEGF était préconisé par la suite selon les données des examens de contrôle.

La décision de retraitement était basée sur la présence des signes suivants : une baisse de l'acuité visuelle, une hémorragie dans l'aire maculaire au FO, des signes d'exsudation à l'OCT (liquide en intra- et/ou en sous-rétinien), avec la présence d'un lacis néovasculaire actif à l'OCT-A, et une diffusion à l'AF effectuée seulement en cas de doute sur la néovascularisation choroïdienne à l'OCT (2 patients seuls de notre série ont bénéficiés d'une angiographie au cours du suivi).

Un changement significatif de l'épaisseur maculaire était défini par une diminution de l'épaisseur de 10 % ou plus, ou par une régression ou une disparition du liquide intra- et/ou sous-rétinien [15].

Nous avons opté pour un arrêt du traitement avec surveillance devant la disparition de signes d'exsudation à l'OCT notamment la disparition de liquide intra- et/ou sous-rétinien ainsi que la régression de la taille et de la densité du lacis néovasculaire sur l'OCT-A.

IV. Saisie et analyse des données

La saisie de ces données est faite sur Excel et l'objectif était de calculer le pourcentage de patient ayant une stabilisation ou une amélioration de la MAVC et une diminution de l'épaisseur maculaire centrale et la régression en taille et en densité des NVC sur l'OCTA.

Elles ont été traitées à l'aide de Microsoft Office Excel. Les résultats ont été exprimés en nombre, en pourcentage et en moyenne.

V. Le cadre éthique :

Nos patients ont été informés que leurs données seront le sujet d'une étude, ainsi, nous avons recueilli leur consentement éclairé.



Figure 1 : OCT utilisé pour les patients : DRI Swept source OCT Triton –Topcon

RESULTATS

I. Caractéristiques épidémiologiques des patients :

1. Age :

L'âge moyen des patients était de 34 ans (24 -56ans) , avec des extrêmes d'âge de 24 et de 56 ans.

La majorité de nos patients avaient une tranche d'âge comprise entre 30 et 40 ans.

2. Sexe

L'étude porte sur 21 yeux appartenant à 12 patients.

Parmi ces patients on retrouve 58 % des hommes et 42 % des femmes ce qui correspond à un sex-ratio de 1,4.

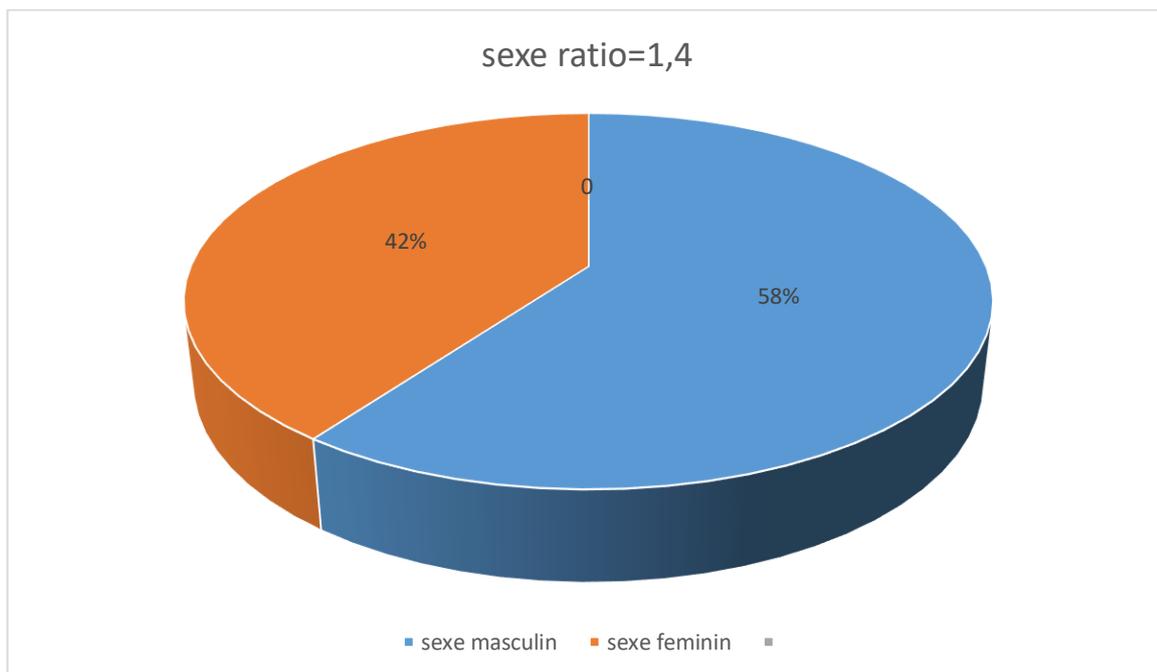


Figure 1 : répartition des malades selon le sexe

II. Paramètres cliniques

1. Délai de consultation :

En moyenne, les patients n'ont consulté qu'après une durée de symptôme de 44,42 semaines \pm 43,62, avec des extrêmes allant d'une semaine à 96 semaines.

2. Motif de consultation :

Tous nos patients ont consulté pour une baisse de l'acuité visuelle, associée à des métamorphopsies et à un scotome central respectivement dans 57,1 % et 42,9 % des cas.

Les stries angioïdes étaient asymptomatiques dans 3 yeux en l'absence de progression fovéolaire d'une strie et en l'absence de complication néovasculaire.

Ils étaient de découverte fortuitement lors d'un examen ophtalmologique de l'œil adelphe.

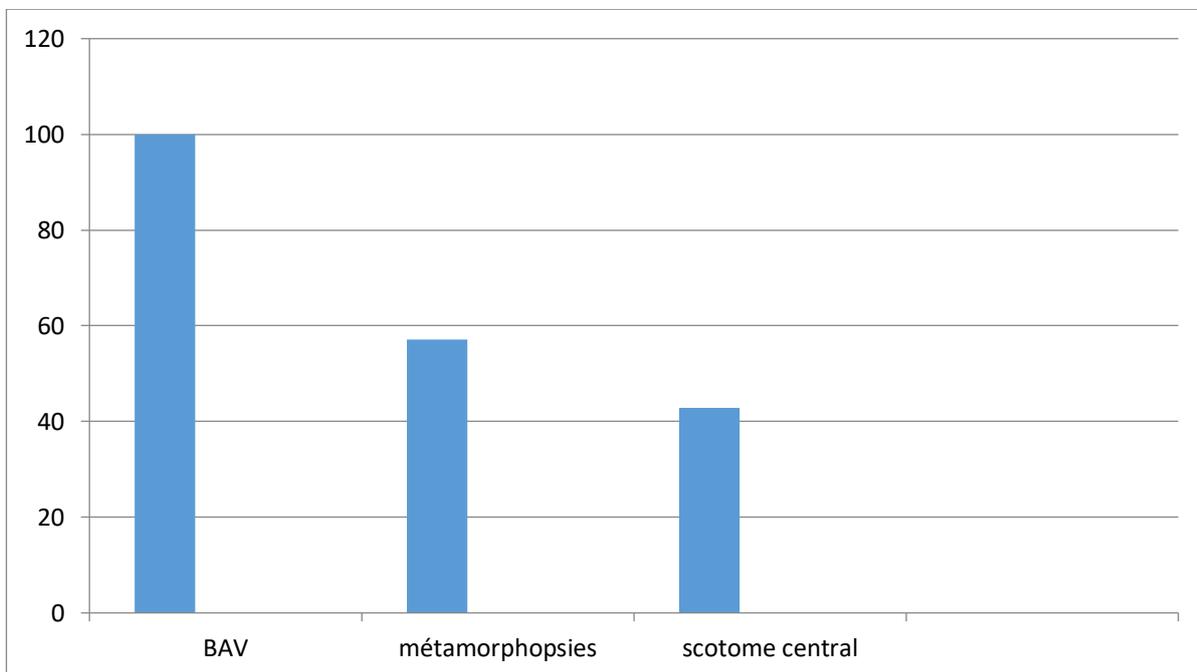


Figure 2 : répartition des malades selon le motif de consultation

3. L'acuité visuelle à l'admission :

L'acuité visuelle est jugée par l'échelle de Snellen utilisée dans notre service.

La majorité des patients se sont présentés avec un AV basse dont 75 % des patients présentaient une acuité visuelle inférieure ou égale à 01/10.

On note 10% des patients avec une AV supérieure à 04/10, chez 14% elle est à 02/10. Chez 24% des patients elle est à 01/10 ;

Chez 9,5% , 9,5% , 19% et 14% des patients , elle est respectivement à CLD à 4m, CLD à 3m ,CLD à 2m et inférieure à égale à CLDà1 m.

L'acuité visuelle à l'admission a été converti en logMAR , avec une moyenne logMAR à 1,7 correspondant à une acuité visuelle à compte les doigts a 1 m.

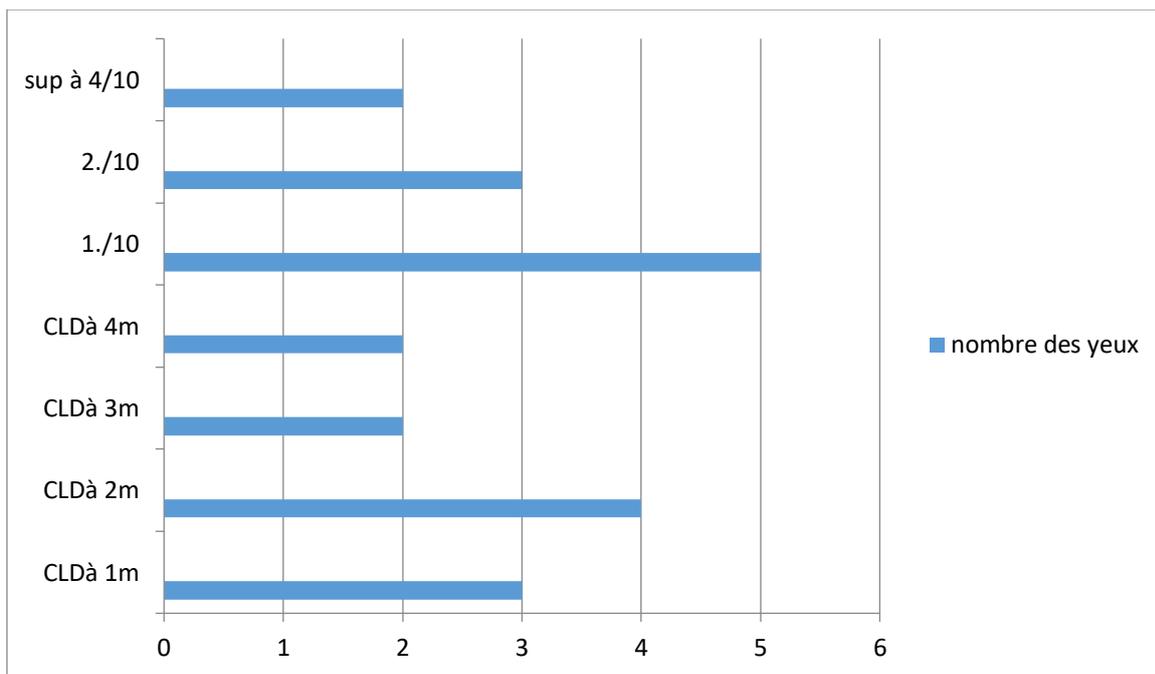


Figure 3 : répartition selon l'acuité visuelle de l'œil atteint à l'admission

4. Fond d'œil :

- L'aspect au FO est celui de stries partant de la papille ou d'un cercle péripapillaire de couleur rouge chez les patients à fond d'œil clair (figure4) , et plus sombres chez les patients à fond d'œil plus pigmenté (Figure 5).

