

Anatomie et physiologie appliquées à la pharmacologie oculaire

1.1. RAPPELS ANATOMIQUES GÉNÉRAUX

A. DARUICH

I Introduction

L'œil est l'organe de la vision. Il mesure environ 23 mm de diamètre et présente un volume de 5 ml chez l'homme. L'œil peut être divisé en deux segments : le segment antérieur et le segment postérieur. Le segment antérieur occupe le tiers antérieur de l'œil et comprend la cornée, la conjonctive, l'humeur aqueuse, l'iris, le corps ciliaire et le cristallin. Le segment postérieur comprend la sclère, la choroïde, la rétine et l'humeur vitrée.

L'œil possède également des annexes : l'orbite, les six muscles oculomoteurs, les paupières et les glandes lacrymales principales.

La nature superficielle de l'œil permet une administration topique de médicaments. Cependant, des barrières oculaires statiques et dynamiques s'opposent à leur pénétration [1]. Au niveau du segment antérieur, aux barrières tissulaires que constituent la cornée, la conjonctive et le corps ciliaire, s'ajoutent la barrière hémato-aqueuse et les protéines d'efflux exprimées à la surface des cellules ainsi que les flux sanguins et lymphatiques, le flux directionnel opposé de l'humeur aqueuse et la production de larmes. Au niveau du segment postérieur, les barrières statiques comprennent la sclère, la membrane de Bruch, la barrière hématorétinienne (BHR) et les protéines d'efflux. Le flux sanguin et lymphatique de la choroïde constitue la principale barrière dynamique.

La compréhension de l'anatomie de l'œil, de la nature des barrières oculaires et de la dynamique des liquides oculaires est la clé pour établir une pharmacothérapie ophtalmique réussie.

I Segment antérieur

■ CORNÉE

La cornée est fine, transparente, lisse, avasculaire et hautement innervée. Elle est convexe, de forme sphérique et directement exposée à l'environnement extérieur.

La cornée se comporte comme une barrière mécanique multicouche qui empêche les substances exogènes, y compris les médicaments appliqués localement, de pénétrer plus profondément dans les tissus oculaires. Le tissu cornéen est 15 à 25 fois moins perméable que la conjonctive et la sclère [1].

La cornée participe en avant (1/5^e) à la constitution de la tunique fibreuse externe de l'œil qui se continue par la sclère en arrière (4/5^e). La jonction de la cornée avec la sclère forme le limbe scléro-cornéen. Le limbe est très vascularisé et contient des cellules souches pluripotentes. La surface cornéenne est imprégnée par le film lacrymal et sa surface interne est directement en contact avec l'humeur aqueuse.

L'épaisseur et la courbure de la cornée augmentent progressivement du centre vers la périphérie. La cornée est la première lentille rencontrée par la lumière dans son trajet optique et représente deux tiers du pouvoir réfractif de l'œil. Les propriétés optiques de la cornée sont déterminées par la régularité de sa surface, sa transparence et son indice de réfraction. Le stroma cornéen possède un arrangement homogène et uniforme de fibres de collagène. La disposition des fibres permet aux rayons lumineux de traverser la cornée sans interférence. La régularité de la surface cornéenne est maintenue par l'épithélium cornéen et le film lacrymal.

Histologiquement, la cornée est composée de six couches : l'épithélium cornéen, la couche de Bowman, le stroma, la couche de Dua, la membrane de Descemet et l'endothélium.

L'*épithélium cornéen* est constitué de cinq à six couches de cellules épithéliales stratifiées et squameuses non kératinisées. Les différentes couches épithéliales de la cornée comprennent deux à trois couches de cellules superficielles et alaires et une seule couche de cellules basales, seules cellules épithéliales cornéennes capables de subir une mitose.

Ces cellules, lors de la différenciation, s'aplatissent progressivement à mesure qu'elles se déplacent vers la surface cornéenne. Les cellules épithéliales superficielles sont renouvelées tous les 7 à 10 jours par les cellules souches pluripotentes situées au niveau du limbe sclérocornéen [2]. Les cellules plus âgées sont déchargées après avoir rompu leurs jonctions serrées dans le film lacrymal. La présence de jonctions cellulaires serrées entre les cellules épithéliales, telles que les occludines, ZO-1 et ZO-2 (zonula occludens 1 et 2), les rend très imperméables [3]. L'épithélium cornéen est hautement lipophile. Les propriétés physicochimiques d'une molécule médicamenteuse, la constance d'ionisation et le pH jouent un rôle important dans la perméabilité oculaire à travers l'épithélium cornéen.

La *membrane de Bowman* est une bande amorphe de 8 à 15 μm d'épaisseur, fibrillaire, présente en dessous des cellules épithéliales cornéennes basales. Cette couche non régénérative forme une frontière entre le stroma et les cellules épithéliales et maintient la forme cornéenne. La couche de Bowman contient de courtes fibrilles de collagène de type I dans une matrice de protéoglycanes.

Le *stroma cornéen* se situe entre la membrane de Bowman et la membrane de Descemet, et représente 95 % de l'épaisseur de la cornée. Le stroma est constitué de kératocytes, de cellules fibroblastiques, de tissu neural et de cellules de Schwann. La majeure partie du stroma est constituée de fibrilles de collagène, principalement du collagène de type I [4], hautement organisées. Le stroma est hydrophile et se comporte comme une barrière limitante pour les molécules liposolubles entravant leur pénétration oculaire plus profonde.

La *couche de Dua* est une couche solide, acellulaire et bien définie, présente au-dessus de la membrane de Descemet [5].

La *membrane de Descemet* a une épaisseur de 10 μm et représente la membrane basale de l'endothélium cornéen.

L'*endothélium cornéen* est la monocouche de cellules la plus interne, non mitotique et en contact direct avec l'humeur aqueuse. L'endothélium cornéen forme une barrière cellulaire entre le stroma et l'humeur aqueuse. Son intégrité et sa fonction déterminent l'état de déturgescence du stroma. Cette monocouche a une perméabilité limitée au flux d'ions, ce qui est nécessaire pour établir un gradient osmotique.

