



Thèse

2008

Open Access

This version of the publication is provided by the author(s) and made available in accordance with the copyright holder(s).

Occlusion veineuse expérimentale : modifications de l'oxygénation de la
rétine hypoxique par l'hyperoxie, le carbogène et des inhibiteurs de
l'anhydrase carbonique

Pournaras, Jean-Antoine

How to cite

POURNARAS, Jean-Antoine. Occlusion veineuse expérimentale : modifications de l'oxygénation de la rétine hypoxique par l'hyperoxie, le carbogène et des inhibiteurs de l'anhydrase carbonique. Doctoral Thesis, 2008. doi: 10.13097/archive-ouverte/unige:1324

This publication URL: <https://archive-ouverte.unige.ch/unige:1324>

Publication DOI: [10.13097/archive-ouverte/unige:1324](https://doi.org/10.13097/archive-ouverte/unige:1324)

UNIVERSITÉ DE GENÈVE

FACULTÉ DE MÉDECINE
Section de *médecine Clinique,*
Fondamentale, ou Dentaire
Département des Neurosciences
Cliniques et Dermatologie
Service d'Ophthalmologie

Thèse préparée sous la direction du Professeur Constantin J. Pournaras

Occlusion veineuse expérimentale:
Modifications de l'oxygénation de la rétine hypoxique par l'hyperoxie, le
carbogène et des inhibiteurs de l'anhydrase carbonique

Thèse

présentée à la Faculté de Médecine
de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de Docteur en médecine

par

Jean-Antoine POURNARAS

de

Chêne-Bougeries, Genève

Thèse n°10563

Genève 2008

**Etude financée par le Fond National Suisse pour la Recherche Scientifique,
Subside N° 32-61685.00**

En partie publié.

POURNARAS J-A.C., PETROPOULOS I.K., MUNOZ J.L., POURNARAS C.J
Experimental branch vein occlusion. Effect of carbogen and acetazolamide on the preretinal
PO₂. **Invest Ophthalmol Vis Sci** 2004 Oct; 45(10): 3669-77 **IF: 3.577**

A mon père

A Paris et Dusan, mes neveux

Avant-Propos

L'orientation de la recherche fondamentale et clinique de Genève, portée sur les pathologies vasculaires oculaires, s'inscrit dans la tradition de recherche de l'Ecole de Genève, sous la direction du Professeur Jean Babel. L'initiation à la recherche fondamentale au sein du laboratoire d'Ophtalmologie expérimentale dirigée initialement par le Professeur Marco Tscacopoulos, puis le Professeur Constantin Pournaras, a constitué une étape obligatoire avant la formation clinique.

Comment aborder les diverses pathologies rencontrées en pratique clinique et mieux comprendre les modalités thérapeutiques que de se confronter aux mécanismes physiopathologiques? Cette démarche a pu être initiée au sein de ce laboratoire scientifique de renom dès octobre 2001. Dans ce sens, je tiens à exprimer ma reconnaissance et mon éternelle gratitude à la mémoire du Professeur Tsacopoulos.

Ce travail de thèse est l'aboutissement d'une collaboration scientifique enrichissante, tant sur le plan scientifique qu'humain. Je remercie très chaleureusement mes collaborateurs, le Dr Ioannis Petropoulos, ainsi que Mr Jean-Luc Munoz. Véritable mémoire vivante de l'évolution du laboratoire des pathologies vasculaires, Mr Jean-Luc Munoz m'a fait bénéficier de son expérience étendue et de son art de la conception des microélectrodes, dont peu connaissent le secret.

Je tiens particulièrement à remercier le Professeur Constantin Pournaras, mon père, qui m'a transmis cette volonté et cet enthousiasme perpétuels pour la recherche expérimentale et clinique. Cette collaboration riche du point de vue affectif et professionnel représente les bases essentielles de mon expérience scientifique.

Je remercie également Laurence, mes amis et mes proches pour leur soutien précieux et indéfectible.

Jean-Antoine Pournaras

Préface

L'occlusion d'une branche veineuse rétinienne (OBVR) est considérée comme la deuxième maladie vasculaire la plus répandue responsable de cécité, la rétinopathie diabétique étant la cause la plus fréquente dans les pays occidentaux. Des lors, il semble évident que cette entité constitue un domaine d'intérêt de la recherche à la fois fondamentale et clinique.

D'une manière générale, la problématique des atteintes vasculaires se concentre à l'heure actuelle sur la compréhension de la régulation du débit oculaire rétinien ou choroïdien dans des conditions physiopathologiques. Dans ce sens, nos connaissances des mécanismes pathogéniques des microangiopathies ischémiques de la rétine ont évolué grâce notamment aux résultats de la recherche fondamentale, au progrès de l'instrumentation et à l'application clinique des méthodes de laboratoire pour l'étude des modifications du débit chorio-rétinien. Cependant, nombreux sont encore les mécanismes non élucidés.

Dans ce contexte, ce travail expérimental nous permettra d'évoquer tout d'abord une revue de la physiologie rétinienne avec son corollaire physiopathologique centré principalement sur la pathologie d'occlusion d'une branche veineuse rétinienne. L'anatomie succincte de la circulation oculaire et ses mécanismes de régulation seront également présentés. Par la suite, nous centrerons notre présentation sur nos travaux visant à évaluer l'impact de l'inhalation de 100% d'oxygène, de carbogène et l'injection intraveineuse d'un inhibiteur de l'anhydrase carbonique, l'acétazolamide, sur des territoires rétiens ischémiques après occlusion expérimentale d'une branche veineuse rétinienne (OBVR).