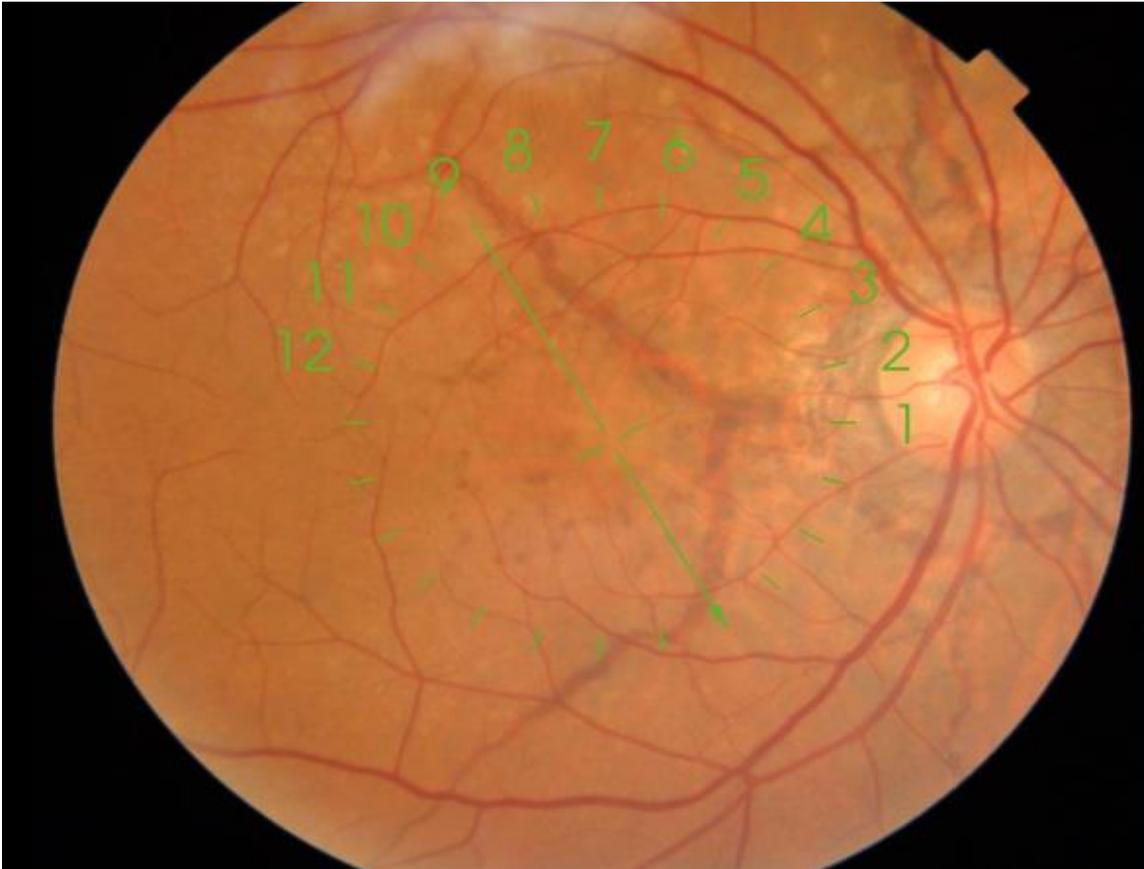


Figure 4 : Photographie du FO de l'OD : stries angioïdes rougeâtres avec un fond d'œil clair (patient 4)



Figure 5 : Photographie du FO de l'OG : stries angioïdes de couleur grisâtres , en rayon de roue péripapillaire (patient 5)

- Chez 4 patients, on note l'aspect de corps cristallins pathognomoniques du pseudoxanthome élastique(PXE).(figure6)

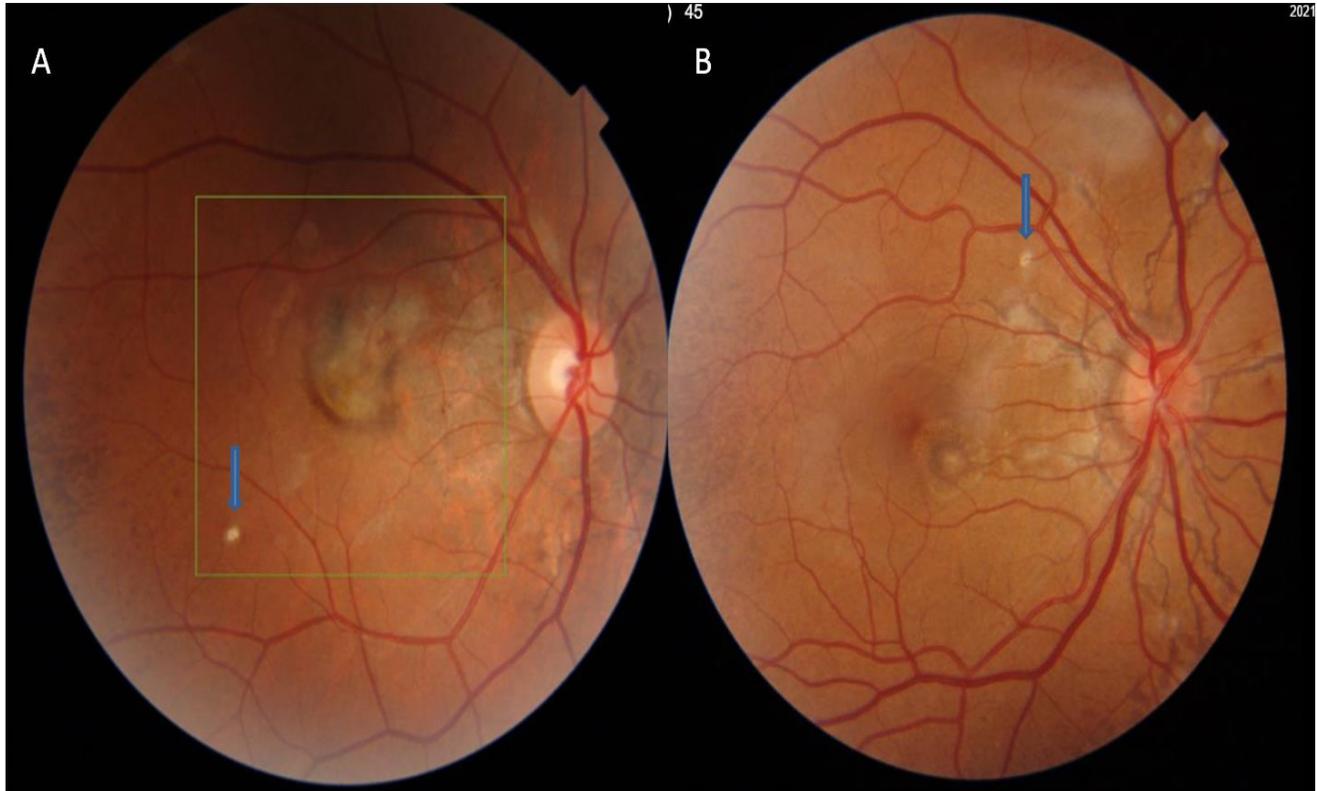


Figure 6 : photographies du FO de l'OD

A. Stries angiodies compliqués de NVC; corps cristallin en inférotemporo-maculaire (flèche bleue)

B. Stries angiodies compliqués de NVC; corps cristallin en inférotemporo-maculaire (flèche bleue) Patient 8

- La présence de NVC compliquant des stries était bilatérale chez 09 patients ; et unilatérale chez seulement trois sujets.(figure 7)

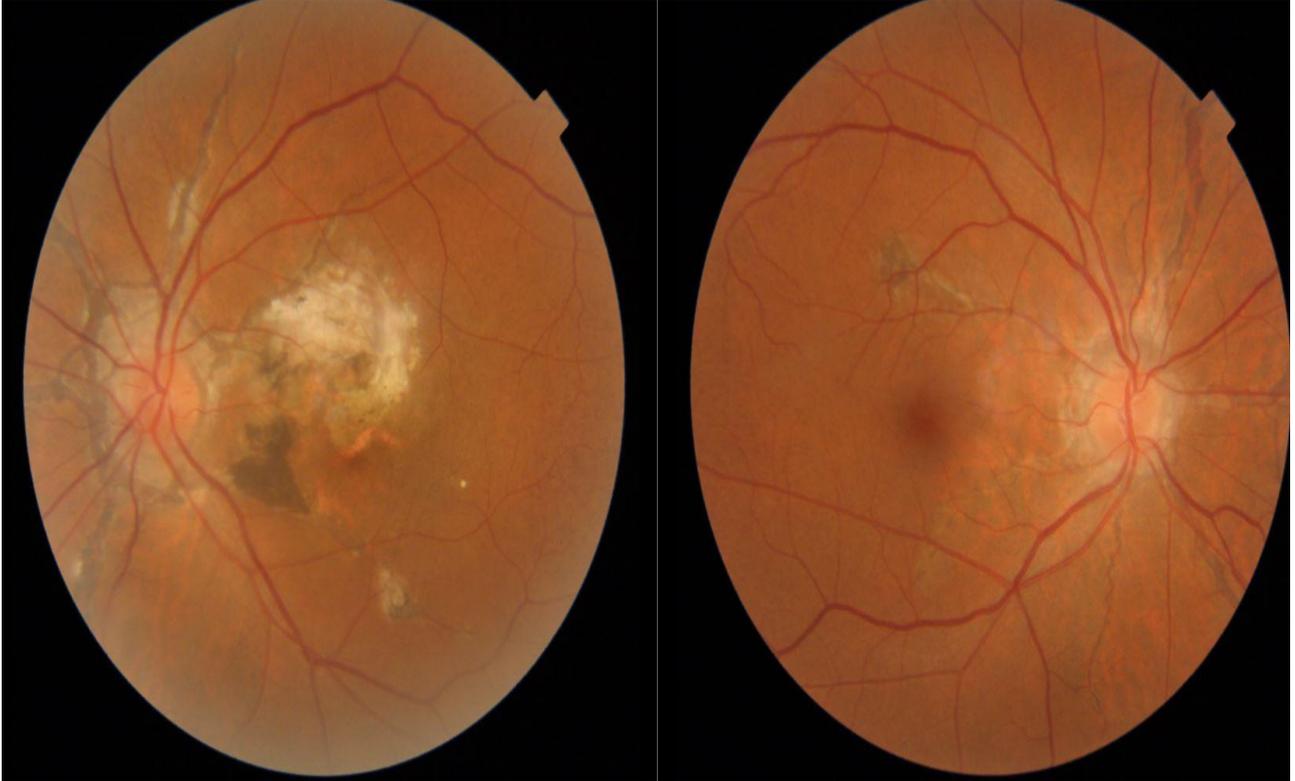


Figure 7: Photo couleur du FO montrant un NVC fibrosé unilatéral au niveau de l'œil gauche en rapport avec des stries angioïdes (patient6)

- En présence d'un NVC, on peut observer une hémorragie maculaire, un décollement séreux rétinien et/ou un décollement de l'EPR.(figure8,9)

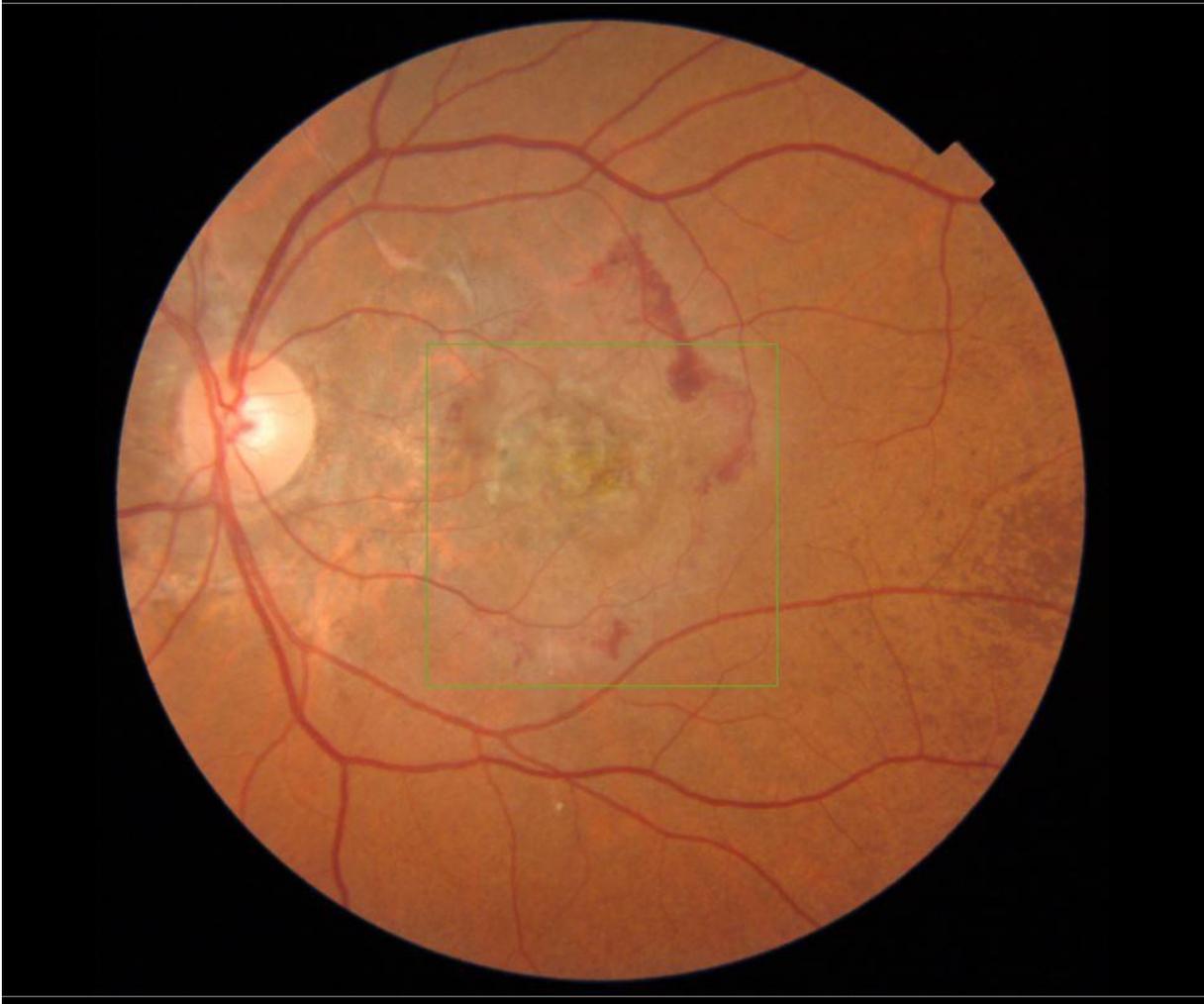


Figure 8 : Photo couleur du FO montrant une hémorragie maculaire , un décollement séreux rétinien en rapport avec un NVC actif au niveau de l'œil gauche (patient8)



Figure 9: Photo couleur du FO montrant une hémorragie maculaire , un décollement séreux rétinien en rapport avec un NVC actif au niveau de l'œil gauche (patient8)

Evolution des néovaisseaux choroïdiens compliquant les stries angioïdes

La présence de NVC inactifs ne s'accompagnent pas d'exsudation a été objectivée chez 05 yeux soit :

- Spontanée : néovaisseaux quiescents ou fibrose sous rétinienne.
- Post traitement