La cornée est fortement innervée par des terminaisons nerveuses, avec une densité 300 à 400 fois supérieure à celle de la peau (tissu le plus sensible du corps) [1]. L'innervation sensitive de la cornée dépend des nerfs ciliaires, longues branches du nerf nasociliaire, branche ophtalmique de la V^e paire crânienne. Leurs branches forment des plexus destinés à l'innervation de l'épithélium cornéen et du stroma antérieur.

La cornée n'a pas de vaisseaux sanguins. Elle reçoit des nutriments sanguins des artères de la région limbique. L'humeur aqueuse apporte du glucose et de l'oxygène à la cornée. La majeure partie de l'apport d'oxygène à la cornée provient de l'exposition à l'air, où l'oxygène absorbé dans la couche lacrymale se diffuse vers les cellules épithéliales cornéennes.

■ CONJONCTIVE

La conjonctive est un tissu fin, très vascularisé, semi-transparent et sécrétant du mucus. Elle est fortement innervée et possède un tissu lymphoïde.

La conjonctive peut être divisée en trois parties : conjonctive palpébrale, conjonctive bulbaire et fornix. Les paupières supérieures et inférieures sont tapissées par la conjonctive palpébrale. La conjonctive bulbaire tapisse la partie antérieure de la sclère. Les conjonctives palpébrales et bulbaires sont reliées par les fornix. Histologiquement, la conjonctive est composée d'un épithélium superficiel multicouche et d'un stroma sous-jacent [1]. Au sein de l'épithélium conjonctival se trouvent des cellules caliciformes, des glandes muqueuses, les glandes de Manz et les cryptes de Henlé. Les cellules caliciformes sécrètent des électrolytes, du liquide et du mucus pour former le film lacrymal [6]. Le stroma conjonctival se trouve entre l'épithélium antérieur et la sclère postérieure. Cette couche est riche en vaisseaux sanguins et lymphatiques ainsi qu'en terminaisons nerveuses.

Les propriétés de barrière de la conjonctive peuvent être attribuées à sa résistance électrique transépithéliale et à la présence de jonctions serrées entre les cellules épithéliales. D'autres facteurs qui réduisent l'absorption d'un médicament comprennent le mucus produit par les cellules caliciformes, et la présence de vaisseaux lymphatiques et d'un système vasculaire qui favorisent la perte systémique. Cependant, la conjonctive est plus perméable aux molécules hydrophiles que la cornée. D'autres propriétés conjonctivales qui augmentent l'absorption d'un médicament comprennent une plus grande surface (17 fois celle de la cornée chez l'homme) et une plus grande taille de pores [1].

■ FILM LACRYMAL

Le film lacrymal est constitué par trois couches : la couche superficielle lipidique, sécrétée par les glandes de Meibomius de la marge palpébrale, qui permet de réduire l'évaporation du film lacrymal ; la couche intermédiaire aqueuse, sécrétée par les glandes lacrymales contenant des enzymes et d'autres antibactériens (tels que la lactoferrine), et la couche profonde, riche en mucus, sécrétée par les cellules caliciformes de la conjonctive, qui assure la lubrification et la protection de la surface cornéenne. Des nombreux glycosaminoglycanes, mucopolysaccharides et autres molécules sont également responsables de l'intégrité du film lacrymal [7].

Le film lacrymal est une structure dynamique du fait de son renouvellement [8]. Le renouvellement du film lacrymal est le principal facteur qui limite le temps de résidence d'un médicament administré par voie topique dans le cul-de-sac. Une grande fraction (environ 90 %) du médicament est perdue en raison du drainage lacrymal dans les canaux lacrymonasaux et la circulation systémique. Le volume du film lacrymal est d'environ 7 μl . Le volume d'un collyre peut atteindre 50 μl et celui du cul-de-sac 30 μl [9]. Un tel excès de dose administrée sera perdu par déversement ou par drainage par le canal lacrymonasal. Le renouvellement normal des larmes chez l'homme est de 16 % min^{-1} . L'augmentation du larmolement due à l'instillation de gouttes entraîne une augmentation du renouvellement jusqu'à 80 % min^{-1} . Par conséquent, la demi-vie d'un médicament n'est que de 4 minutes, même avec un renouvellement normal [9]. Le clignotement augmente également le drainage car la contraction des muscles de la paupière favorise l'écoulement des larmes dans le canal lacrymonasal. D'autres facteurs qui contribuent à réduire la concentration d'un collyre dans le

cul-de-sac comprennent la dilution dans le film lacrymal et la liaison du médicament aux protéines du film lacrymal. Le film lacrymal dilue les collyres instillés par voie topique dans les 15 à 30 premières secondes, entraînant une réduction significative du temps de contact et réduisant la biodisponibilité oculaire (< 5 %).

■ HUMEUR AQUEUSE

L'humeur aqueuse est un liquide optiquement clair et légèrement alcalin formé en continu (environ 2,5 μ l/min chez l'homme) à partir du plasma par l'intermédiaire des cellules épithéliales du corps ciliaire. L'humeur aqueuse est sécrétée dans la chambre postérieure et passe à travers la pupille vers la chambre antérieure. Elle est ensuite drainée au niveau de l'angle iridocornéen via le réseau trabéculaire et le canal de Schlemm vers la circulation sanguine veineuse. Environ 5 à 10 % de l'humeur aqueuse est drainée par voie uvéosclérale. Il a été estimé que toute l'humeur aqueuse est remplacée en 100 minutes environ [1].

L'humeur aqueuse contient relativement moins de protéines, d'albumine et de globulines que le plasma. Du glucose, de l'acide lactique, de l'acide ascorbique et de l'immunoglobuline G sont également présents [10]. L'humeur aqueuse participe aux apports nutritionnels et élimine les déchets de la cornée et du cristallin. Elle joue un rôle important dans le maintien de la forme du globe oculaire ainsi que dans la pression intraoculaire.