Table des matières

1. Introduction	p. 1
2. Anatomie de la circulation oculaire	p. 14
Vascularisation rétinienne	p. 14
3. Régulation du débit sanguin rétinien	p. 18
3.1. Paramètres décrivant la régulation	p. 18
3.2 Modifications de la résistance aux flux	p. 19
3.3 Autorégulation du débit sanguine rétinien	p. 20
4. Matériel et méthode	p. 37
Préparation des animaux.	p. 37
Mesure de la PO₂	p. 38
Analyse statistique	p. 40
5. Résultats	p. 41
6. Discussion	p. 54
7. Bibliographie	p. 61
8. Appendices	p. 77

1. Introduction

L'occlusion veineuse rétinienne est considérée comme la deuxième maladie vasculaire la plus répandue responsable de cécité, la rétinopathie diabétique étant la cause la plus fréquente dans les pays occidentaux (Hayreh, Zimmerman et al. 1994). Les patients âgés de 50 à 60 ans sont le plus fréquemment affectés par l'occlusion d'une branche veineuse rétinienne, alors que seul 5% des patients sont plus jeunes que 45 ans (Hayreh, Zimmerman et al. 1994). Les patients atteints par une occlusion de la veine centrale rétinienne sont généralement âgés de 50 à 60, alors que 16 % des patients ont moins de 45 ans (Hayreh, Zimmerman et al. 1994). Elle s'accompagne généralement d'une baisse de vision majeure soit en raison de la présence d'un oedème maculaire rétinien, soit liée aux complications d'un glaucome néovasculaire, ou, plus rarement, secondaire à une hémorragie vitréenne suite au développement de néovaisseaux rétiens ou iriens. Rappelons que la macula représente la région rétinienne responsable de la vision centrale des patients. L'histoire naturelle de la maladie est dramatique puisqu'elle ne permet que dans de rares cas d'espérer une récupération de l'acuité visuelle supérieure à 1/ 10 (The Central Vein Occlusion Study Group 1993; Hayreh, Zimmerman et al. 1994; The Central Vein Occlusion Study Group 1997). Une étude prospective évaluant l'évolution naturelle de l'OVCR sur 3 ans a montré que parmi 714 yeux inclus, 506 yeux (70%) présentaient au début de l'étude une acuité visuelle inférieure à 4/10 (The Central Vein Occlusion Study Group 1997). Le suivi de ces yeux a montré dans 88% des cas (444 yeux) une absence de récupération de la fonction visuelle avec une acuité visuelle inférieure à 4/10 même après trois ans. Parmi ce

groupe de patients, plus de la moitié des cas (61% ; 272 yeux) ont gardé une acuité visuelle finale à trois ans inférieure à 1/10, correspondant à un déficit fonctionnel sévère correspondant à une cécité légale.

L'étiologie de l'OVCR demeure à l'heure actuelle non-élucidée. Certaines découvertes basées sur des analyses histopathologiques révèlent que des altérations anatomiques au niveau de la lame criblée ainsi que les modifications hémodynamiques résultantes favorisent la formation d'un thrombus dans la veine centrale de la rétine (Green, Chan et al. 1981). Les modifications athérosclérotiques de l'artère peuvent également participer à la compression de la veine compte tenu de la présence d'une gaine adventitielle commune.

Les patients souffrant d'hypertension artérielle et/ou de diabète ont un risque plus élevé d'OVCR. Plus rarement, les occlusions veineuses sont observées dans le cadre de pathologies systémiques, i.e. inflammatoires ou anomalies de la crase sanguine, ou dans le cadre de pathologies oculaires, i.e l'hypertension intra-oculaire (Fegan 2002; Lahey, Tunc et al. 2002).

Il est bien établi que les conséquences hémodynamiques de l'occlusion veineuse dans la phase aiguë sont la stase veineuse et la diminution du débit artériolaire (Kohner, Dollery et al. 1970; Rosen, Marshall et al. 1979; Danis and Wallow 1987). La vasoconstriction artériolaire, qui s'installe dans les heures qui suivent l'occlusion, persiste parfois à long terme. Elle résulte soit de modifications métaboliques de la rétine, soit de la diminution de la production de monoxide d'azote (NO) (Donati, Pournaras et al. 1997), déterminant majeur du relâchement du tonus artériolaire de la rétine (Donati, Pournaras et

al. 1995), ou d'une vasoconstriction myogénique secondaire à l'augmentation de la pression intravasculaire dans un lit vasculaire affecté.

La stase veineuse entraîne une altération de la barrière hémato-rétinienne (van Heuven, Hayreh et al. 1977; Pournaras, Tsacopoulos et al. 1987; Wallow, Danis et al. 1988), l'extravasation du contenu intravasculaire, et la formation d'œdème extracellulaire et d'hémorragies. La diminution du débit artériolaire mène à l'hypoxie tissulaire des couches internes de la rétine (Pournaras, Tsacopoulos et al. 1990), aboutissant au dysfonctionnement de la pompe Na^+/K^+ ATPase avec formation d'œdème intracellulaire et la mort neuronale par nécrose et apoptose.