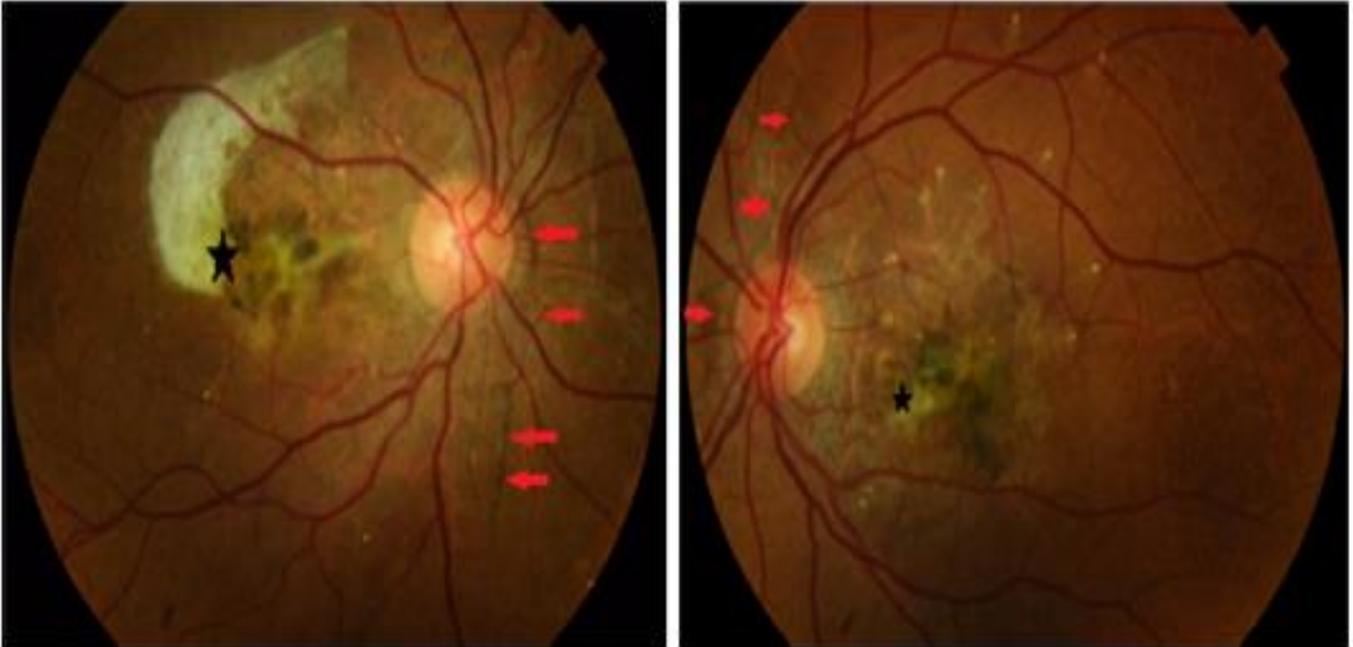


Figure 10. Photo couleur du FO montrant un NVC fibrosé au niveau des 2 yeux (étoile noire) en rapport avec des stries angioïdes (flèches rouges) (patient 2).

5. Signes généraux :

Un examen dermatologique et cardiovasculaire était réalisé systématiquement chez tous les patients à l'admission à la recherche de pathologie associée.

Les stries angioïdes étaient associées à un pseudoxanthome élastique chez cinq patients sur une preuve histologique. (figure11)

Nous n'avons pas trouvés d'autres étiologies.



Figure11 : Pseudoxanthome élastique cutané au niveau de lanuque (patient 5 et 12).

III. Paramètres paracliniques :

1. Angiographie à la fluorescéine :

En angiofluorographie, on note une hyperfluorescence inhomogène dès les temps précoces, maximale aux temps intermédiaires, sans diffusion en l'absence de néovascularisation .

En cas de NVC, on observe une hyperfluorescence précoce du lacis néovasculaire avec diffusion du colorant aux temps tardifs. (figure12)

On pourra alors préciser le siège de la NVC : retro fovéale, juxta fovéale ou extra fovéale.

En cas d'évolution vers une cicatrice fibrogliale, on peut voir une hyperfluorescence a bords concaves avec coloration sans diffusion. Plus rarement, il existe une évolution vers l'atrophie avec également une hyperfluorescence par effet fenêtre.

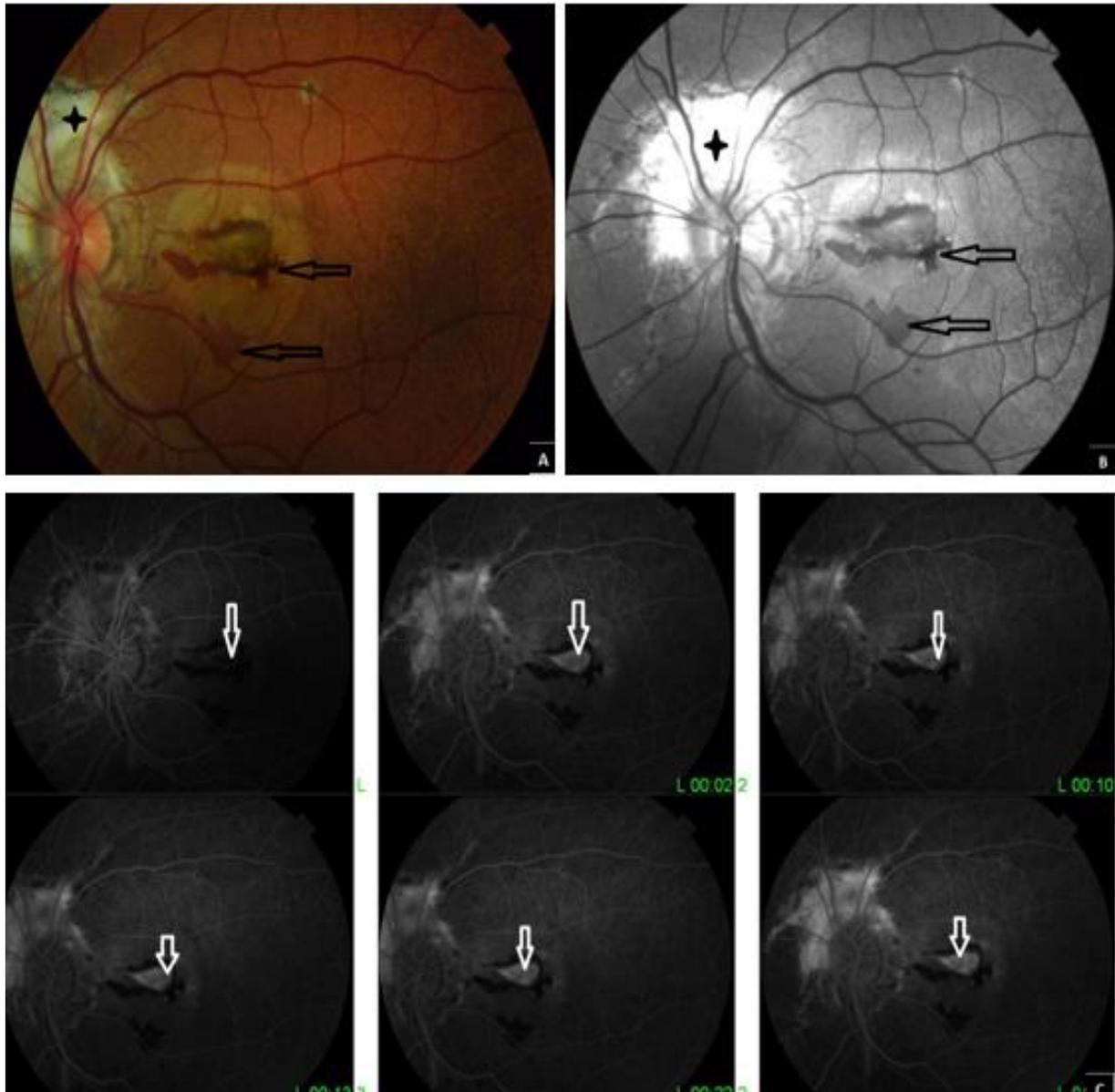


Figure 12. La photo couleur (A) et anerytre (B) montrent une hémorragie rétinienne et sous rétinienne dans l'aire maculaire (flèchesnoires), avec une diffusion précoce (flèche blanche) du NVC qui s'accroît au cours de la séquence angiographique (C). Notez la présence d'une cicatrice péripapillaire en rapport avec un néovaisseau fibrosé (étoile noire) (patient 7).

2. OCT maculaire et OCT angiographie :

a. Stries angiodes et leurs anomalies microvasculaires :

- L'OCT swept source permet de visualiser les ruptures de la membrane de Bruch caractérisant les stries angioïdes.
- Dans l'OCT en face, nous avons trouvé des points hyper-réfléchissants dans 18 yeux dans le plexus profond qui correspondent à des points noirs sur l'OCT-A au niveau du choriocapillaire (figure 13)

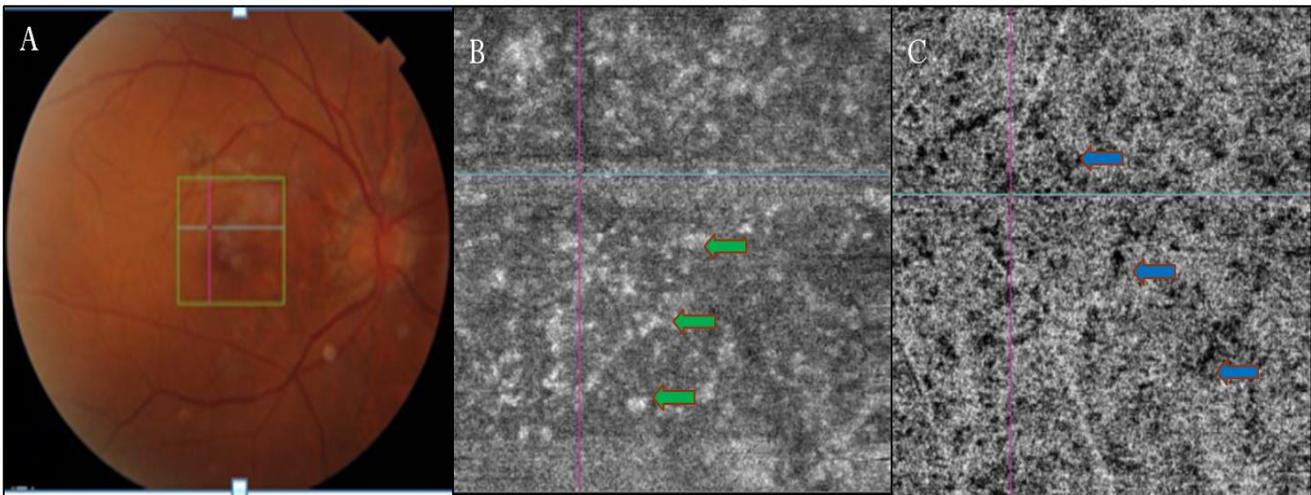


Figure 13 : (A). image photo couleur de l'œil droit du patient montrant des stries angiodes sans NVC

(B) OCT en face dans le plexus profond objective des points hyper-réfléchissants (flèches vertes) correspondant à des points noirs sur l'OCT-A au niveau du choriocapillaire (C)

- Sur l'OCT-A , Il n'y avait pas d'anomalies qualitatives détectables au niveau des plexus superficiel et profond .
- Par contre, dans la rétine externe, des stries étaient détectables chez les patients avec ou sans complications néovasculaires ; Ils se présentent comme un hyposignal dans rétine externe .(figure14)

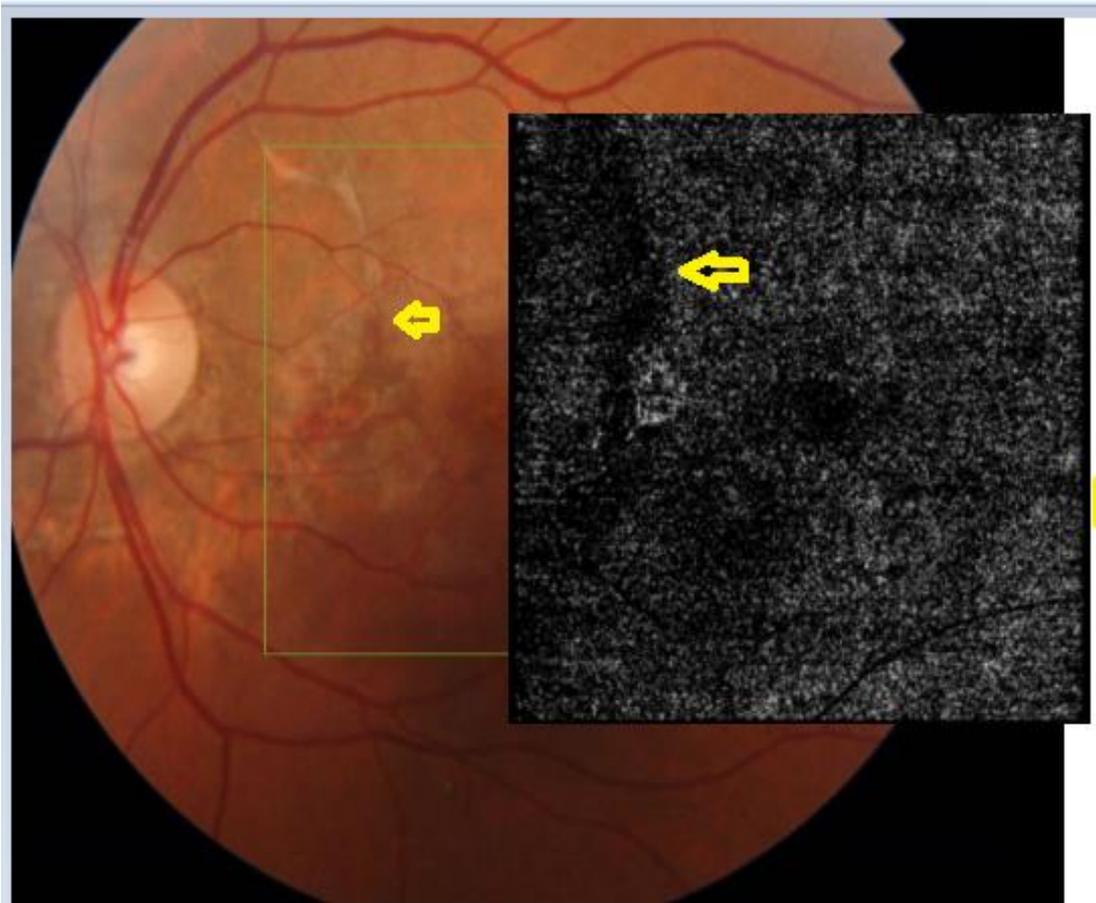


Figure 14 : stries angiodes visible en tant qu'un hyposignal (flèche jaune) sur l'OCT-A avec une coupe passant par la rétine externe