Le flux de l'humeur aqueuse a une direction opposée à l'entrée d'un médicament appliqué topiquement. Les médicaments qui traversent la barrière épithéliale cornéenne antérieure peuvent être davantage limités par le flux d'humeur aqueuse et être évacués par le réseau trabéculaire dans le canal de Schlemm, occasionnant des niveaux sous-thérapeutiques dans les tissus oculaires [11].

■ IRIS ET CORPS CILIAIRE

La tunique intermédiaire vascularisée de l'œil, l'uvée, est formée par l'iris et le corps ciliaire en avant (un tiers) et la choroïde en arrière (deux tiers).

L'iris sépare les deux chambres du segment antérieur et présente un diaphragme circulaire central, la pupille, qui permet de régler la quantité de lumière traversant vers la rétine.

Sa face antérieure forme la limite postérieure de la chambre antérieure, qui répond en avant à l'endothélium cornéen. En périphérie, l'iris participe à la formation de l'angle iridocornéen.

Sa face postérieure forme la limite antérieure de la chambre postérieure. Au niveau de la pupille, il est en contact avec le cristallin et en périphérie il forme, avec le corps ciliaire, le sulcus ciliaire. Histologiquement, il est composé du stroma antérieur, riche en mélanocytes, et de l'épithélium pigmenté postérieur. Il possède deux muscles, le muscle sphincter de l'iris (système parasympathique) et le muscle dilatateur (système sympathique). L'iris est richement vascularisé par des artères issues du grand cercle artériel de l'iris, notamment les artères iriennes qui forment le petit cercle artériel de l'iris. Il présente également une riche innervation par les nerfs ciliaires courts et longs, et une innervation autonome.

Le corps ciliaire se situe à l'union des segments antérieur et postérieur de l'œil. En coupe transversale, il s'agit d'un triangle, dont l'apex pointe en arrière vers l'ora serrata et la base donne naissance à l'insertion de l'iris. Le corps ciliaire s'applique par sa face externe à la sclère. Sa face interne regarde vers l'intérieur du globe. Deux parties sont classiquement décrites, la pars plana

en arrière et la pars plicata en avant. La pars plana représente une zone lisse, relativement avasculaire, qui s'étend de l'ora serrata à la pars plicata. La pars plicata, richement vascularisée, est composée d'environ 70 plis radiaux, les procès ciliaires, responsables de la sécrétion d'humeur aqueuse et sur lesquels est insérée la zonule, ligament suspenseur du cristallin. Le muscle ciliaire s'insère sur les procès ciliaires et l'éperon scléral. Sa contraction permet l'accommodation par les changements de forme du cristallin transmis par la zonule.

La vascularisation du corps ciliaire dépend du grand cercle artériel de l'iris formé par les artères ciliaires longues postérieures, branches de l'artère ophtalmique, et les artères ciliaires antérieures, branches des artères musculaires qui naissent de l'artère ophtalmique.

■ BARRIÈRE HÉMATO-AQUEUSE

La barrière hémato-aqueuse est située entre les cellules endothéliales des capillaires et les cellules épithéliales de l'iris et du corps ciliaire. Cette barrière formée par des jonctions serrées au niveau cellulaire régule les échanges entre les segments antérieur et postérieur de l'œil. Ainsi, elle empêche l'entrée de certains médicaments dans le segment postérieur. Il a été estimé que les médicaments appliqués de manière topique sont dilués d'un facteur compris entre 250 000 et 1 000 000 dans le vitré, le plus souvent en dessous des seuils thérapeutiques [12].

Les protéines d'efflux sont activement impliquées dans l'efflux des xénobiotiques exogènes et la protection de la cellule. La glycoprotéine de perméabilité (P-gp) et la protéine de multi-résistance (MRP) sont deux protéines d'efflux qui jouent un rôle clé dans l'efflux des médicaments au niveau cellulaire.

■ CRISTALLIN

Le cristallin est transparent, avasculaire et non innervé. Il s'agit d'une lentille flexible, biconvexe et convergente qui détermine un tiers du pouvoir réfractif de l'œil. Le cristallin est amarré aux procès ciliaires par la zonule, et se situe en arrière de l'iris et de la pupille. Il est en contact avec l'humeur aqueuse dans sa face antérieure et avec le vitré dans sa face postérieure. La membrane du cristallin (appelée capsule) régule l'échange passif de substrats métaboliques et de déchets par simple diffusion. Le cristallin se compose de quatre parties distinctes : la capsule, l'épithélium, le cortex (masse des cellules fibreuses) et le noyau.

La capsule est une membrane basale solide, transparente et élastique ininterrompue encapsulant l'ensemble du cristallin et fournissant un support structurel. L'épaisseur de la capsule antérieure varie de 25 à 30 μ m par rapport à la postérieure qui est de 2 μ m [1]. Elle compartimente le cristallin du contact direct avec les tissus oculaires environnants et les liquides aqueux, et constitue une barrière protectrice contre les attaques microbiennes. Elle est également un réservoir de facteurs qui favorisent le développement et la différenciation des cellules du cristallin. Une monocouche épithéliale cylindrique haute est présente sous la capsule antérieure du cristallin. Elle est absente dans la partie postérieure du cristallin. Le cortex du cristallin est composé de fibres récemment formées qui contiennent des organites cellulaires avec un noyau. Avec l'âge, les fibres se déplacent vers le centre du cristallin et perdent leurs organites et leur noyau, ce qui entraîne la transparence du cristallin. Le noyau du cristallin est hautement protégé par son emplacement. Il contient 63 % d'eau et est formé par le dépôt d'anciennes cellules qui se déplacent vers le centre depuis la périphérie [1].

I Segment postérieur

■ SCLÈRE

La sclère est un tissu élastique, avasculaire, présent sous la conjonctive et qui se continue en avant avec la cornée. Dans sa face externe s'insèrent les muscles oculomoteurs et leurs aponévroses, l'épislère, la capsule de Tenon et la conjonctive. L'épislère fournit les nutriments nécessaires à la sclère.

Sa face interne est en rapport avec la suprachoroïde, la supraciliaire et le muscle ciliaire qui s'insère sur l'éperon scléral. Dans son bord postérieur se trouvent les orifices pour les éléments vasculo-nerveux de l'œil, notamment le nerf optique qui sort au travers d'un tissu fibreux densément entrelacé appelé la lamina cribrosa.