Les complications majeures de l'OVCR sont le développement d'un œdème maculaire et d'une ischémie rétinienne entraînant une néovascularisation soit rétinienne soit irienne. La néovascularisation rétinienne apparaît dans approximativement 25% des cas (Petrig, Riva et al. 1999), alors que l'œdème maculaire persistant affecte presque 60% des patients atteints d'OBVR (Michels and Gass 1974; Gutman 1977). Du point de vue fonctionnel, l'acuité visuelle est souvent diminuée compte tenu du développement d'hémorragies intrarétiniennes, d'un œdème maculaire, d'une non-perfusion capillaires et d'une hémorragie vitréenne secondaire à une néovascularisation rétinienne.

L'œdème maculaire altère la vision centrale des patients en raison des altérations anatomiques maculaires qu'il entraîne (Gutman and Zegarra 1974; Gutman 1977). Le facteur de croissance endothélial vasculaire (VEGF) semble jouer un rôle central dans la formation de l'œdème maculaire par modulation de la perméabilité vasculaire (Aiello, Avery et al. 1994).

La survenue d'une néovascularisation est en relation avec la sévérité et l'étendue du territoire rétinien ischémique (Hayreh, Rojas et al. 1983). Il est en effet admis que la présence d'une zone de taille équivalente ou supérieure à plus de dix diamètres papillaires d'ischémie rétinienne est susceptible d'entraîner la formation de néovaisseaux et doit donc être traitée préventivement. La néovascularisation peut se développer au niveau rétinien et irien. L'atteinte rétinienne peut favoriser la survenue d'un décollement rétinien tractionnel ou d'un hémotovitré. L'atteinte irienne sans traitement est susceptible de mener rapidement au développement d'un glaucome néovasculaire.

Par conséquent, les mécanismes physiopathologiques ainsi que les modalités du traitement de l'OBVR sont importants et font l'objet de la recherche clinique et expérimentale.

De nos jours, le traitement d'une OVCR peut être séparé en un traitement précoce cherchant à rétablir la circulation veineuse et un traitement plus tardif des complications pouvant survenir à court et moyen terme. Rappelons qu'il existe peu d'études randomisées contrôlées dans le traitement de l'OVCR.

Les traitements actuels de l'occlusion aiguë d'une branche veineuse rétinienne visent au rétablissement de la circulation veineuse. Passons en revue brièvement ces différentes modalités de traitement. Par la suite, nous évoquerons les traitements de la phase chronique.

L'hémodilution isovolémique (Chen, Wiek et al. 1998; Havelius, Hansen et al. 1999) constitue, avec l'utilisation de la troxérutine (Glacet-Bernard, Coscas et al. 1994), les deux modalités de traitement dont l'efficacité a été démontrée par des études

randomisées. Par l'expérimentation animale réalisée sur les chats, l'effet de l'hémodilution a montré une augmentation du débit sanguin rétinien sans causer de redistribution du débit sanguin oculaire (Roth 1992). De plus, ce traitement permet d'induire une régression de l'hypoxie tissulaire par augmentation de la pression partielle d'oxygène probablement secondaire une réduction systémique plus marquée de l'hématocrite qu'au niveau des capillaires rétiens, ainsi que par une augmentation du débit sanguin rétinien (Neely, Ernest et al. 1996). Par ces mécanismes, l'hémodilution isovolémique permet de limiter la perte visuelle avec succès, comme cela est décrit dans de ces études randomisées (Chen, Wiek et al. 1998; Havelius, Hansen et al. 1999).

D'autres traitements ont démontré une certaine efficacité comme la troxérutine, un antiagrégant érythrocytaire (Glacet-Bernard, Coscas et al. 1994). Portant sur 53 patients, l'étude a démontré sous ce traitement une amélioration de la vision ($p=0.03$), du seuil maculaire ($p=0.01$), des temps de circulation rétiens ($p=0.04$), de l'œdème maculaire ($p=0.05$). De plus, les patients ont présenté un ralentissement de la progression de l'ischémie ($p=0.05$) et une diminution de l'aggrégabilité des globules rouges ($p=0.006$) en comparaison avec les patients du groupe placebo. De cette étude découle des résultats intéressants attestant la participation de la viscosité sanguine dans la pathologie de l'occlusion veineuse.

Des études pilotes ont évalué l'efficacité de la fibrinolyse dans le traitement de certaines formes d'occlusion veineuse. Plusieurs techniques sont évaluées afin d'optimiser la technique d'administration de cette modalité thérapeutique.

Des études pilotes ont évalués l'efficacité du traitement fibrinolytique avec l'activateur tissulaire du plasminogène (t-PA) délivré par voie intra-vitréenne (Glacet-Bernard, Kuhn et al. 2000). 15 patients avec une OBVR dans la phase aiguë (de 1-21 jours, moyenne de 8 jours) ont reçu 75-100 µg de tPA par voie intravitréenne associé à de l'héparine de bas poids moléculaire. Durant un follow-up de 5 à 21 mois pour 14 patients (moyenne 8 mois), l'acuité visuelle, le seuil maculaire (périmétrie de Humphrey), l'angiographie fluorescéinique avec ophtalmoscope à scanner laser avec analyse précise des temps de circulation rétinien et la perfusion rétinienne ont été réalisés. Les résultats tendent à démontrer une certaine amélioration de l'acuité visuelle à la fin du follow-up (jusqu'à 20/30 et plus dans 5 yeux (36%)). Compte tenu de l'absence de complication liée à cette voie d'administration et des résultats d'acuité visuelle encourageants, une étude randomisée doit être réalisée afin d'évaluer avec précision l'impact thérapeutique de cette technique.