Evolution des néovaisseaux choroïdiens compliquant les stries angioïdes

- En plus, tous les yeux présentaient une raréfaction diffuse du choriocapillaire .(figure15)

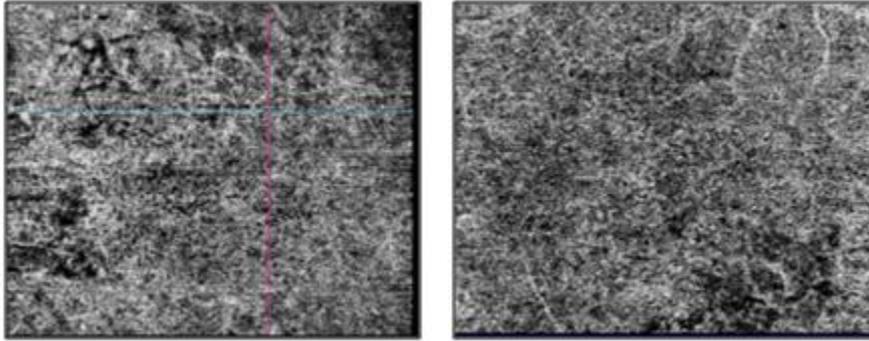


Figure 15 : 2 coupes OCT-A montrant une raréfaction diffuse du choriocapillaire

- Un réseau vasculaire irrégulier (RVN), différent du NVC, a été détecté dans 6 yeux au niveau de la rétine externe et du CC. (figure16 ;17)

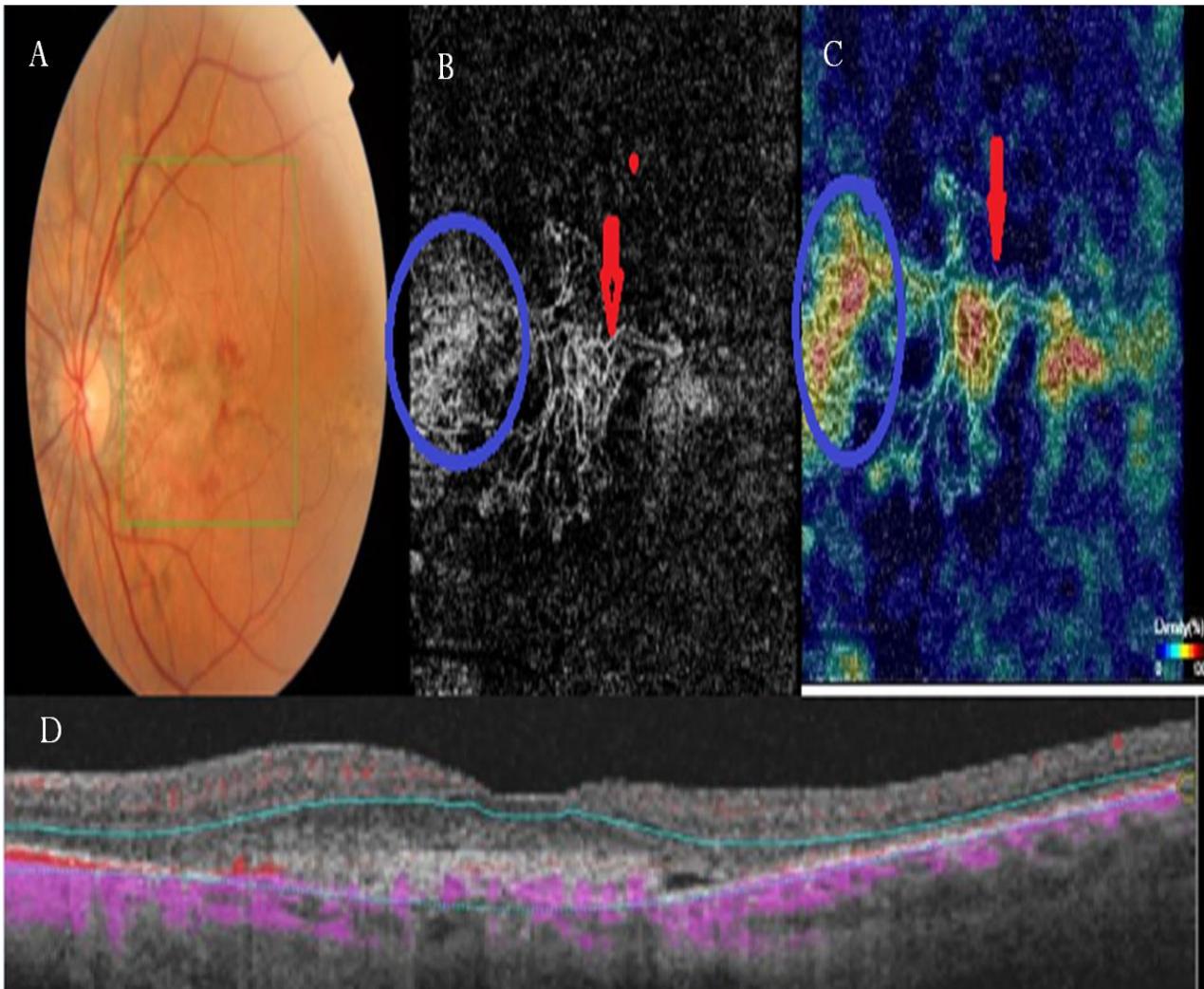
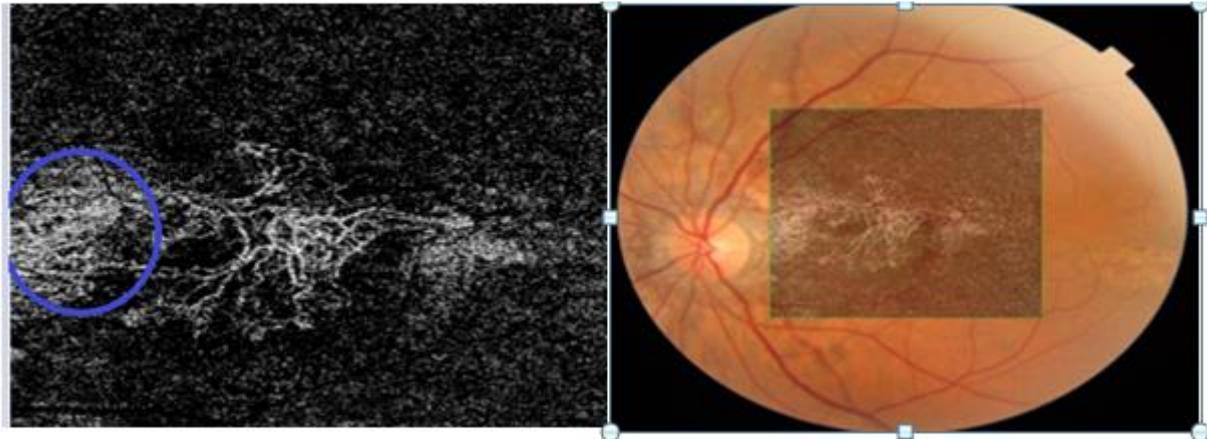


Figure 16 :

A.Photo du fond d'œil gauche objectivant une hémorragie maculaire en rapport avec des stries angiodes

B-C : OCT-A avec une segmentation passant par la rétine externe montre une lésion hyperréfléctive à flux élevé orienté par la flèche rouge avec des franges capillaire enchevêtrés qui correspond au NVC et juste à coté un réseau vasculaire irrégulier entouré par le cercle bleu

D : la coupe OCT bscan correspondante qui confirme l'activité du NVC



Figure(17) Ce RVN semble provenir de la zone temporale péripapillaire vers la macula et en continuité avec la NVC quand détecté.

b. Néovaisseaux choroïdiens :

➤ **Activité :**

L'OCT SS met en évidence les NVC ainsi que leurs activités.

Elle objective une lésion fusiforme hyper réfléchive pré épithéliale accompagnée d'une hypo réfléchivité sous jacente (par effet d'ombre), l'exsudation des NVC est légèrement hyper réfléchive : gris exsudatif conduisant à un DSR hyporéfléctif et des logettes intra rétiniennes (figure18)

La densité de l'hyper réfléchivité est en rapport avec l'ancienneté et l'évolution fibrovasculaire .

L'OCT-A objective des ramifications du lacis néovasculaire choroïdien qui apparaissent en hypersignal de flux et oriente sur l'activité néovasculaire par la présence d'arborisation , de franges capillaires ou d anastomose vasculaire (figure18,20) + complément par des coupes b scan qui confirment l'exsudation de façon directe.

- **Type** : Dans la majorité des cas , les NVC étaient de type 2(figure18) et non classés dans 33 % des cas en raison d'une large cicatrice.

Leur situation dans les couches rétinienne, permet d'identifier les NVC type 1 (sous épithéliaux) des NVC type 2 (sus épithéliaux).

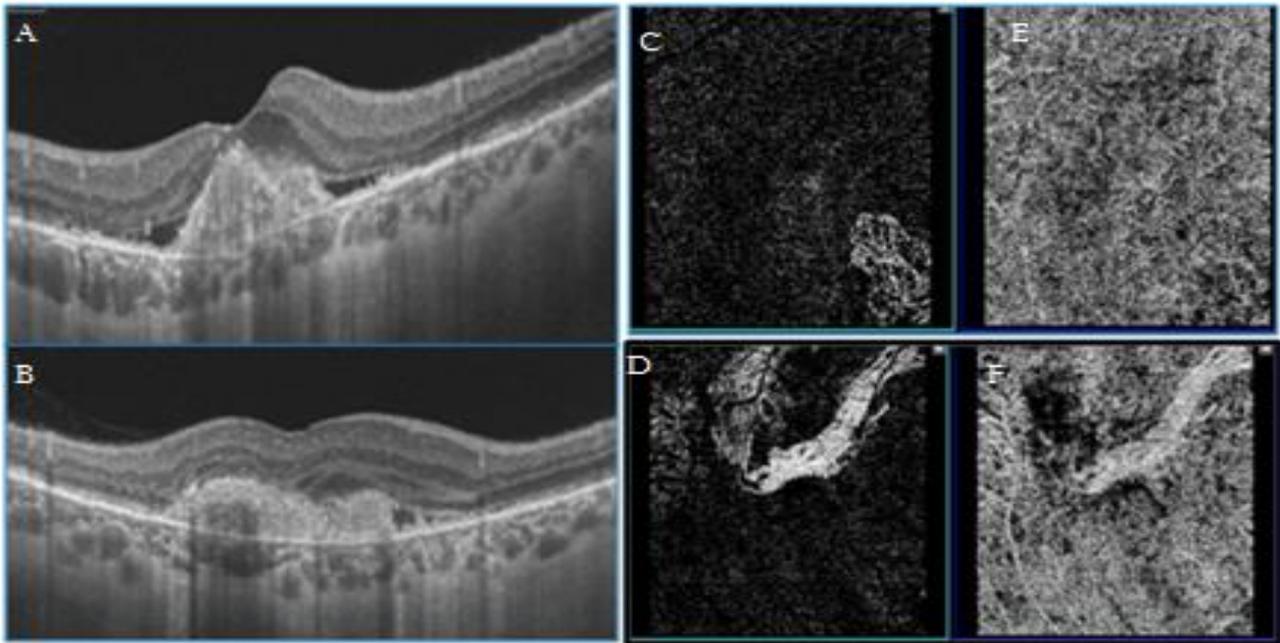


Figure 18 : 2NVC préépithéliaux de type 2

A,B : Au niveau de l'OCT b scan : matériel hyper réfléchitif en sous rétinien avec des signes d exsudation en regard

Coupes OCT-A avec des segmentation passant par le choriocapillaire (E-F) et la rétine externe(C-D) , qui objective la présence du lacis néovasculaire visible même au niveau la rétine externe qui normalement avasculaire , ce qui confirme le type 2 préépithélial du NVC .