La sclère est composée d'un réseau désordonné de fibres de collagène, d'où son opacité. L'épaisseur de la sclère diminue du limbe vers l'équateur. En raison de son épaisseur, la sclère postérieure a une très faible perméabilité aux molécules médicamenteuses [9].

Il s'agit de la plus résistante des tuniques de l'œil. Elle le protège des traumatismes et soutient sa structure. Elle empêche l'entrée de substances exogènes dans les tissus oculaires postérieurs. La perméabilité à travers la sclère dépend principalement de certains paramètres de la molécule pénétrante, tels que le rayon moléculaire, les propriétés physicochimiques et la charge de surface. La perméabilité à travers la sclère diminue progressivement avec l'augmentation de la lipophilie et du rayon moléculaire. Les molécules chargées positivement pénètrent mal la sclère, car elles restent piégées dans les pores de la sclère chargés négativement et la matrice de protéoglycanes [9].

■ CHOROÏDE

La choroïde se situe entre la sclère à l'extérieur et l'épithélium pigmentaire de la rétine (EPR) à l'intérieur. Il s'agit d'un tissu hautement vascularisé et innervé contenant des mélanocytes. Le système artériel choroïdien se forme principalement à partir des artères ciliaires courtes postérieures, branches de l'artère ophtalmique, qui pénètrent le pôle postérieur autour du nerf optique. Il existe aussi un apport antérieur par les artères récurrentes du grand cercle artériel de l'iris.

La choroïde est constituée de trois parties de l'extérieur vers l'intérieur : la suprachoroïde, la couche vasculaire, ou choroïde proprement dite, et la membrane de Bruch.

La suprachoroïde est constituée de 6 à 10 couches, d'environ 30 µm d'épaisseur. Elle se continue en avant avec l'espace supraciliaire et s'étend en arrière jusqu'au nerf optique. Cette région est très innervée, mais il n'y a pas de système vasculaire. De fines fibres lamellaires, en apposition les unes aux autres, relient la choroïde et la sclère. Cet arrangement détermine la formation de l'espace suprachoroïdien ou périchoroïdien.

La couche vasculaire se compose de trois couches de vaisseaux, entourées de mélanocytes pigmentés et de fibrocytes noyés dans un stroma choroïdien. Ces trois couches de vaisseaux choroïdiens sont : la couche de Haller avec des vaisseaux externes de plus grande taille, la couche intermédiaire de Sattler avec des vaisseaux de taille moyenne, et la choriocapillaire, plus profondément localisée, avec des vaisseaux de petit diamètre. La choriocapillaire est fenêtrée, ce qui améliore les échanges métaboliques, mais contribue également à la perte des molécules.

La membrane de Bruch est la dernière et la plus interne des couches de la choroïde qui se trouve au-dessus de l'épithélium pigmentaire (EP). Il s'agit d'une structure mince, pentalamellaire, élastique, semblable à une membrane acellulaire. La

membrane de Bruch s'étend du nerf optique à l'ora serrata. Cette membrane sépare l'EP de la choriocapillaire. Elle est impliquée dans la régulation des échanges de nutriments, de liquides, de déchets métaboliques, d'oxygène et de biomolécules entre la circulation sanguine choroïdienne et la rétine.

La choroïde et l'EP sont pigmentés et riches en mélanine. La mélanine se lie aux radicaux libres et à d'autres molécules par les forces de Van der Waals, ou par simple transfert de charge. La liaison des médicaments à la mélanine est particulièrement importante dans l'administration transsclérale de médicaments. Un médicament non lié est la force motrice de la pénétration du médicament. Le médicament lié agit comme un réservoir qui est libéré progressivement dans les cellules environnantes et, par conséquent, sa libération est prolongée [9].

La circulation sanguine dans la choroïde est relativement élevée par rapport aux autres tissus oculaires et au cerveau. La circulation sanguine choroïdienne permet l'apport de nutriments et la diffusion d'oxygène dans la rétine externe. Le flux sanguin et lymphatique choroïdien est une des principales barrières dynamiques à l'entrée d'un médicament dans l'œil. Les molécules médicamenteuses lipophiles peuvent être activement drainées dans la circulation choroïdienne et systémique, empêchant la pénétration des molécules dans les tissus plus internes [9].

■ RÉTINE

La rétine représente la tunique interne sensorielle de l'œil. Il s'agit d'un tissu fin et transparent, légèrement rosé. Elle s'étend de l'ora serrata en avant jusqu'au nerf optique au pôle postérieur du globe oculaire. L'ora serrata est la zone où la limite antérieure de la rétine est en continuité avec l'épithélium non pigmenté de la pars plana du corps ciliaire. La face externe de la rétine est en rapport avec la membrane de Bruch et la choroïde, par l'intermédiaire de l'EP. Sa face interne est au contact du corps vitré. Le vitré est solidement attaché à la rétine au niveau de la base du vitré, de la papille, de la macula et au-dessus des vaisseaux sanguins rétinien.

On peut distinguer plusieurs zones anatomiques : la papille optique ou tête du nerf optique, visible sous la forme d'un disque, la macula et la périphérie rétinienne. La macula représente la zone centrale de la rétine postérieure, de 5,5 mm de diamètre. Son centre est situé à 4 mm en temporal et 0,8 mm en inférieur par rapport au centre de la papille. La fovéa représente une zone centrale de 1,5 mm de diamètre formant une dépression. Son centre (mesurant 0,35 mm) est la fovéola. C'est la zone la plus mince de la rétine, très riche en cônes et pigments maculaires (lutéine et zéaxanthine : pigment xanthophylle). Son fond est reconnu comme le point central ou umbo. La fovéa et sa périphérie (une zone d'environ 0,5 mm de diamètre) sont dépourvues de capillaires rétinien (zone avasculaire centrale).