Une autre voie d'administration du t-PA intéressante est la voie intraoculaire par canulation des veines rétinien (Weiss and Bynoe 2001). Une étude prospective non comparative réalisée sur 30 patients consécutifs avec OBVR, avec exclusion de 2 patients au cours de l'étude. L'intervention consiste en une vitrectomie par la pars plana avec canulation et l'injection de t-PA dans une branche veineuse rétinienne. 22 des 28 patients (79%) ont montré une amélioration de leur acuité visuelle d'au moins une ligne durant la période de follow-up (en moyenne, 11.8 mois; de 3 à 24 mois), avec maintien de ce bénéfice à la fin du suivi. 15 patients (54%) ont même gagné 3 lignes ou plus d'acuité à 6 mois de la procédure. 14 (50%) avaient à la fin du suivi un gain d'acuité visuelle supérieur

à 3 lignes (moyenne 6.8 lignes). 7 patients présentaient des hémorragies vitréennes post-opératoires de 1 semaine à 11 mois après l'intervention, dont 2 résolues spontanément. Un seul patient a présenté un décollement de la rétine post-opératoire à partir d'une déchirure périphérique réparé avec succès par rétinopexie pneumatique. Aucune autre complication sérieuse intra- ou post-opératoire n'a été notée. Cette méthode présente donc une procédure dénuée de risque important qui peut améliorer la vision d'yeux atteints d'OBVR.

L'injection d'un traitement fibrinolytique systémique par voie intraveineuse est une alternative intéressante (Hattenbach, Steinkamp et al. 1998). Réalisée sur 14 patients avec une occlusion de la veine centrale de la rétine (OVCR) ou une OBVR dans la phase aiguë, cette étude a évalué l'effet d'une faible dose de t-PA recombinant (rt-PA) (50 mg) associé à de l'héparine intraveineuse afin de limiter les complications de ce type de traitement. 10 des 14 patients (7 OVCR, 3 OBVR) ont amélioré leur acuité visuelle d'au moins une ligne sur l'échelle logarithmique. 8 patients (6 OVCR, 2 OBVR) ont présenté une réduction du nombre de territoires de non-perfusion capillaires. La restauration du débit sanguin des capillaires rétiens semble être induite par la fibrinolyse dans la mesure où ce traitement peut être initié dans une phase précoce de la rétinopathie.

En s'éloignant des structures oculaires à proprement parlé, il est envisageable d'effectuer un cathétérisme supersélectif de l'artère ophtalmique (Paques, Vallee et al. 2000). Une étude rétrospective a évalué cette méthode portant sur 26 yeux de 26 patients atteints d'OVCR. Un examen ophtalmologique complet pré- et post-opératoire avec réalisation d'une angiographie fluorescéinique ont été réalisés. La procédure thérapeutique

comprenait l'infusion d'urokinase au moyen d'un microcathéter dans l'ostium de l'artère ophtalmique, par une approche standard via l'artère fémorale. Aucune complication extra-oculaire liée à la méthode n'a été mise en évidence. Les résultats indiquent une amélioration de l'acuité visuelle chez 6 des 26 patients. Les yeux présentant une atteinte combinée d'OVCR et d'une occlusion de l'artère centrale de la rétine (OACR) avec perte récente de vision semblent être les meilleurs répondeurs. Ce traitement ne prévient pas l'occurrence de l'ischémie dans les cas ayant échoués. Cette modalité de traitement doit être évaluée de façon plus rigoureuse par une étude contrôlée.

L'adventicectomy qui consiste en la séparation chirurgicale de l'artère et de la veine rétiniennes représente une approche intéressante en cours d'évaluation (Opremacak and Bruce 1999). Cette modalité thérapeutique découle du fait que l'OBVR est typiquement causée au niveau des croisements artério-veineux où l'artère et la veine rétinienne sont entourées par la même gaine adventicielle. Les forces mécaniques exercées typiquement par une artère sclérosée dans le cas de l'hypertension artérielle au niveau de la veine semblent à l'heure actuelle l'explication physiopathologique de l'OBVR. Réalisée sur 15 patients, l'intervention consiste en une vitrectomie et une décompression chirurgicale par ouverture de la gaine commune d'une artériole et d'une veinule. Tous les patients ont montré une amélioration clinique comme démontré par l'examen du fond d'œil, la comparaison de l'iconographie et l'angiographie fluorescéinique. Les acuités visuelles sont similaires voire améliorées dans 80% des patients. 10 des 15 sujets (67%) ont amélioré leur acuité visuelle avec un gain moyen de 4 lignes. La décompression de l'OBVR par adventicectomy représente une technique chirurgicale réalisable. Cependant,

une étude approfondie demeure nécessaire compte tenu de résultats récents rapportant l'absence de signes de reperfusion de la branche veineuse (Feltgen, Junker et al. 2007), effet thérapeutique recherché pour remédier aux atteintes de l'OBVR.