- Nous avons retrouvé des localisations **multiples** dans un seul cas. (figure 19)

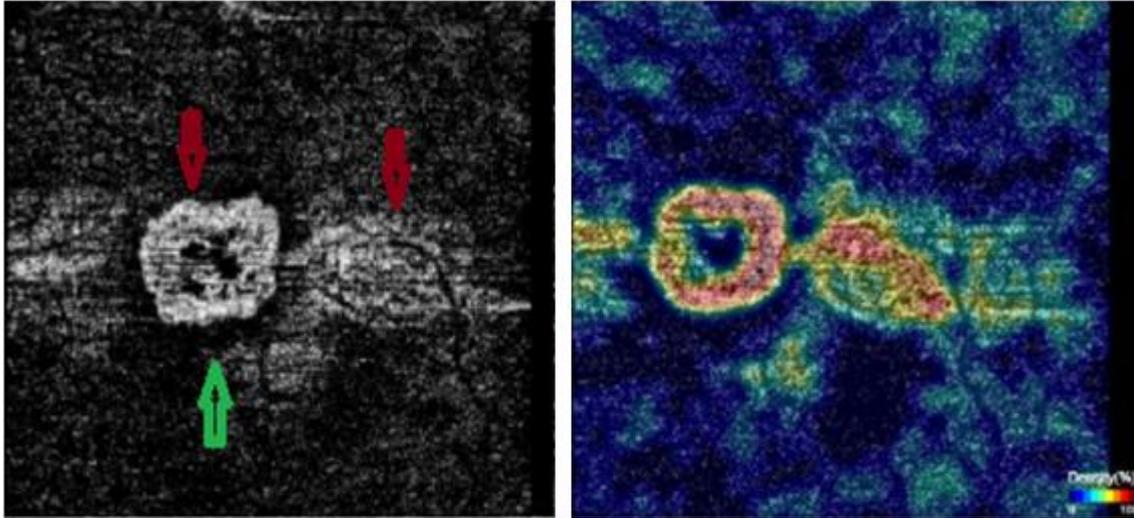


Figure 19 ; L'OCT-A a objectifé 2 NVC dans le même territoire
(flèches rouges)enchevêtrés avec un halo péri-lésionnel (flèche verte)

➤ Morphologie :

En forme d'arbre

❖ En forme de glomérule

❖ En forme de rayon de roue

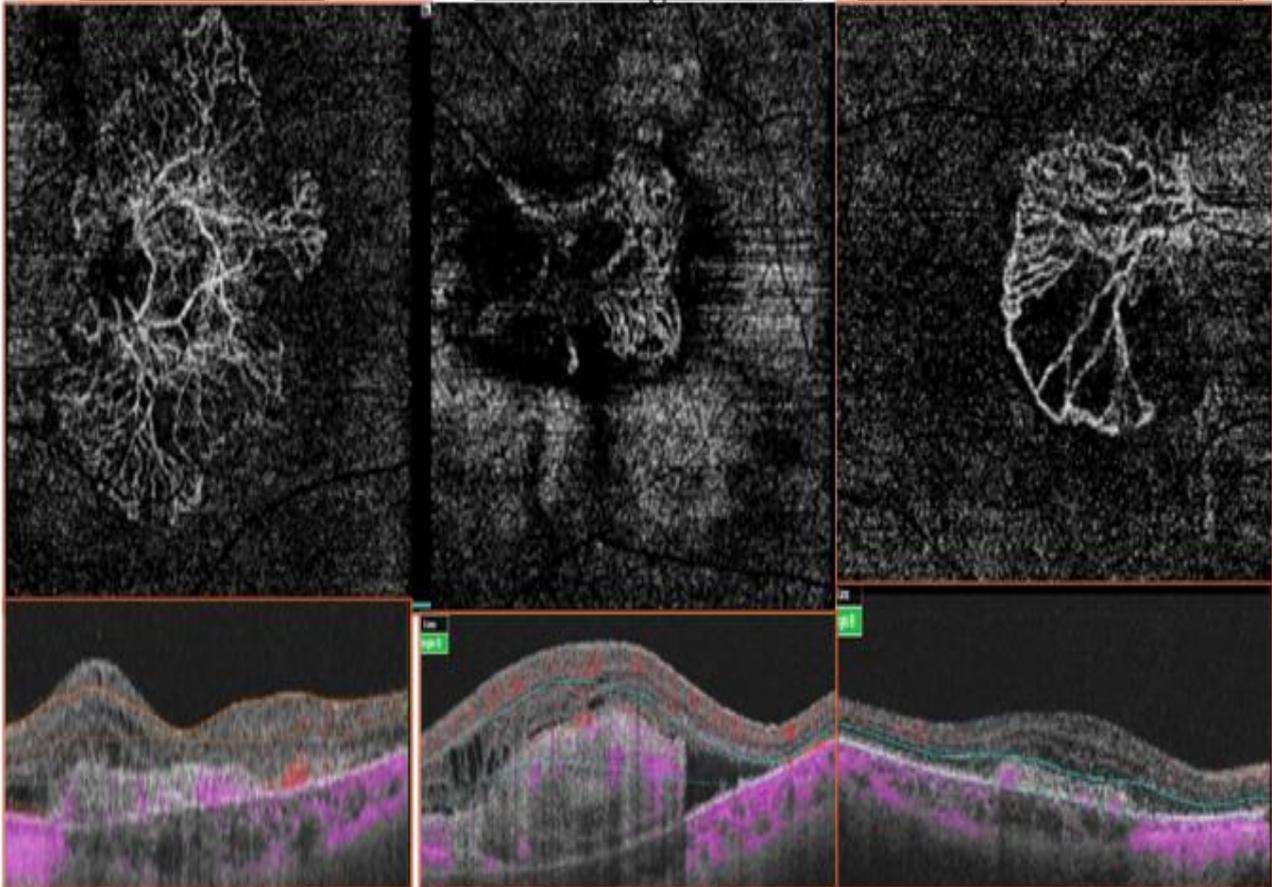


Figure 20 :3 NVC actifs avec 3 morphologies différentes sur l'OCTA au niveau de la rétine externe avec des compléments bscan pour chaque NVC qui confirment leur activité

➤ Inactivité :

En cas d'inactivité, les NVC ne s'accompagnent pas d'exsudation

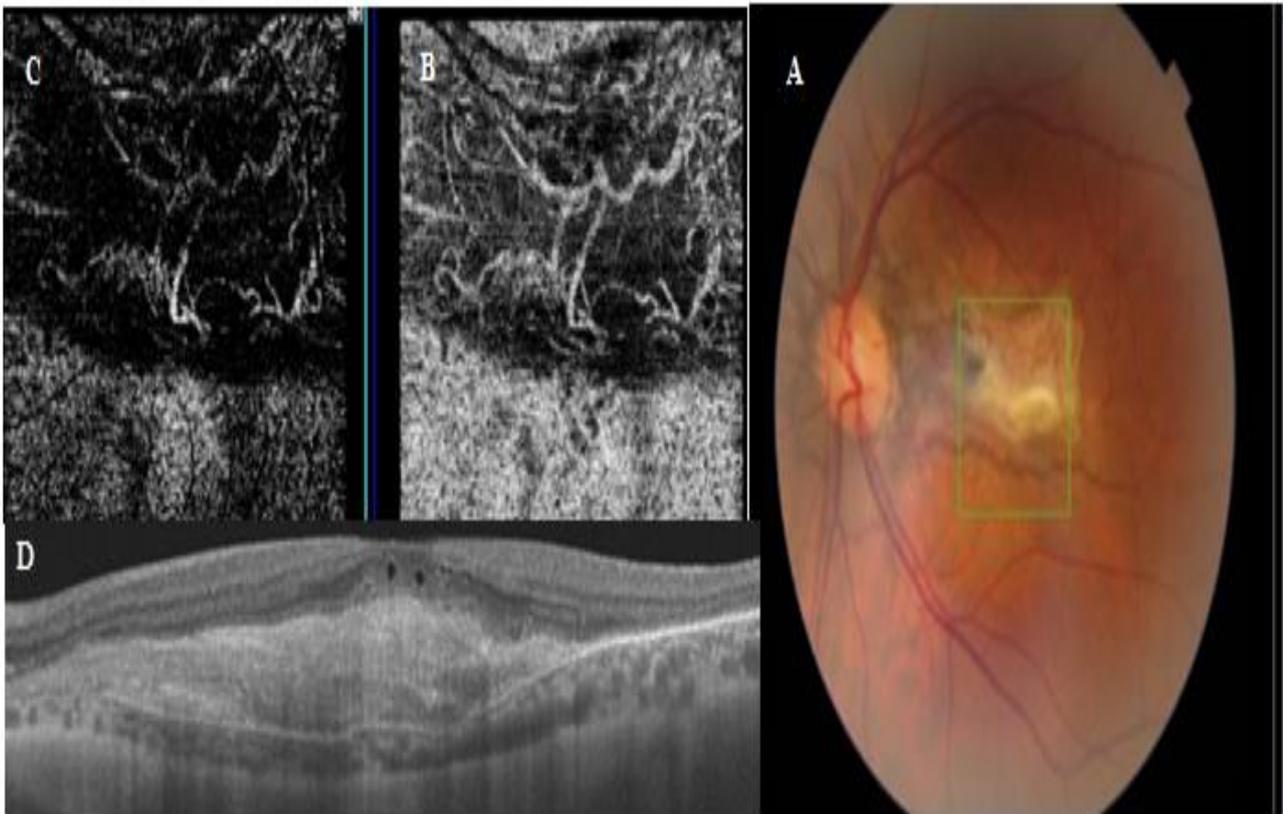


Figure 21 : NVC fibrosé

A : au fond d'oeil , une lésion maculaire jaunâtre d'allure fibrosée ,

B-C : coupes oct-a passant par le choriocapillaire et la rétine externe : VC volumineux , long ,plus rares ; sans boucles qui confirme leurs inactivité

En oct bscan , matériel très hyper réfléctif en sous rétinién sans signes d exsudation en regard

IV. Prise en charge thérapeutique et évolution

La durée moyenne de suivi de cette cohorte de patients était de 14,57 mois \pm 5,3 (extrêmes, de 6—24 mois).

L'injection intravitréenne de molécules anti-VEGF a permis un tournant décisif dans l'évolution de la maladie néovasculaire dans la majorité des patients dans notre série.

Nous avons injecté 16 yeux d'anti-VEGF dont 10 yeux par du bévacizumab ,4 autres yeux initialement par du bévacizumab puis switch vers de l'alfibercept vu la non réponse initiale , et 2 yeux d'emblée par de l'alfibercept , alors que l'abstention thérapeutique était de mise pour les cas dépassés de fibrose cicatricielle (5 yeux)

Après traitement, la MAVC était $< 2/10$ dans 12,5 % des cas, entre $[2/10; 5/10]$ dans 50 % des cas et chez 37,5 % des patients celle-ci était $\geq 5/10$.

La moyenne d'épaisseur centromaculaire est passée de 424,25 $\mu\text{m} \pm 137,03$ à l'admission, à 255,75 $\mu\text{m} \pm 50,14$ en posttraitement

Nous n'avons pas noté d'effets secondaires ou de des IVT d'anti-VEGF, notamment pas de cas d'endophtalmie, d'hypertonie oculaire, de décollement de rétine ou d'effets systémiques.

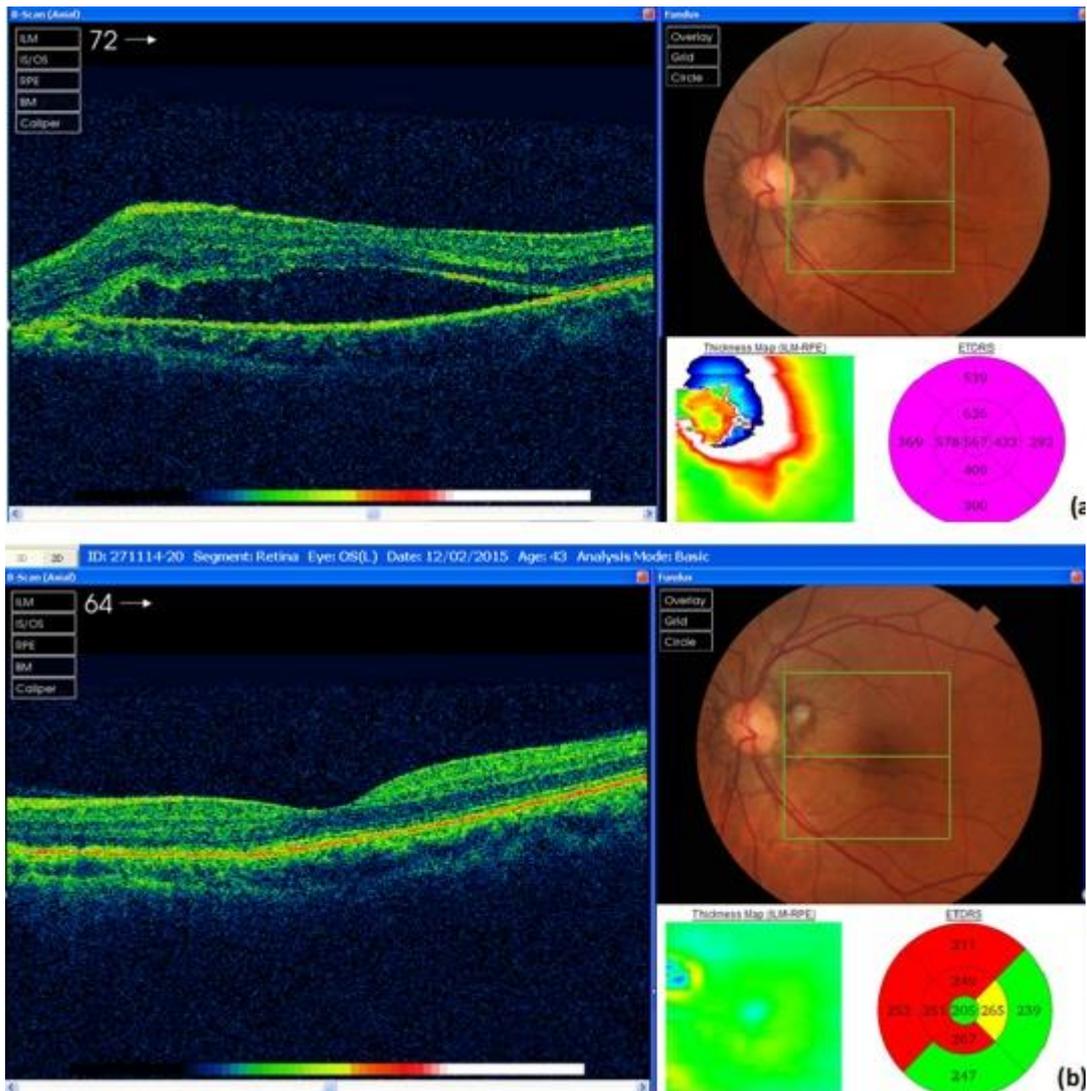


Figure 22. Aspect OCT d'un NVC péripapillaire chez un patient de 42 ans avant et après 3 IVT de bévazumab (12 mois de suivi). À noter la résorption de l'hémorragie et du décollement séreux rétinien, ainsi que la normalisation de l'épaisseur maculaire centrale (patient 1).