La rétine est vascularisée par deux systèmes vasculaires différenciés : le réseau capillaire rétinien et le réseau choroïdien. Le réseau capillaire rétinien assure la vascularisation directe des couches rétinien internes. Il dépend de l'artère centrale de la rétine, branche de l'artère ophtalmique (carotide interne). Le réseau choroïdien assure de façon indirecte la vascularisation de la rétine externe, puisque la rétine externe ne comporte pas de réseau capillaire.

L'anatomie microscopique de la rétine distingue l'épithélium pigmentaire de la rétine (EP) de la rétine neurosensorielle. L'adhésion entre ces deux structures est peu solide.

L'EP est une monocouche constituée de 4 à 6 millions de cellules hexagonales et prolongé en avant par l'épithélium pigmentaire du corps ciliaire. L'EPR occupe une situation stra-

tégique, séparant les photorécepteurs (à sa face interne) de la membrane de Bruch et la choroïde (à sa face externe). L'EP est impliqué de façon active dans l'adhésion rétinienne, la formation de la barrière hématorétinienne externe et le renouvellement des articles externes des photorécepteurs, indispensables à la phototransduction. Il sécrète un grand nombre de facteurs de croissance et de cytokines immunomodulatrices [13].

La rétine neurosensorielle est constituée de six types de cellules neuronales – deux types de photorécepteurs (les cônes et les bâtonnets), les cellules horizontales, bipolaires, amacrines et ganglionnaires – ainsi que trois types de cellules gliales – les cellules de Müller, les astrocytes et les cellules microgliales. Classiquement, on distingue de l'extérieur vers l'intérieur du globe oculaire les couches suivantes :

- les segments externes et internes de photorécepteurs ;
- la membrane limitante externe ;
- la couche nucléaire externe, composée des corps cellulaires de photorécepteurs ;
- la couche plexiforme externe, composée des synapses entre les photorécepteurs et les cellules bipolaires ;
- la couche nucléaire interne, composée des noyaux des cellules horizontales, des cellules bipolaires, des cellules amacrines et de cellules gliales de Müller ;
- la couche plexiforme interne, composée de synapses entre les axones de cellules bipolaires et les dendrites de cellules ganglionnaires ;
- la couche de cellules ganglionnaires, contenant les noyaux des cellules ganglionnaires ;
- la couche des fibres nerveuses constituée des axones des cellules ganglionnaires qui forment le nerf optique ;
- la membrane limitante interne.

■ BARRIÈRE HÉMATORÉTINIENNE

- La barrière hématorétinienne est classiquement divisée en interne et externe.
- La barrière hématorétinienne interne est constituée par un complexe neuro-glio-vasculaire formé par les jonctions serrées

(zonulae occludens) et adhérentes entre les cellules endothéliales des capillaires rétiniens, les péricytes, les astrocytes, les cellules rétinienne gliales de Müller et la microglie [14].

- La barrière hématorétinienne externe est principalement formée par des jonctions serrées et des jonctions adhérentes situées entre les cellules de l'EPR, les jonctions serrées de l'endothélium vasculaire choroïdien et la limitante externe. Les principaux groupes de protéines formant les jonctions serrées sont les claudines et les occludines [13].

En dehors de l'existence de structures moléculaires jonctionnelles, les barrières sont aussi maintenues par des mécanismes actifs comme les transports vésiculaires sélectifs et les protéines d'efflux. La barrière hématorétinienne sert à la protection et à l'homéostasie de la rétine et du vitré, et s'oppose à la pénétration des molécules à l'intérieur du globe, nécessitant l'administration systémique de doses élevées pour atteindre des concentrations thérapeutiques dans l'œil ou des injections intravitréennes [15]. Au niveau cellulaire, les protéines d'efflux sont activement impliquées dans la réduction des concentrations intracellulaires de médicaments et agissent comme une barrière majeure.

■ HUMEUR VITRÉE OU VITRÉ

Le vitré remplit la cavité vitrée. Il est en rapport avec le cristallin, la zonule et la pars plana du corps ciliaire en avant, et avec la membrane limitante interne de la rétine en arrière. Il s'agit d'un gel viscoélastique transparent composé de 99 % d'eau, de fibrilles de collagène, de glucides, d'acide hyaluronique et d'ions. Il constitue en volume 80 % du globe, soit 4 ml. Au fur et à mesure du vieillissement, le vitré perd de sa viscosité et des lacs de liquide apparaissent à l'intérieur [16]. Les ponts entre les fibrilles de collagène se rompent dans certaines parties et les fibrilles s'agrègent dans d'autres [16]. Ce manque d'uniformité peut affecter la distribution d'un médicament. Les mouvements oculaires peuvent également modifier la distribution d'un médicament dans le corps vitré.

1.2. VASCULARISATION DE L'ŒIL

P. EYMAR

L'essentiel

- La vascularisation du segment antérieur de l'œil est assurée par les artères ciliaires.
- La cornée, tissu avasculaire, a ses échanges métaboliques via la vascularisation limbique à sa périphérie, le film lacrymal à sa face antérieure et l'humeur aqueuse à sa face postérieure.
- La rétine possède un double système vasculaire : le réseau rétinien qui vascularise la rétine interne et le réseau choroïdien qui assure les apports à la rétine externe.
- La circulation rétinienne est autorégulée pour maintenir son débit constant. Une barrière hématorétinienne interne limite et contrôle les échanges entre les capillaires rétiniens et la rétine neurosensorielle.
- La circulation choroïdienne est la plus importante du débit sanguin oculaire. Elle assure l'apport de nutriments et d'oxygène à la rétine externe, l'élimination des déchets métaboliques vers la circulation générale et assure un rôle de dissipation de chaleur locale.
- La circulation choroïdienne n'a pas d'autorégulation, mais un contrôle neurogénique indirect par les fibres parasympathiques, sympathiques et sensorielles provenant en partie du nerf trijumeau.

Vascularisation du segment antérieur

■ ANATOMIE DE LA VASCULARISATION DU SEGMENT ANTÉRIEUR

L'artère ophtalmique naît généralement de la face antéromédiale de l'artère carotide interne. Elle se dirige vers l'orifice intracrânien du canal optique, a un trajet intracanalair, puis pénètre dans le cône orbitaire en traversant la bandelette supéromédiale du tendon de Zinn.