L'alternative de traitement vise au rétablissement de la normoxie tissulaire, que ce soit par l'inhalation de 100% d'O₂ ou de carbogène (95% O₂, 5% CO₂). L'hyperoxie systémique (100% O₂) pourrait être efficace pour assurer l'oxygénation de la rétine interne grâce à la diffusion de l'oxygène depuis la choroïde (Dollery, Bulpitt et al. 1969). De plus, l'hyperoxie systémique rétablit la PO₂ de la rétine interne à des valeurs normales dans des territoires de stase veineuse comme présentés après 48 heures d'OBVR expérimentale du porc miniature (Pournaras, Tsacopoulos et al. 1990). Par l'effet du CO₂ entraînant une vasodilatation artérielle rétinienne (Tsacopoulos and David 1973), le carbogène serait potentiellement efficace pour accentuer la diffusion d'oxygène et la normalisation de l'oxygénation tissulaire de la rétine interne, comme nous avons pu le constater dans notre étude préliminaire précédemment publiée (Pournaras, Poitry et al. 2003). Les mesures de la PO₂ prérétinienne reflète l'oxygénation provenant de la circulation rétinienne (Pournaras, Riva et al. 1989). De surcroît, des travaux ont permis de démontrer que l'inhalation de carbogène induisait une PO₂ rétinienne plus élevée que l'hyperoxie systémique (Alm and Bill 1972; Berkowitz 1996).

L'adjonction d'une injection intraveineuse d'acétazolamide a prouvé son efficacité à augmenter la PO₂ au niveau de la tête du nerf optique du porc miniature (Stefansson, Jensen et al. 1999), par un mécanisme d'élévation du CO₂ systémique (Taki, Kato et al. 1999). Cet

effet devrait probablement favoriser la capacité de l'inhalation de 100% d'O₂ et de carbogène à induire une élévation de la PO₂ prérétinienne.

En ce qui concerne les traitements des complications à court et moyen terme, ils se concentrent sur la prise en charge de l'œdème maculaire, des néovaisseaux rétiniens et iriens ou d'un glaucome néovasculaire.

Concernant l'œdème maculaire, il n'existe actuellement pas de traitement satisfaisant. En effet, contrairement à la rétinopathie diabétique, un traitement maculaire par photocoagulation n'a pas démontré d'amélioration de l'acuité visuelle (The Central Vein Occlusion Study Group M report 1995). La grille de photocoagulation améliore le pronostic visuel des yeux avec œdème maculaire consécutif à l'OBVR et diminue le risque de néovascularisation et d'hémorragie vitréenne des yeux concernés par des zones d'ischémie rétinienne plus grandes que 5 diamètres papillaires (The Branch Vein Occlusion Study Group 1984; Rothman and Olney 1986).

D'autre part, plusieurs études pilotes concernant l'efficacité médicamenteuse des stéroïdes en injection intra-vitréenne (triamcinolone) sont actuellement en cours (Scott and Ip 2005). Les premières études ont permis de démontrer un effet bénéfique transitoire sur la fonction visuelle, avec toutefois la nécessité de répéter les injections afin de préserver l'effet bénéfique à long terme. Une étude prospective anglaise a montré que si cette amélioration est probante durant les six premiers mois, le pronostic visuel n'est pas influencé à un an (Williamson and O'Donnell 2005). De plus, leurs inconvénients résultent des risques liés à une injection (infection intra-oculaire, cataracte, décollement de rétine, éventuelle toxicité rétinienne) devant parfois être répétée, mais plus spécifiquement de l'augmentation parfois

réfractaire de la pression intra-oculaire. En effet, environ 30% de la population peuvent présenter une élévation de la pression intra-oculaire secondaire à la prise de stéroïdes. Cet effet est encore plus marqué lorsque ces stéroïdes sont injectés sous une forme dépôt soit en sous-ténonien soit en intravitréen.

Dans ce contexte, l'œdème maculaire représente une complication majeure de l'occlusion veineuse pour laquelle les traitements demeurent à l'heure actuelle peu satisfaisants. C'est pourquoi notre attention s'est portée sur la compréhension des mécanismes pathogéniques de l'œdème maculaire dans l'OVCR et de ce fait sur l'implication des facteurs vasoprolifératifs. Le principal facteur identifié est le facteur de croissance vasculaire endothélial, ou *vascular endothelial growth factor*, VEGF.

La néovascularisation se produit aussi bien au niveau de la papille, de la rétine, de l'angle iridocornéen et de l'iris. La localisation préférentielle consécutivement à une OBVR est la rétine, au niveau des territoires frontières entre régions rétinienne perfusées et non perfusées. Dans « the Branch Vein Occlusion Study », la néovascularisation se développe dans 22% des yeux atteints sans relation avec le degré de non-perfusion. En présence d'une néovascularisation du segment antérieur, i.e. irienne ou de l'angle irido-cornéen, ainsi que dans le cas de glaucome néovasculaire, un traitement par photocoagulation rétinienne au laser Argon est actuellement préconisé pour l'occlusion de la veine centrale (The Central Vein Occlusion Study Group N report 1995). Dans les OBVR, la grille de photocoagulation diminue le risque de néovascularisation et d'hémorragie vitréenne des yeux concernés par des zones d'ischémie rétinienne plus grandes que 5 diamètres papillaires (The Branch Vein Occlusion Study Group 1984; Rothman and Olney 1986).