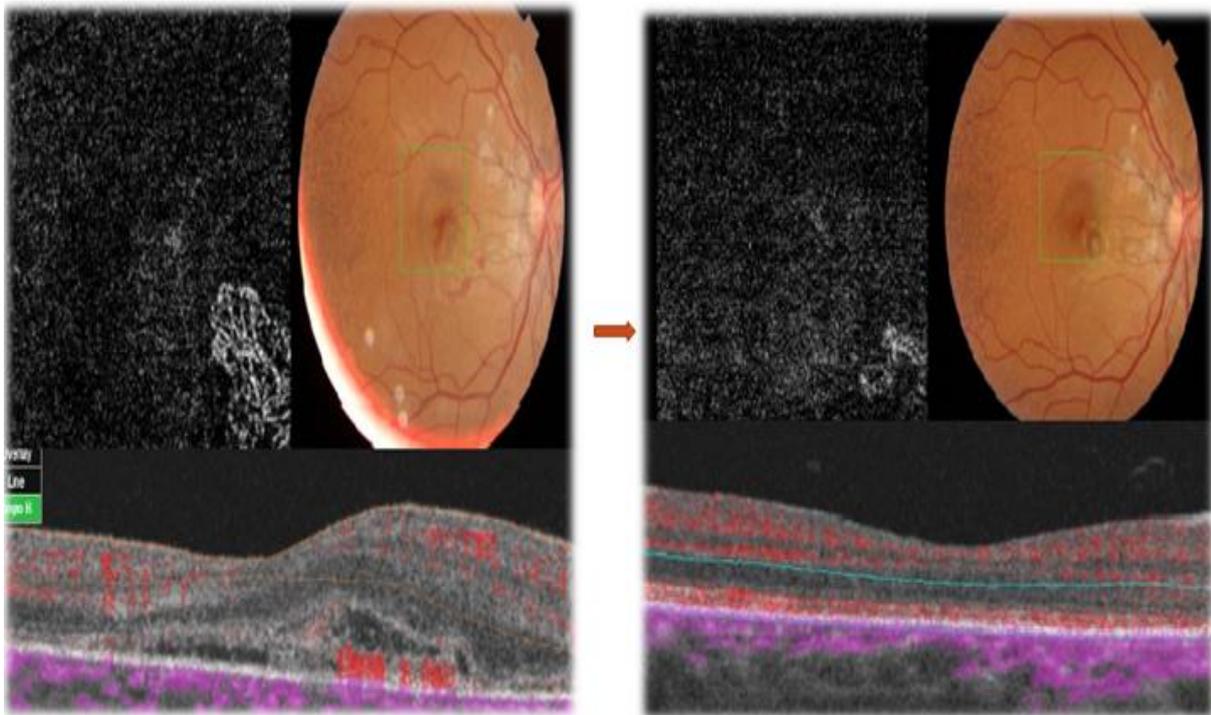


Figure 23 : Aspect OCT d'un NVC chorodien chez un patient de 36ans avant et après 1 IVT de bécavizumab . À noter une diminution de la taille et de la densité du lacis néovasculaire sur l'OCT-1 en corrélation avec la disparition des phénomènes exsudatifs

Evolution des néovaisseaux choroïdiens compliquant les stries angioïdes

Patients	MAVC initiale	MAVC finale	ECM initiale (µm)	ECM finale (µm)	Nombre d'IVT
P1	OG : CLD à 1m	10/10	567	208	3
P3	OD : 2/10 OG : 1/10	OD : 2/10 OG : 3/10	250 313	179 271	3 4
P4	OD : 5/10	OD : 7/10	388	279	5
P5	OD : 2/10	OD : 2/10	266	206	5
P6	OD : CLD à 4m OG : CLD à 2m	OD : 3/10 OG : 0.5/10	490 540	279 306	6 6
P7	OG : CLD à 1m	OG : 7/10	530	300	3
P9	OD : 01/10 OG : CLD à 2m	OD : 08/10 OG : 02/10	348 527	245 290	4 4

Figure 24 : tableau d'évolution de l'acuité visuelle et de l'épaisseur centro-maculaire chez les patients traités par IVT de Bévacizumab

DISCUSSION

I. Histologie :

Histologiquement, ces stries correspondent à des craquelures dans la portion collagène et élastique de la membrane de Bruch fragilisée par une surcharge calcique, Les néovaisseaux choroïdiens s'infiltrent à travers les lignes de rupture dans l'espace sous-rétinien ou sous l'épithélium pigmentaire [16].

Dans les stades précoces, il n'y a pas de modification de la rétine neurosensorielle. Ensuite, apparaît une atrophie de la choriocapillaire, de l'EP rétinien et des photorécepteurs. Les cellules de l'EP qui avoisinent la strie manquent des granules pigmentées [17].

La néovascularisation est caractérisée par la présence de tissu fibrovasculaire qui désorganise l'architecture rétinienne, avec au stade ultime une cicatrice maculaire disciforme de grande taille.

II. L'angiogenèse et roles du vegf :

Contrairement à la vasculogenèse, qui est le mécanisme normal de formation des vaisseaux pendant la période embryonnaire, l'angiogenèse correspond à la formation de néovaisseaux à partir de cellules endothéliales normalement quiescentes. Elle intervient en réponse à un déséquilibre entre facteurs de croissance et facteurs inhibiteurs, observé dans certaines situations physiologiques (ischémie tissulaire, réparation tissulaire) ou accompagnant certains processus pathologiques (tumoral, dégénératif ou inflammatoire).

Ainsi, l'angiogenèse est bénéfique lorsqu'elle participe par exemple au remodelage cardiaque ou à la cicatrisation, mais elle est responsable des complications néovasculaires de la dégénérescence maculaire liée à l'âge ou à la rétinopathie diabétique.

Le processus de l'angiogenèse est complexe, comprenant une succession de

plusieurs étapes qui sont

- La vasodilatation des vaisseaux préexistants
- L'augmentation de la perméabilité vasculaire
- La dégradation de la matrice extracellulaire
- L'activation et prolifération des cellules endothéliales
- La différenciation, la maturation puis le remodelage des cellules endothéliales

Au fil des progrès on a pu identifier et caractériser un grand nombre de facteurs de croissance, régulant la croissance et le métabolisme cellulaire et par conséquent jouent un rôle primordial dans les différentes étapes de l'angiogenèse.

1. L'epidemal growth factor EGF :

Au cours de la rétinopathie proliférative l'EGF qui est présent dans le plasma et les plaquettes pourrait agir en combinaison avec la thrombine dans les capillaires rétiniens occlus en stimulant la prolifération endothéliale [18] et la synthèse de l'activateur tissulaire du plasminogène. [19]

2. Le platelet-derived growth factor PDGF:

Le PDGF est une protéine d'un poids moléculaire de 30 a 17 kilo daltons, c'est le principal facteur de croissance présent dans le sérum, par sa puissante action mitogène et chimiotactique sur les fibroblastes, il joue un rôle important dans le développement des voiles fibreux qui accompagnent habituellement les néovaisseaux pré-rétiniens. [20]

3. Les insulin-like growth factors IGF:

Les deux principaux représentants du groupe sont l'IGF-I ou somatomedine C et l'IGF II ou somatomedine A.

4. Le vascular endothelial growth factor V E G F :

Le VEGF, dont l'existence est suspectée depuis 1948 (facteur X de Michaelson), est en fait une famille de facteurs de croissance (A B C D E). [21]

Le principal régulateur de l'angiogenèse est le VEGF-A ; C'est une glycoprotéine homodimère de 46 DKa, dont il existe plusieurs formes (selon le nombre d'acides aminées) : 121 ; 145 ; 165 ; 183 ; 189 et 206. Le 121 et 165 sont les plus produites au niveau rétinien.

Tous les isoformes du VEGF-A, avec 165aa ou plus, possèdent deux domaines, l'un se liant au récepteur du VEGF (présent dans tous les isoformes), l'autre se liant à l'héparine (absent des isoformes moins de 165aa et des formes clivées).

Il existe trois récepteurs du VEGF qui se situent à la surface des cellules endothéliales.

Les rôles de VEGFR-1(ou flt-1) et VEGFR-3 sont encore mal connus ; Le VEGFR-2 est le principal médiateur de l'effet angiogénique par l'intermédiaire de l'activation d'un domaine tyrosine kinase intracellulaire. [22]

Par ailleurs, il ne faut pas oublier que le VEGF joue également un rôle dans la physiologie oculaire, ainsi dans l'œil sain l'épithélium pigmentaire contient une forte concentration de VEGF et de son récepteur.

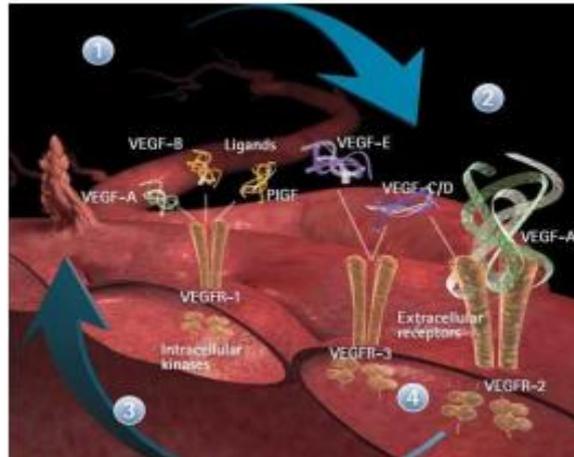


Figure 1 : l'Angiogenèse conséquence de la fixation du VEGF-A aux récepteurs R1 et

R2

- 1 : Activation de la production de VEGF en amont
- 2 : Liaison de VEGF a son récepteur
- 3 : VEGFR-2 est le principal médiateur de l'effet angiogénique
- 4: Autres variantes de VEGFR jouant un rôle secondaire de ce processus

4.1. Les rôles du VEGF sont :[23]

- Le développement embryologique de la vascularisation normale.
- Le maintien d'un flux sanguin suffisant.
- La trophicité pour la chorio-capillaire.
- Le maintien de la fenestration.
- La neuroprotection

4.2. Les propriétés du VEGF :

Après sa fixation à son récepteur, le VEGF est : [24, 25]

Un inducteur de perméabilité vasculaire par :

- Altération des cellules endothéliales.
- Fenestration et dissolution des jonctions étanches

Un stimulateur de l'angiogenèse, processus complexe caractérisé par ↓ [26] :

- La vasodilatation des vaisseaux préexistants.

Evolution des néovaisseaux choroïdiens compliquant les stries angioïdes

- L'augmentation de la perméabilité vasculaire.
- La dégradation de la matrice extracellulaire.
- L'activation et prolifération des cellules endothéliales.
- La migration et constitution de colonnes.
- La différenciation des cellules.
- La maturation et le remodelage.

III. Diagnostic

1. Aspects cliniques :

Les stries angioïdes sont asymptomatiques en l'absence de progression fovéolaire d'une strie et en l'absence de complications, le plus souvent découvertes fortuitement lors d'un examen ophtalmologique.

L'aspect habituel est celui de stries partant directement de la papille ou d'un cercle péripapillaire [27].

Elles peuvent être de couleur rouge, ou parfois plus sombres : marron ou grises [28].

Les stries sont d'épaisseur variable (50 à 500 μ m) devenant plus fines lors de leur progression centrifuge, il est rare qu'elles aillent plus loin que l'équateur.

Un syndrome maculaire peut survenir lorsque la fovéa est atteinte par une strie ou en cas de complication néovasculaire.

Les stries angioïdes ont été rapportées dans certaines pathologies générales dont les plus fréquentes sont : le pseudoxanthome élastique (85 % des patients atteints de PXE présentent des stries angioïdes) [29] ; le syndrome d'Ehlers–Danlos de type 6 ; la maladie de Paget et certaines hémoglobinopathies notamment la drépanocytose [3,29].

Dans notre série, chez 5 patients , les stries angioïdes étaient associées à un pseudoxanthome élastique (PXE).

2. Stries angiodes et pseudoxanthome élastique :

L'association au PXE a été décrite par Groenblad et Strandberg en Suède en 1929 [30,31].

Il s'agit d'une association systémique importante à connaître puisque jusqu'à 85 % des patients avec un PXE peuvent présenter des signes oculaires, habituellement après la deuxième décennie.