Les artères ciliaires postérieures sont issues le plus souvent de l'artère ophtalmique. Les deux artères ciliaires postérieures longues (latérale et médiale) pénètrent dans le globe oculaire autour du nerf optique, cheminent dans l'espace suprachoroïdien jusqu'au corps ciliaire et participent à la formation du grand cercle artériel de l'iris en s'anastomosant.

Les artères ciliaires antérieures sont issues des branches musculaires. Elles traversent la sclère en avant de l'insertion des muscles droits et participent également à la constitution de ce cercle anastomotique. Des collatérales partent du grand cercle artériel de l'iris : des artères récurrentes pour la partie antérieure de la choroïde, des artères ciliaires pour le corps ciliaire et des artères iriennes qui s'anastomosent entre elles au niveau de la collerette irienne pour former le petit cercle artériel de l'iris [17].

Les artères ciliaires antérieures assurent la vascularisation de la conjonctive bulbaire et du limbe. Elles forment les artères conjonctivales antérieures à 2 mm du limbe, dont les rameaux les plus antérieurs forment un plexus péricornéen. Les veines vont vers le corps ciliaire, puis cheminent dans l'espace suprachoroïdien pour rejoindre les veines vortiqueuses.

■ FONCTIONS DE LA VASCULARISATION DU SEGMENT ANTÉRIEUR

La cornée est un tissu transparent avasculaire. Elle est irriguée à sa périphérie à partir des vaisseaux sanguins conjonctivaux, épiscléraux et scléraux. Son oxygénation et ses échanges nutritifs proviennent du limbe, du film lacrymal et de l'humeur aqueuse. La vascularisation très riche au niveau limbique assure la nutrition de la périphérie cornéenne.

Vascularisation du segment postérieur

■ CIRCULATION SANGUINE RÉTINIENNE

ANATOMIE DE LA VASCULARISATION RÉTINIENNE

La rétine a un double système vasculaire : la rétine interne est vascularisée par le réseau vasculaire rétinien et les couches externes de la rétine (en particulier les photorécepteurs) sont vascularisées par le réseau vasculaire choroïdien. L'artère centrale de la rétine (issue de l'artère ophtalmique) se sépare en quatre branches au niveau du nerf optique, chacune vascularisant un quadrant rétinien. Elles se divisent ensuite en artérols

de plus petit calibre. Chez 10 à 20 % des individus, une artère cilioretinienne, issue de la circulation ciliaire, vascularise un territoire de rétine interne au niveau interpapillomaculaire.

Le réseau capillaire rétinien est organisé en deux complexes :

- le complexe vasculaire superficiel qui comprend le plexus capillaire superficiel (*superficial vascular plexus* [SVP]) et le plexus capillaire radiaire péripapillaire (*radial peripapillary capillary plexus* [RPCP]). Le SVP est situé dans la couche des cellules ganglionnaires. Le RPCP suit les axones des fibres nerveuses rétinienne. Au niveau maculaire, le SVP forme un anneau entourant la zone avasculaire centrale fovéale. Le complexe vasculaire superficiel est entouré par les astrocytes et les cellules gliales de Müller ;
- le complexe vasculaire profond qui comprend le plexus capillaire intermédiaire (*intermediate vascular plexus* [ICP]) et le plexus vasculaire profond (*deep vascular plexus* [DVP]). L'ICP est situé au-dessus de la nucléaire interne et le plexus capillaire profond (*deep capillary plexus* [DCP]) en dessous. L'organisation des capillaires de l'ICP et du DCP est lobulaire [18]. Le complexe vasculaire profond est entouré uniquement par les cellules gliales de Müller [19].

Les capillaires du DCP convergent vers des veinules collectrices qui remontent à travers les couches rétinienne pour rejoindre les veines rétinienne, puis la veine centrale de la rétine. Au niveau de la fovéa, il existe une zone avasculaire centrale, entourée par des terminaisons capillaires formant un cercle irrégulier. Sa taille est variable d'un individu à l'autre ; elle a un diamètre moyen de 362 µm verticalement et 410 µm horizontalement [20] (fig. 1-1).

FONCTIONS DE LA VASCULARISATION RÉTINIENNE

Il existe une barrière hémato-oculaire interne, constituée par les jonctions serrées entre les cellules endothéliales des capillaires rétinien (non fenêtrés), les péricytes et les pieds des cellules macrogliales rétinienne (cellules de Müller et astrocytes). Elle contrôle de façon très efficace la pénétration de molécules de la circulation systémique vers la neurorétine [20, 21]. Les capillaires rétinien sont entourés de péricytes et la rétine a le plus important ratio cellules endothéliales/péricytes de l'organisme (1 cellule endothéliale pour 1 péricyte) [22]. Une barrière hématorétinienne externe est également présente, formée par les cellules de l'épithélium pigmentaire de la rétine (EP). Elle permet une régulation des échanges hydriques, ioniques et métaboliques entre la choriocapillaire et la rétine externe, et participe au privilège immunitaire de l'œil (voir chapitre 1.3).

RÉGULATION DE LA VASCULARISATION RÉTINIENNE

La circulation rétinienne est autorégulée, ce qui permet d'assurer un apport sanguin relativement constant au tissu rétinien malgré des variations de paramètres hémodynamiques. Le diamètre des vaisseaux rétinien est influencé par la pression artérielle, la pression artérielle en oxygène et en CO₂, la demande métabolique et le flux sanguin. La barrière hématorétinienne est maintenue par des signaux moléculaires provenant des cellules rétinienne.