La photocoagulation au laser a pour but de diminuer les stimuli responsables de la formation des néovaisseaux. L'hypoxie tissulaire induite par une occlusion veineuse constitue le primum movens de la néovascularisation. Cette complication tardive demeure à l'heure actuelle la cible du traitement de la phase chronique tant les répercussions peuvent compromettre le pronostic visuel. L'hypoxie tissulaire stimule la mitose des cellules endothéliales ainsi que celle des péricytes. Dans les conditions ischémique et hypoxique de la rétine, il existe également un relâchement de substances vasoprolifératives, probablement réduite par une augmentation de la pression partielle d'oxygène (Pournaras, Miller et al. 1997).

Le VEGF possède la capacité d'induire une néovascularisation après OBVR chez le singe (Adamis, Miller et al. 1994; Shima, Gougos et al. 1996). Ce facteur vasoprolifératif induit d'ailleurs une néovascularisation après injection intravitréenne (Shima, Gougos et al. 1996). Il est détecté dans le vitré ainsi que dans le tissu fibrovasculaire chez les patients atteints de rétinopathie diabétique proliférative, ou d'occlusion de la veine centrale de la rétine (Adamis, Miller et al. 1994; Aiello, Avery et al. 1994; Malecaze, Clamens et al. 1994). Chez les patients diabétiques, les cellules endothéliales augmentent l'expression du VEGF (Lutty, McLeod et al. 1996).

La photocoagulation au laser agit à plusieurs niveaux. Elle permet la destruction des couches externes de la rétine, i.e. les photorécepteurs et l'EPR. De ce fait, ce traitement entraîne des modifications de la PO_2 pré-rétinienne en favorisant une diffusion de l'oxygène depuis les couches plus profondes. Une amélioration de la régulation du débit rétinien survient par conséquent en réponse au traitement. Un effet important du laser consiste en

une diminution de l'expression des facteurs vasoprolifératifs, et en particulier du relâchement du facteur anti-angiogénique par l'EPR. Il est intéressant de noter une diminution de 64% du VEGF-mRNA rétinien.

Dans les cas de non visualisation du fond d'œil (cataracte, œdème cornéen), une cryothérapie à l'azote liquide est réalisée.

Le but de notre étude consiste en l'évaluation des variations de la pression partielle d'oxygène prérétinienne dans des territoires rétiniens physiologiques et ischémiques après occlusion expérimentale d'une branche veineuse rétinienne dans des conditions de normoxie, d'hyperoxie systémique et d'inhalation de carbogène, avant et après administration intraveineuse d'acétazolamide (bolus de 500mg).

2. Anatomie de la circulation oculaire

Deux systèmes vasculaires distincts sont impliqués dans l'apport de substrats énergétiques et d'oxygène au niveau de l'œil : les vaisseaux rétinien et le système vasculaire uvéal qui comprend les vaisseaux de l'iris, du corps ciliaire et de la choroïde.

Alors que chez les mammifères inférieurs, tels que les lapins ou les cobayes, la rétine est pratiquement avasculaire (le réseau vasculaire rétinien est limité au voisinage immédiat du nerf optique, le reste de la rétine étant dépourvu de vaisseaux et dépendant pour ses besoins énergétiques de la circulation choroïdienne), chez les mammifères supérieurs, notamment chez l'homme et la plupart des primates, la rétine est vascularisée jusqu'à l'«ora serrata».

Les artères rétiniennes et choroïdiennes proviennent toutes deux de l'artère ophtalmique; cependant, les systèmes vasculaires de la rétine et de la choroïde présentent des particularités morphologiques et physiologiques bien distinctes. Nous nous limiterons à une description exhaustive de la circulation rétinienne.

Vascularisation rétinienne

Branche de l'artère ophtalmique, l'artère centrale de la rétine (0,3 mm de diamètre) donne naissance au réseau artériel rétinien. L'artère centrale de la rétine longe la face externe du nerf optique et traverse dans la portion inféro-médiale la dure mère et l'arachnoïde à 10 mm $\pm$ 5 mm en arrière du globe puis chemine dans l'espace sous-arachnoïdien. Après avoir gagné le centre du nerf optique, 2 à 3 mm en arrière du globe, l'artère centrale de la rétine chemine avec la veine centrale de la rétine et quelques fibres sympathiques. Elle ressemble à d'autres artères musculaires et de ce fait est atteinte par des

conditions comme l'athéromatose et les vasculites à cellules géantes. Suite au passage de la lame criblée à travers un orifice restreint pouvant générer une pathologie occlusive, l'artère centrale apparaît à l'intérieur de l'œil au centre de la papille où elle se divise en deux branches principales de 100 μm de diamètre environ, supérieure et inférieure. Chacune de ces branches se subdivisent en des artères supérieure et inférieure. Par la suite, ces dernières se séparent en artérioles et se distribuent dans les quadrants correspondants et distincts de la rétine. Dans environ 25% des yeux, une artère cilio-rétinienne irrigue une portion de territoire temporale à la papille plus ou moins étendue. Elle constitue dans une moindre mesure une connection anastomotique entre les circulations choroïdienne et rétinienne.