Les signes cutanés comprennent la présence de papules jaune-blanc situées sur les zones de flexion sur le cou, les aisselles, l'aîne et le creux poplité avec un aspect en « peau de poulet » [27].

Une atteinte extrêmement polymorphe du système cardiovasculaire, souvent asymptomatique au stade initial peut générer : une diminution des pouls périphériques, hypertension artérielle, angine de poitrine, prolapsus valvulaire mitral, claudication intermittente, hémorragies méningées, des hémorragies digestives et de rares cardiopathies restrictives [27], qui font toute la gravité de la maladie.

Chez les porteurs de pseudoxanthome élastique, les signes associés aux stries angioïdes que l'on peut rencontrer à l'examen du fond d'oeil comprennent [28] :

- Aspect en « peau d'orange » : il s'agit de modifications pigmentaires, localisées en temporal de la macula , de couleur jaunâtre, ressemblant à de petits drusen. La peau d'orange peut précéder l'apparition des stries de plusieurs années ;
- Corps cristallins : il s'agit de lésions atrophiques focales en moyenne périphérie ou au pôle postérieur , parfois entourés d'un halo d'hyperplasie pigmentaire et se terminant par une atrophie en queue de comète pointée vers le pôle postérieur. Ils seraient pathognomoniques du PXE [27] .

A l'inverse des autres signes rencontrés au FO ; drusen de la papille : ils peuvent être observés dans les cas de stries angioïdes de toute étiologie (dans 21 % des cas de PXE et 25 % des cas de SA d'autre origine) [28]. Ils sont caractérisés par une forte autofluorescence et peuvent se compliquer de troubles du champ visuel, de néovascularisation et de neuropathie Optique.

3. Complications oculaires

3.1. Ruptures de la membrane de Bruch et hémorragies d'une strie

Même en cas de traumatisme minime, il peut apparaître des de la MB chez un patient porteur de SA, ainsi que des hémorragies le long des stries [28]. Le diagnostic différentiel avec une néovascularisation doit être envisagée puisque impliquant une prise en charge différente.

3.2. Néovascularisation choroïdienne

Les signes fonctionnels sont ceux de tout syndrome maculaire: baisse d'acuité visuelle, métamorphopsies.

La fréquence de la néovascularisation a été estimée à 50,9 % dans une grande série de 51 patients suivis pour PXE [33].

Dans les autres associations systémiques comme la drépanocytose, il y aurait moins d'altérations maculaires suite à une néovascularisation [32].

Cette complication néovasculaire est liée à un pronostic fonctionnel et anatomique péjoratif chez des patients de moins de 60 ans

4. Sur le plan Paraclinique :

- Sur les clichés en lumière verte : les SA sont habituellement bien visibles et apparaissent sombres. En revanche, elles apparaissent moins contrastées en lumière bleue et à peine visibles en lumière rouge. Les clichés en autofluorescence permettent de rechercher les éventuels drusens associés.

- En angiographie à la fluorescéine : les stries, qui sont parfois visibles alors qu'on ne les voit pas au fond d'oeil, ont un comportement très variable : classiquement hyper-fluorescentes de manière hétérogène aux temps précoce et moyen de la séquence du fait d'un amincissement de l'EPR (effet fenêtre) ou en raison d'un amincissement de la choriocapillaire, elles peuvent parfois apparaître hypofluorescentes s'il existe beaucoup de pigments (effet masque) [34].

En cas de NVC, on observe une hyperfluorescence précoce du lacis néovasculaire avec diffusion du colorant aux temps tardifs. On pourra alors préciser le siège de la NVC : retrofovéale, juxtafovéale ou extrafovéale.

La membrane néovasculaire peut prendre naissance :

- A partir des bords de la strie ;
- Au niveau d'une zone de rupture de la membrane de Bruch posttraumatique.

Les hémorragies rétiniennes éventuelles apparaissent hypofluorescentes par effet masque.

- En angiographie au vert d'indocyanine, on peut voir le réseau complet de SA sous la forme d'une hyperfluorescence tardive avec phénomène de diffusion en cas de NVC. Les SA ainsi que la NVC éventuelle sont parfois mieux visibles en angiographie au vert d'indocyanine [34].

En cas d'évolution vers une cicatrice fibrogliale, on peut voir une hyperfluorescence à bords concaves avec coloration sans diffusion. Plus rarement, il existe une évolution vers l'atrophie avec également une hyperfluorescence par effet fenêtre.

- L'OCT permet de visualiser les ruptures de la membrane de Bruch caractérisant les stries angioïdes.

Dans le cadre du PXE, il a été décrit des interruptions focales de la membrane de bruch, sans altération de la ligne de l'EP précocement, puis pouvant être altérée de manière focale, voire décollée ou absente. Ces anomalies sont visibles dans des zones où les stries sont absentes, donc il s'agit sans doute d'une technique plus sensible d'imagerie que les autres (rétinophotographie ou angiographie) pour explorer cette pathologie [35].

L'OCT met en évidence les NVC ainsi que leurs activités, elle objective une lésion fusiforme hyper réfléchive pré épithéliale accompagnée d'une hypo réflectivité sous jacente (par effet d'ombre), au sein de cette hyper réflectivité inhomogène, existe une interruption de l'EPR.

La densité de l'hyper réflectivité est en rapport avec l'ancienneté et l'évolution fibrovasculaire. .

L'exsudation des NVC est légèrement hyper réfléchive : gris exsudatif conduisant à un DSR hyporéfléctif et des logettes intra rétinienne.

- En OCT angiographie :

Cette étude présente également l'intérêt de l'OCT-A dans la SA. Les anomalies prédominent au niveau de la rétine externe et au niveau du choriocapillaire ,

Les SA étaient détectables en tant qu'un hyposignal dans les yeux sans complications néovasculaires, mais mal détectée en cas de NVC.

De plus, un RVN a été retrouvée dans 6 yeux, et lorsque la strie implique la macula, ce réseau remplissait les espaces entre les SA. En cas de NVC, le RVN semble être localisé à l'origine de la NVC.

Ces résultats ressemblent à la configuration du réseau vasculaire dans la

vasculopathie choroïdienne polypoïdale (VPC) où le réseau vasculaire ramifié était localisé anatomiquement dans l'espace entre l'EPR et la membrane de Bruch sur l'OCT-A [35]

En cas de NVC, les ramifications du lacis néovasculaire choroïdien apparaissent en hypersignal de flux avec de nombreuses boucles anastomosés.

Leur situation dans les couches rétinienne, peut identifier les NVC type 1 (sous épithéliaux) des NVC type 2 (sus épithéliaux).

La visualisation d'un lacis néovasculaire__n'est pas synonyme d'activité néovasculaire.

L'OCT-A oriente sur l'activité néovasculaire par la présence d'arborisation , de franges capillaires ou d anastomose vasculaire + complément par des coupes b scan qui confirment l'exsudation de façon directe.

Dans notre série, la majorité des cas avaient des NVC de type 2 , avec une forme enchevêtrée, surtout dans les NVC nouvellement diagnostiqués, avec un halo périlésionnel sombre avec des différents morphologies.

Ces constatations sont différentes de ceux de la NVC myopique et de la DMLA mais plus fréquemment observée dans les épithéliopathies chroniques [36;37;38] .

Dans notre série, le nombre de nouvelles NVC est faible pour conclure sur la prédominance de ces formes mais sont également trouvés par Gal-Or et al. [39]

IV. Sur le plan thérapeutique

En l'absence de complication, les stries angioïdes restent asymptomatiques et ne requièrent aucun traitement, par contre, il est recommandé de suivre des mesures préventives notamment d'éviter les traumatismes oculaires directs ou indirects [29,40], de faire un contrôle ophtalmologique régulier et de consulter en urgence en cas de syndrome maculaire [29]

La photocoagulation au laser Argon a été le seul traitement disponible pendant longtemps, elle était proposée pour le traitement des NVC extrafovéolaires, les résultats fonctionnels étaient décevants avec des récurrences fréquentes (88 % à 5 ans) [29].

D'où la nécessité de retraitement entraînant souvent un élargissement de la cicatrice et donc un scotome pouvant impliquer la région fovéolaire [41].

La photothérapie dynamique (PDT) a fait l'objet de plusieurs publications dans le traitement des NVC extra-, juxta- et rétrofovéolaires, mais sans aucun bénéfice visuel dans la majorité des cas.

Au contraire, un élargissement de la membrane néovasculaire avec baisse de l'acuité visuelle a été noté [15,29,41].

Les anti-VEGF ont prouvé leur efficacité dans le traitement des NVC compliquant la dégénérescence maculaire liée à l'âge et la myopie forte [8,9], en se basant sur ces résultats, les premières publications concernant le traitement des NVC compliquant les stries angioïdes par des IVT d'anti-VEGF datent de 2006 [29].

Nous avons montré, à travers cette étude, un taux de stabilisation ou d'amélioration de l'acuité visuelle de l'ordre de 70% chez les yeux injectés par bécacizumab et 100 % chez les yeux injectés par de l'alfibcept, avec 35% de patients qui avaient une MAVC post-thérapeutique supérieur strictement à 5/10. Nos

Evolution des néovaisseaux choroïdiens compliquant les stries angioïdes

résultats rejoignent ceux de la littérature, en effet, plusieurs petites séries de patients traités par bévacicumab ont rapporté un taux de stabilisation ou d'amélioration de l'acuité visuelle de plus de 80 %.

	Nombre des yeux	Suivi moyen (mois)	Nombre moyen d'IVT	Taux de stabilisation /amélioration(%)
Bhatnagar et al.	9	6,00	1,8	100
Weigand et al	9	19,00	4,4	88,8
Neri et al	11	23,80	3,5	100
Sawa et al	15	19,00	4,5	87
Notre série	14	14		70

Figure 2 : tableau montrant la Comparaison des différentes séries de patients traités par bévacicumab avec notre série.

D'autres études incluant des patients traités par ranibizumab ont été dernièrement publiées. La plus grande est celle de Mimoun et al. [15] regroupant 35 yeux avec un suivi moyende 24,1 mois et un taux de stabilisation ou d'amélioration de la MAVC de 85,7 %.

Nos résultats ont montré également une diminution significative de l'épaisseur maculaire centrale ($255,75 \text{ um} \pm 50,14 \text{ u m}$ en moyenne par rapport à $424,25 \text{ um} \pm 137,03$ avant traitement « $p = 0,005$ »).

Weigand et al. ont révélé, dans leur série, une moyenne de régression de l'épaisseur centromaculaire de 67 microns après l'instauration d'IVT de bévacizumab, avec résolution complète du liquide sous-rétinien (LSR) au niveau de tous les yeux après une ou deux IVT de bévacizumab (moyenne de 1,3 IVT), à l'exception d'un seul patient qui n'a jamais présenté une résorption du liquide sous-rétinien [42].

Le schéma d'IVT utilisé dans notre étude et celle de Mimoun et al. est celui suggéré par l'étude Pronto [15 .43] (Prospective optical coherence tomography imaging of patients with neovascular age-related macular degenera-tion treated with intraocular ranibizumab) et qui reste le plus employé, il consiste à faire 3 IVT initiales à un mois d'intervalle, puis un suivi mensuel et retraitement en fonction de l'acuité visuelle, l'épaisseur maculaire en OCT et la présence de diffusion en angiographie.

Le rythme de suivi n'est pas consensuel, la plupart des auteurs optent pour une surveillance rapprochée et prolongée à cause des récives fréquentes, parfois dans un site différent des années après l'épisode initial [15 ,41,44].

À travers notre série, nous avons pu illustrer également l'évolution naturelle extrêmement sévère de cette complication des stries angioïdes, en se référant à l'acuité visuelle des yeux non injectés et qui ne dépassait pas 1/10 pour 3 yeux, un oeil avait une acuité à 8/10, vu que la fibrose épargnait la région maculaire.

CONCLUSION

Les stries angioïdes sont des lésions rares du fond d'oeil. Elles sont souvent associées à des pathologies générales telles le pseudoxanthome élastique

Les néovaisseaux choroïdiens maculaires est une complication cécitante des stries angioïdes, le risque de bilatéralisation à court terme souligne l'importance de la surveillance du 2^e oeil.

L'imagerie multimodale a largement contribué au diagnostic et à la compréhension de la maladie.

L'OCT-A permet facilement, de façon non-invasive:

- Un suivi des patients atteints de stries angioïdes ,
- La détection des complications des néovasculaire,
- Le suivi des nvc traités

Cependant, sa place n'est pas encore clairement définie en pratique courante avec un risque encore non négligeable de faux négatifs ou de faux positif, et son utilisation doit impérativement être couplée à l'OCT classique B-scan

Les IVT d'anti-VEGF constituent le seul traitement capable de stabiliser, voire améliorer la vision en cas NVC associés aux stries angioïdes, tout en préservant au maximum l'intégrité des structures rétiniennes en évitant l'apparition de cicatrice centrale, mais aux prix d'une prise en charge précoce des patients, d'injections itératives et d'un suivi prolongé.

RESUME

Les stries angioïdes sont des lésions rares du fond d'oeil. Elles sont souvent associées à des pathologies générales telles le pseudoxanthome élastique ; réalisant des zones de fragilité qui favorisent le passage de néovaisseaux choroïdiens (NVC) maculaires dans l'espace sous rétinien.

Notre objectif était de rapporter la capacité de l'OCT-angiographie (OCTA) à détecter de manière non invasive, les anomalies microvasculaires et les complications néovasculaires dues aux stries angoides et de décrire les caractéristiques morphologiques de néovaiseaux choroidiens(NVC) et secondairement à décrire les caractéristiques épidémiologiques, cliniques , paracliniques et évaluer l'efficacité des injections intravitréennes (IVT) de bévacicumab et d'alfibercept dans le traitement NVC compliquant les stries angioïdes et secondairement à décrire les caractéristiques épidémiologiques, cliniques et évolutives de cette pathologie.