Hypoxia inducible factor-1 (HIF-1) est un facteur de transcription qui a un rôle dans la régulation de l'homéostasie en oxygène de la rétine, dans le développement embryonnaire et en situation post-natale physiologique ou pathologique. Son activité dépend du niveau de sa sous-unité alpha intracellulaire. En situation d'hypoxie, HIF-1 active la transcription de gènes de facteurs de croissance angiogéniques, de facteurs de survie angiogéniques,

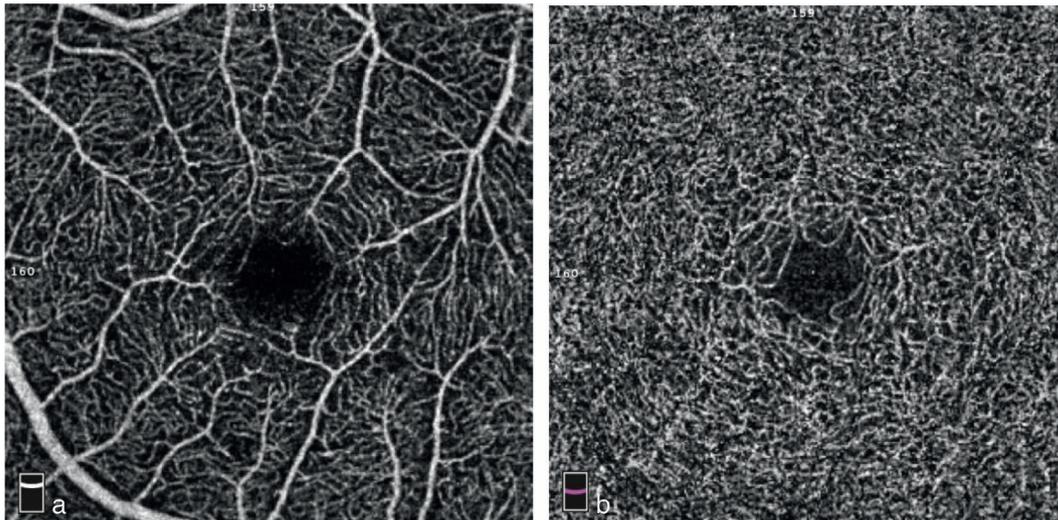


Fig. 1-1 OCT-angiographie (Optovue®, EBC Europe) de la macula sur 3 mm × 3 mm montrant le complexe vasculaire superficiel (a) et le complexe vasculaire profond (b).

Il existe une zone avasculaire centrale (ZAC) au niveau de la fovéa, dépourvue de réseau capillaire rétinien, entourée par une couronne anastomotique de capillaires.

d'enzymes, etc. Un des gènes activés par HIF-1 α est le VEGF-A (*vascular endothelial growth factor A*), qui participe à la régulation de l'angiogenèse et de la perméabilité vasculaire [22].

■ CIRCULATION SANGUINE CHOROÏDIENNE

ANATOMIE DE LA VASCULARISATION CHOROÏDIENNE

La choroïde est un tissu richement vascularisé situé entre la rétine et la sclère. Elle s'étend du nerf optique à la pars plana où elle se poursuit antérieurement par le corps ciliaire. Il s'agit de la portion la plus postérieure de l'uvée. En histologie, elle est composée de cinq couches qui sont, de la plus interne à la plus externe, la membrane de Bruch, la choriocapillaire, la couche de Sattler, la couche de Haller et l'espace suprachoroïdien. Elle comporte trois couches vasculaires : la choriocapillaire, la couche de Sattler et la couche de Haller [23]. Les trois couches sont discernables uniquement au pôle postérieur.

Le débit sanguin choroïdien est l'un des plus élevés de l'organisme par gramme de tissu ; il est estimé à 800 ml/min et représente 85 % du débit sanguin oculaire. Rapporté au poids, il est supérieur à celui mesuré dans la substance grise cérébrale, le cœur ou le rein. La circulation choroïdienne a également un faible taux d'extraction de l'oxygène ; la teneur en oxygène du sang veineux choroïdien est très élevée, environ 95 % de la teneur en oxygène du sang artériel choroïdien.

La vascularisation choroïdienne est organisée en lobules fonctionnels, dont la forme et la taille dépendent de leur localisation. La vascularisation choroïdienne provient des artères ciliaires postérieures, qui sont issues de l'artère ophtalmique. Les artères ciliaires postérieures longues pénètrent dans l'œil dans un cercle autour du nerf optique, et les artères ciliaires postérieures courtes vascularisent chacune un territoire s'étendant du pôle postérieur à la périphérie de forme triangulaire à base périphérique. Le drainage des veines choroïdiennes se fait vers les golfes des veines vortiqueuses. Les veines vortiqueuses mesurent environ 0,5 mm de diamètre et sont visibles à leur sortie trans-sclérale du globe oculaire, 2 à 3 mm postérieurement à l'équateur (fig. 1-2). Le nombre de veines vortiqueuses pour un œil est

variable, allant de trois à dix. La majorité des individus ont entre 4 et 5 vortiqueuses [24]. Les veines vortiqueuses supérieures se drainent dans la veine ophtalmique supérieure et les veines vortiqueuses inférieures dans la veine ophtalmique inférieure.

La choriocapillaire est une monocouche de capillaires formés de cellules endothéliales à jonctions serrées, mais pourvues de larges fenestrations (60–90 nm) diaphragmées, située sous la membrane de Bruch, qui mesure 15 à 30 μ m d'épaisseur en rétrofovolaire. Les capillaires choroïdiens ont un diamètre 3 à 4 fois plus important que les capillaires rétinien. Le passage de protéines de la choriocapillaire dans le stroma est hautement régulé, car responsable du maintien d'un gradient oncotique qui contribue à l'homéostasie des transports de liquides entre la rétine et la choroïde. La choriocapillaire est organisée en unités lobulaires fonctionnelles hexagonales irriguées par des artérioles indépendantes, sans anastomoses évidentes. Elles ont une taille comprise entre 200 μ m et 1 mm. Les lobules les plus grands sont localisés en rétine périphérique et les plus petits au niveau du pôle postérieur. La consommation d'oxygène est plus élevée au niveau de la macula qu'au niveau du reste de la rétine, du fait de l'activité cellulaire. Dans la choriocapillaire, les espaces intercapillaires augmentent en taille avec l'âge et certaines pathologies (hypertension artérielle, myopie forte, dégénérescence maculaire liée à l'âge) [25]. Au niveau de la région maculaire, les espaces intercapillaires sont plus petits et le flux de la choriocapillaire est plus élevé (probablement en lien avec la densité plus élevée de photorécepteurs).