Chacune des 4 branches principales de la circulation rétinienne – supérieure et inférieure, puis nasal et temporal- irrigue la portion correspondante de la rétine sans chevauchement entre elle. La rétine présente en effet la particularité de posséder un réseau artériel terminal ; en d'autres termes, il n'existe pas d'anastomoses entre les artérioles rétiniennes et par conséquent, pas de possibilité de suppléance artérielle en cas d'une occlusion artérielle

Les artérioles et les veinules rétiniennes sont localisées au niveau de la couche des cellules ganglionnaires proche de la membrane limitante interne. A partir du réseau artériolaire naît un réseau capillaires de 5 à 6 μm de diamètre environ qui se dispose en deux couches intercommunicantes, l'une à la surface, dans la couche des cellules ganglionnaires, et l'autre plus en profondeur dans la couche nucléaire interne (fig. 4-1). Le lit capillaire est disposé en une seule couche dans la zone périfovéolaire et à la périphérie rétinienne. Le réseau capillaires est plus dense au niveau maculaire mais absent de la zone fovéolaire

mesurant environ 500 μm de diamètre qui dépend quant à elle des choriocapillaires pour l'approvisionnement en nutriments et en oxygène. Cette particularité permet aux photorécepteurs de la zone centrale de la rétine de recevoir la lumière directement, sans obstacle susceptible de créer un phénomène de diffusion. Ce n'est que de façon exceptionnelle que des capillaires traversent la zone fovéolaire.

A proximité immédiate de la paroi artériolaire, il existe une zone libre de capillaires, ceci étant probablement lié à l'absence de développement des capillaires dans un territoire où la PO_2 est élevée en raison de la diffusion d' O_2 par les artérioles. Vers l'extrême périphérie, le réseau capillaire ne s'étend pas au-delà des artérioles et des veinules et s'interrompt à 1,5 mm en arrière de la partie postérieure des baies de l'ora serrata.

Dans la région peripapillaire, une troisième couche, les capillaires radiaires, issus des artérioles précapillaires intrarétiniennes, est disposée le long des vaisseaux temporaux supérieurs et inférieurs distribués sur un trajet arciforme le long des fibres nerveuses.

Les veinules rétiniennes accompagnent, en se croisant par endroit, les artérioles qui convergent vers la tête du nerf optique et forment la veine centrale de la rétine ; dans la région peripapillaire, elles ont habituellement un calibre de 200 μm . La veine centrale de la rétine sort de l'œil à travers le nerf optique, puis vers la veine ophtalmique qui aboutit au sinus caverneux.

Au niveau morphologique, les vaisseaux artériels possèdent une couche musculaire bien développée avec présence de péricytes au niveau de la membrane basale des cellules endothéliales, mais aucune lame élastique interne n'est visible et cela déjà au niveau de la tête du nerf optique. Les capillaires sont caractérisés par la présence de cellules

endothéliales orientées sur leur circonférence et jointes par des tight junctions ou « zonulae occludens ». Ils sont entourés par une membrane basale épaisse, des péricytes et les processus des astrocytes qui sont quatre fois plus nombreux autour des vaisseaux rétiens qu'au niveau des capillaires du système nerveux.

A noter que la rétine ne possède pas de vaisseaux lymphatiques.

3. Régulation du débit sanguin rétinien

3.1. Paramètres décrivant la régulation

Le débit sanguin oculaire (**F**) est directement corrélé à la pression de perfusion (**PPm**) et inversement corrélé à la résistance vasculaire (**Rm**) le long du réseau vasculaire:

$$F = PPm / Rm.$$

Selon la loi de Poiseuille, la **Rm** est corrélée à la viscosité du sang (η), à la longueur du réseau vasculaire (**L**) et inversement corrélée au diamètre des vaisseaux (r^4).

$$\text{Loi de Poiseuille: } R = 8\eta L / r^4.$$

Ainsi, le débit sanguin est directement corrélé à la pression de perfusion (**PPm**), au diamètre des vaisseaux (r^4) et inversement corrélé à la viscosité sanguine et à la longueur du réseau vasculaire : $F = \Delta P \pi r^4 / 8 \eta L$.

La **PPm** oculaire est déterminée comme la pression artérielle locale (**Pa**) moins la pression veineuse (**Pv**): $PPm = Pa - Pv$.

Comme la pression veineuse est presque égale à la pression intraoculaire, la **PPm** est définie comme la différence entre la pression de l'artère ophtalmique moyenne (**PAOM**) moins la pression intraoculaire (**PIO**): $PPm = PAOM - PIO$.

Des mesures directes de la pression intraoculaire démontrent cependant que la pression veineuse est légèrement plus élevée que la **PIO** (Glucksberg and Dunn 1993). La **PAOM** équivaut aux 2/3 de la pression systémique artérielle moyenne (**PASM**).

$$PAOM = 2/3 PASM.$$

La **PASM** est calculée de la façon suivante :

$$PASM = \frac{2}{3} [PA_{diast} + \frac{1}{3} (PA_{syst} - PA_{diast})]$$
, la PA_{diast} et la PA_{syst} étant respectivement la pression artérielle brachiale pendant la diastole et la systole.

3.2. Modifications de la résistance aux flux

La résistance aux flux est inversement corrélée à la **viscosité sanguine** et à la **longueur du réseau** vasculaire et directement corrélée au **diamètre des vaisseaux**. Avec l'augmentation ou la diminution de la PPM dans certaines limites, les artérioles se constrictionnent ou se dilatent respectivement, dans le but d'adapter la résistance vasculaire aux changements de la PPM. Le diamètre des vaisseaux est déterminé par l'état de contraction de la musculature lisse des artérioles et les péricytes des capillaires.

Viscosité: Une viscosité plasmatique augmentée (par exemple, hyperglobulinémies, hématoците élevé, leucémie, anémie drépanocytaire) provoque une diminution de la perfusion rétinienne entraînant un ralentissement circulatoire et l'aboutissement à une stase veineuse. La correction de l'hyperviscosité pourrait normaliser la perfusion rétinienne (Knabben H 1995).