Il s'agit d'une cohorte prospective et observationnelle menée au service d'ophtalmologie du CHU Hassan II de Fès, qui inclue 21 yeux de 12 patients présentant des néovaisseaux choroidiens associés à des stries angioïdes, suivis entre janvier 2018 et janvier 2022.

Tous nos patients ont consulté pour une baisse de l'acuité visuelle, associée parfois à des métamorphopsies et à un scotome central .

La présence de NVC compliquant des stries était bilatérale chez 09 patients ; et unilatérale chez seulement trois sujets. Les stries angioïdes étaient associées à un pseudoxanthome élas-tique (PXE) chez cinq patients .

L'acuité visuelle à l'admission était $< 1/10$ chez 75 % des patients .

Sur l'OCTA ,une raréfaction diffuse de la choriocapillaire a été détectée dans 94% des cas. Des stries étaient visibles dans les yeux ne présentant pas de complications néovasculaires et présentant une atteinte maculaire sous forme d'hyposignal de la rétine externe.

Evolution des néovaisseaux choroïdiens compliquant les stries angioïdes

Ces NVC étaient , de type 2 dans la majorité des cas et non classés dans 33 % des cas en raison d'une large cicatrice. Nous avons trouvé des NVC multiples dans un seul cas.

La forme des NVC était enchevêtrée dans 65 % des cas avec halo péri-lésionnel dans les NVC nouvellement formés avec plusieurs morphologies.

La durée moyenne de suivi de cette cohorte de patients était de 14,57 mois.

L'injection intravitréenne de molécules anti-VEGF a permis un tournant décisif dans l'évolution de la maladie néovasculaire dans la majorité des patients dans notre série .

L'abstention thérapeutique était de mise pour les cas dépassés de fibrose cicatricielle (4 yeux).

Nous n'avons pas noté d'effets secondaires ou de complications des IVT d'anti-VEGF, notamment pas de cas d'endophtalmie, d'hypertonie oculaire, de décollement de rétine ou d'effets systémiques.

Les néovaisseaux secondaires aux stries représentent environ 5% des néovaisseaux du sujet jeune de moins de 50 ans.

L'OCT-A dans notre étude a permis la détection et la surveillance précoces des stries angioïdes et de leurs complications néovasculaires , leurs formes ainsi que les signes d'activité ou d'inactivité

En l'absence de complication, les stries angioïdes restent asymptomatiques et ne requièrent aucun traitement.

Evolution des néovaisseaux choroïdiens compliquant les stries angioïdes

Le traitement des NVC compliquant les stries angioïdes par des IVT d'anti-VEGF datent de 2006 .Nous avons montré, à travers cette étude, un taux de stabilisation ou d'amélioration de l'acuité visuelle de l'ordre de 100 % après IVT d'antiVEGF surtout avec de l'afibercept, avec 35% de patients qui avaient une MAVC post-thérapeutique supérieur strictement à 5/10. Nos résultats rejoignent ceux de la littérature.

REFERENCES

- [1] Stries angioïdes et pseudoxanthome élastique [Inter-net]. [cited 2016 Jun19].
- [2] Wolff B, Sahel JA, Mateo-Montoya A, Mauget-Faÿsse M, Baillif S, Le Mer Y. Traitement par injection intravitréenne de rani-bizumab de néovaisseaux choroïdiens compliquant des stries angioïdes : à propos d'un cas. *J Fr Ophtalmol* 2013;36:e5—9.
- [3] Matonti F, Conrath J. Les stries angioïdes. *J Fr Ophtalmol* 2012;35:838—45
- [4] DUCASSE, C. ARNDT. Anatomie chirurgicale de la rétine et du vitré. [book auth.] Florence Metge-Galatoire, Carl Arndt, John Conrath Georges Caputo. Rapport SFO Décollements de rétine. s.l. Elsevier Masson, 2011, pp. chapitre 2 p8-p14.
- [5] « Rapport SFO 2018 – Rétine et vitré ». [En ligne]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/em/SFO/H2018/B9782294756399000012.html>. [Consulté le: 21-sept-2019].
- [6] Jack J. Kanski, Stanislas A. Milewski, Pathologie de la macula: Approche pratique.
- [7] « Rodieck, R. W. (1973) The vertebrate retina: principles of structure and function. W. H. Freeman and Company, San Francis ». .
- [8] O. Strauss, « The Retinal Pigment Epithelium – Webvision ». [En ligne]. Disponible sur: Strauss O. The Retinal Pigment Epithelium. 2011 Jan 26. In: Kolb H, Fernandez E, Nelson R, editors. Webvision: The Organization of the Retina and Visual System [Internet]. Salt Lake City (UT): University of Utah Health Sciences Center; 1995.
- [9] « Rapport SFO 2016 – OEdèmes maculaires ». [En ligne]. Disponible sur: https://www.em-consulte.com/em/SFO/2016/html/file_100027.html.

- [10] F. Behar-Cohen, L. Kowalczyk, N. Keller, M. Savoldelli, F. Azan, et J.-C. Jeanny, « Anatomie de la rétine », EMC – Ophtalmol., vol. 6, no 1, p. 1–14, janv. 2009.
- [11] J. Sebag, « Anatomie et physiologie du vitré et de l'interface vitréorétinienne », Wwwem-Premiumcomdatatraitesop21-44162, nov. 2008.
- [12] « Sebag J. Age-related changes in human vitreous structure. Graefes Arch Clin Exp phthalmol. 1987;225:89–93 ».
- [13] « Schaal KB, Pang CE, Pozzoni MC, Engelbert M. The premacular bursa's shape revealed in vivo by swept-source optical coherence tomography. Ophthalmology. 2014;121:1020–8 ».
- [14] A. Glacet-Bernard, G. Coscas, C. J. Pournaras, et M. Paques, Occlusions veineuses rétinienne. Marseille: Sociétés d'ophtalmologie de France, 2011.
- [15] Mimoun G, Tilleul J, Leys A, Coscas G, Soubrane G, SouiedEH. Intravitreal ranibizumab for choroidal neovascularization in angioid streaks. Am J Ophthalmol 2010;150, 692–700.e1
- [16] Hogan MJ. Bruch's membrane and disease of the macula. Role of elastic tissue and collagen. Trans Ophthalmol Soc UK 1967;87:113–61
- [17] Dreyer R, Green WR. The pathology of angioid streaks: a study of twenty-one cases. Trans Pa Acad Ophthalmol Otolaryngol 1978;31:158–67
- [18] LOSORDO DW, VALE PR, SYMES JF, DUNNINGTON CH, ESAKOF DD, MAYSKY M, ET AL. Gene therapy for myocardial angiogenesis : initial clinical results with direct myocardial injection of phVEGF165 as sole therapy for myocardial ischemia. Circulation 1998 ; 98 : 2800–4.
- [19] VALE PR, LOSORDO DW, MILLIKEN CE, MAYSKY M, ESAKOF DD, Symes JF, et al. Left ventricular electromechanical mapping to assess efficacy of phVEGF (165) gene transfer for therapeutic angiogenesis in chronic myocardial

ischemia. Circulation 2000 ; 102 : 965-74.

- [20] ROSENGART TK, LEE LY, PATEL SR, SANBORN TA, PARIKH M, BERGMAN GW, ET AL. Angiogenesis gene therapy : phase I assessment of direct intramyocardial administration of an adenovirus vector expressing VEGF121 cDNA to individuals with clinically significant severe coronary artery disease. *Circulation* 1999 ; 100 : 468–74.
- [21] FERRARA N, WINER J, BURTON T, ROWLAND A, SIEGEL M, PHILLIPS HS, ET AL. Expression of vascular endothelial growth factor does not promote transformation but confers a growth advantage in vivo to Chinese hamster ovary cells. *J Clin Invest* 1992 ; 91 : 160–7
- [22] UDELSON JE, DILSIZIAN V, LAHAM RJ, CHRONOS N, VANSANT J, BLAIS M, ET AL. Therapeutic angiogenesis with recombinant fibroblast growth factor-2 improves stress and rest myocardial perfusion abnormalities in patients with severe symptomatic chronic coronary artery disease. *Circulation* 2000 ; 102 : 1605– 10.
- [23] HENDEL RC, HENRY TD, ROCHA-SINGH K, ISNER JM, KEREIAKES DJ, Giordano FJ, et al. Effect of intracoronary recombinant human vascular endothelial growth factor on myocardial perfusion : evidence for a dose-dependent effect. *Circulation* 2000 ; 101 : 118– 21
- [24] BAUMGARTNER I, PIECZEK A, MANOR O, BLAIR R, KEARNEY M, WALSH K, ET AL. Constitutive expression of phVEGF165 after intramuscular gene transfer promotes collateral vessel development in patients with critical limb ischemia. *Circulation* 1998 ; 97 : 1114–23.
- [25] HOLMGREN L, GLASER A, PFEIFER-OHLSSON S, OHLSSON R. Angiogenesis during human extraembryonic development involves the spatiotemporal control of PDGF ligand and receptor gene expression. *Development* 1991 ; 113 : 749–54.

- [26] PEPPER MS, VASSALLI JD, ORCI L, MONTESANO R. Biphasic effect of transforming growth factor-beta 1 on in vitro angiogenesis. *Exp Cell Res* 1993 ; 204 : 356-63.
- [27] Finger RP, Charbel Issa P, Ladewig MS, Götting C, Szliska C, Hendrik PN, et al. Pseudoxanthoma elasticum: genetics, clinical manifestations and therapeutic approaches. *Surv Ophthalmol* 2009;54:272—85.
- [28] Cohen SY, Soubrane G, Coscas G. Stries angioïdes. *EMC Ophtalmologie* 1992 [21-242-C 10], 10 p
- [29] Souied E, Quentel G, Cohen SY. Dégénérescence maculaire liée à l'âge Myopie et étiologies de la néovascularisation choroïdienne/sous la direction de Salomon Yves Cohen et Gabriel Quentel. Paris: Médecine Sciences Publications Lavoisier;2012
- [30] Groenblad E. Angioid streaks. *Acta Ophthalmol* 1929;7:329.
- [31] Strandberg J. Pseudoxanthoma elasticum. *Z Haut Geschlechtskr* 1929;31:689.
- [32] Paton D. Angioid streaks and sickle cell anemia: a report of two cases. *Arch Ophthalmol* 1959;62:852—8.
- [33] Trélohan A, Martin L, Milea D, Bonicel P, Ebran JM. Lésions rétinienne dans le pseudoxanthome élastique : 51 cas. *J Fr Ophtalmol* 2011;7:456—6
- [34] FEDERMAN JL, SHIELDS JA, AND TOMER TL. ANGIOID STREAKS. II. FLUORESCEIN ANGIOGRAPHIC FEATURES. *ARCH.OPHTHALMOL.* 1975 : 93 : 951-962.
- [35] Cheung CM, Yanagi Y, Mohla A, Lee SY, Mathur R, Chan CM, et al. Characterization and differentiation of polypoidal choroidal vasculopathy using swept source optical coherence tomography angiography. *Retina* 2017;37:1464—74.

- [36] Querques L, Giuffrè C, Corvi F, Zucchiatti I, Carnevali A, De Vitis LA. Querque, et al. Optical coherence tomography angiography of myopic choroidal neovascularisation. *Br J Ophthalmol* 2017;101:609—15
- [37] Farecki ML, Gutfleisch M, Faatz H, Rothaus K, Heimes B, Spital G, et al. Characteristics of type 1 and 2 CNV in exudative AMD in OCT–Angiography. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2017;255:913—21.
- [38] Spaide RF. Optical coherence tomography angiography signs of vascular abnormalization with antiangiogenic therapy for choroidal neovascularization. *Am J Ophthalmol* 2015;160:6—16.
- [39] Gal–Or O, Balaratnasingam C, Freund KB. Optical coherence tomography angiography findings of choroidal neovascular–zation in pseudoxanthoma elasticum. *Int J Retina Vitreous* 2015;7:1—11.
- [40] Fajardo Sánchez J, Chau Ramos CE, Mazagatos Used PJ, Aparicio Hernandez–Lastras MJ. The effect of the accelera–tion/deceleration trauma in angioid streaks: a pathogenichypothesis. *Arch Soc Espanola Oftalmol* 2016.
- [41] Wolff B, Sahel JA, Mateo–Montoya A, Mauget–Faÿsse M, BaillifS, Le Mer Y. Traitement par injection intravitréenne de rani–bizumab de néovaisseaux choroïdiens compliquant des striesangioïdes : à propos d’un cas. *J Fr Ophthalmol* 2013;36:e5—9
- [42] Wiegand TW, Rogers AH, McCabe F, Reichel E, Duker JS. Intravitreal bevacizumab (Avastin) treatment of choroidalneovascularisation in patients with angioid streaks. *Br J Oph–thalmol* 2009;93:47—51
- [43] Lalwani GA, Rosenfeld PJ, Fung AE, Dubovy SR, Michels S, Feuer W, et al. A variable–dosing regimen with intravitrealranibizumab for neovascular age–related macular degenera–tion: year 2 of the Pronto study. *Am J Ophthalmol* 2009;148[43—58.e1]

- [44] Sawa M, Gomi F, Tsujikawa M, Sakaguchi H, Tano Y. Long-term results of intravitreal bevacizumab injection for choroidal neo-vascularization secondary to angioid streaks. *Am J Ophthalmol* 2009;148 [584—90.e2].