Au niveau du stroma choroïdien, la couche de Sattler est composée de vaisseaux de petit et moyen calibres, et la couche de Haller, plus externe, comporte des artères et des veines de plus gros calibre. Le tissu extravasculaire comporte des fibres de collagène, des fibres élastiques, des fibroblastes, des cellules musculaires lisses et des mélanocytes. Il existe également de nombreuses cellules immunitaires : macrophages, mastocytes, cellules dendritiques et cellules microgliales.

FONCTIONS DE LA VASCULARISATION CHOROÏDIENNE

Le réseau vasculaire choroïdien apporte des nutriments et de l'oxygène aux cellules de la rétine externe, notamment aux photorécepteurs et à l'épithélium pigmentaire [25]. La choroïde

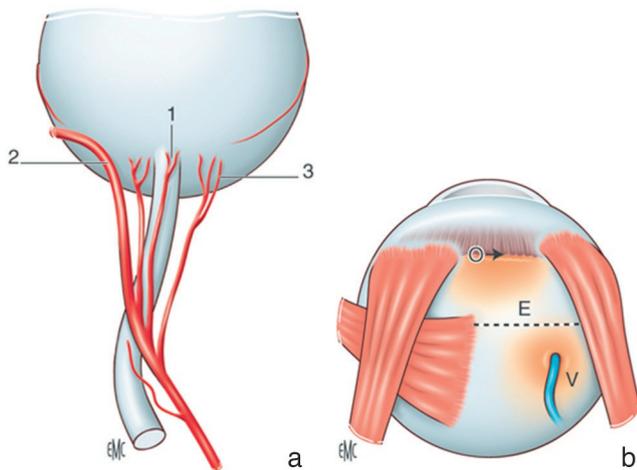


Fig. 1-2 Représentation schématique des vaisseaux de la choroïde (a) et des veines vorticeuses (b).

1. Artères ciliaires postérieures supérieures. 2. Artères ciliaires postérieures temporales. 3. Artères ciliaires postérieures nasales. O : ora serrata ; E : équateur ; V : veines vorticeuses.
Source : Behar-Cohen F, Kowalczuk L, Keller N, et al. Anatomie de la rétine. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Ophtalmologie, 21-003-C-40, 2009.

apporte la totalité des nutriments et de l'oxygène au niveau de la région fovéolaire, qui ne dépend pas du réseau vasculaire rétinien. Elle permet l'élimination des déchets métaboliques de la rétine externe. Elle contribue également à l'apport sanguin de la portion du nerf optique en avant de la lame criblée. La circulation choroïdienne possède un rôle de régulation ther-

mique local, en permettant une dissipation de la chaleur avec le flux sanguin. Entre un quart et un tiers des photons transmis à la rétine sont ensuite absorbés par l'épithélium pigmentaire et par la choroïde, ce qui produit de la chaleur. Elle permet une dissipation de chaleur grâce à son flux sanguin au débit élevé. Elle a également un rôle dans la modulation de la pression intraoculaire via la voie uvéosclérale. Enfin, la choroïde absorbe les photons transmis par la sclère et la rétine afin d'éviter leur réflexion postérieure.

RÉGULATION DE LA VASCULARISATION CHOROÏDIENNE

La circulation choroïdienne possède un contrôle neurogénique indirect. Une stimulation sympathique entraîne une diminution du flux choroïdien, lié à la libération de noradrénaline et de neuropeptide Y. Une stimulation parasympathique entraîne une dilatation vasculaire choroïdienne et une augmentation du flux vasculaire choroïdien. Le tonus vasculaire choroïdien est médié par l'acétylcholine, le vasoactive *intestinal polypeptide* (VIP) et la libération de monoxyde d'azote (NO) par les terminaisons nerveuses parasympathiques [26, 27]. Il existe également des mécanismes myogéniques qui contribuent à compenser les variations de la pression sanguine systémique sur la choroïde avec un changement de la contraction des muscles lisses de la paroi artérielle. La réponse adaptative choroïdienne à des variations de température semble médiée par les fibres sensorielles du trijumeau. La substance P et le *calcitonin gene-related peptide* (CGRP) sont contenus dans les fibres sensorielles provenant du trijumeau [27]. Les mécanismes de régulation vasculaire de la choroïde restent imparfaitement connus.

1.3. BARRIÈRES OCULAIRES

F. BEHAR-COHEN

L'essentiel

- Les barrières oculaires sont constituées de différents éléments qui agissent de façon coordonnée :
 - des jonctions spécialisées entre les cellules de différents tissus, qui ont des spécificités leur conférant une grande étanchéité. La formation et le maintien de ces structures dépendent de signaux moléculaires solubles et de signaux physiques reçus par d'autres cellules ;
 - des transporteurs spécifiques qui contrôlent le passage de l'eau, des ions et des macromolécules ;
 - la structure des tissus qui constituent des obstacles sélectifs et des pores de passage pour les molécules ;
 - des pompes d'efflux qui rejettent et éliminent des toxines, des métabolites ou des médicaments.

Les barrières limitent la biodisponibilité oculaire des médicaments, mais permettent aussi un traitement purement local, en limitant les éventuels effets indésirables systémiques.

- Barrières situées dans le segment antérieur :

- ce sont les paupières et le film lacrymal, les jonctions serrées de l'épithélium cornéen et conjonctival, des vaisseaux de l'iris et de l'épithélium ciliaire non pigmenté ;
- les obstacles à la pénétration de principes actifs résultent également de la structure de la cornée et de la sclère antérieure ainsi que des pompes d'efflux ;

- Barrières situées dans le segment postérieur :

- ce sont les jonctions serrées de l'épithélium pigmentaire, des capillaires de la choroïde et de la rétine, les membranes limitantes interne et externe ;
- les obstacles à la pénétration de principes actifs résultent également de la structure de la membrane de Bruch, des membranes limitantes interne et externe, de la sclère et des couches rétinienne, des pompes d'efflux et des mouvements de convection dans le vitré.