Longueur du réseau: Les artérioles rétiniennes et choroïdiennes chez l'homme sont dépourvues de sphincters (Henkind and De Oliveira 1968); par conséquent, le débit du réseau capillaire rétinien et choroïdien est fonction du tonus de la musculature lisse des artérioles et de la contraction des péricytes des capillaires rétiniens. Contrairement aux réseaux vasculaires périphériques dont la longueur est modifiée en fonction des besoins

métaboliques tissulaires, le réseau vasculaire rétinien induit des changements du diamètre des vaisseaux de façon uniforme lors des divers stimuli physiologiques.

Diamètre des vaisseaux. Les modifications de la résistance aux flux sont corrélées aux variations du relâchement de molécules par *l'endothélium* vasculaire des vaisseaux et des capillaires rétiniens ou par les *cellules neuronales et gliales* qui les entourent, influençant la relaxation ou la contraction de la musculature lisse et/ou des péricytes des capillaires (Haefliger, Meyer et al. 1994; Brown and Jampol 1996; Pournaras 1996; Haefliger, Beny et al. 2001; Metea and Newman 2006).

3.3. Autorégulation du débit sanguin rétinien

L'autorégulation du débit sanguin dans un tissu est définie, dans un sens strict, comme la capacité d'un organe à maintenir le débit sanguin relativement constant en dépit des variations modérées de la PPM (Guyton, Jones et al. 1973). La rétine représente un tissu idéal pour expérimenter ce processus local, car elle est dépourvue d'innervations sympathiques (Laties 1967), et non influencée par des hormones présentes dans la circulation (Alm 1972; Nyborg, Nielsen et al. 1990). Lors de variations de la PPM, le débit est maintenu à des valeurs constantes par des modifications de la Rm secondaires à des changements de l'état de contractilité des artérioles et des péricytes capillaires. Les changements du tonus vasculaire sont démontrés à la fois dans des conditions d'adaptation physiologique que dans les pathologies.

Variation de la PPm par changement de la PIO. A l'aide d'un appareil de succion appliqué sur la conjonctive au niveau du limbe, la PPm a été diminuée suite à une augmentation de la PIO, permettant ainsi l'étude de la circulation rétinienne sans l'influence des variations des paramètres systémiques extérieurs. L'autorégulation chez des sujets sains, bien qu'elle existe à une PPm aussi basse que 10 mmHg (PIO approximative de 42 mmHg), n'est pleinement efficace que si la PPm ne descend pas au-delà de 50% (valeurs de la PIO ne s'élevant pas au-dessus de 27 à 30 mmHg) (Riva, Grunwald et al. 1986).

Une conséquence importante de ce processus d'autorégulation du débit sanguin rétinien est le maintien de la PO_2 tissulaire de la rétine interne constante durant des variations modérées de la PPm (Alm and Bill 1972; Yancey and Linsenmeier 1989; Shonat, Wilson et al. 1992).

Augmentation de la PPm par l'hypertension systémique. La PPm peut également être augmentée en élevant la pression sanguine systémique par des exercices isométriques et dynamiques, par un changement de position ou par le test de modification de la pression au froid. Les exercices isométriques accélèrent le rythme cardiaque, la pression artérielle sanguine ainsi que l'activité des nerfs sympathiques (Lind, Taylor et al. 1964).

Chez l'homme, le flux rétinien sanguin demeurent largement inchangés tant que la PP_m ne s'élève pas de plus de 30 à 40% au dessus des valeurs de référence normales (repos) (Robinson, Riva et al. 1986; Movaffaghy, Chamot et al. 1998; Kiss, Dallinger et al. 2001). Comme la pression sanguine des artères ophtalmique et brachiale augmente parallèlement durant l'effort (Robinson, Riva et al. 1986) et les vaisseaux de la rétine ne possèdent pas

d'innervation nerveuse, le maintien du débit sanguin se fait dans les deux tissus par l'intermédiaire d'une augmentation locale de la résistance vasculaire (Robinson, Riva et al. 1986); ce processus a été mis évidence par la constriction des artéioles rétinienne durant l'effort (Blum, Bachmann et al. 1999).

Lors du test de modification de la pression au froid, une augmentation prononcée d'environ 15% de la pression sanguine artérielle moyenne survient lorsque la main est immergée durant 5 minutes dans de l'eau à 4°C (Rojanapongpun and Drance 1993; Nagaoka, Mori et al. 2002; Nicolela, Ferrier et al. 2003). Ce test entraîne une élévation de 50% du flux sanguin rétinien suivi par un retour rapide aux valeurs référentielles de base ; ce processus surviendrait en raison d'un mécanisme d'autorégulation myogénique (Nagaoka, Mori et al. 2002).

D'un point de vue moins strict, **l'autorégulation** est définie comme l'effet conjugué de substances vasoactives relâchées par le métabolisme tissulaire rétinien, dont l'effet est d'optimiser le flux sanguin en fonction des besoins métaboliques des tissus. Une telle définition implique que le flux sanguin se trouve activement régulé par le métabolisme. Ce processus survient via l'action de facteurs locaux qui régulent le tonus des vaisseaux de résistance de la rétine.

Les facteurs locaux entraînant des variations de la résistance sont des modifications d'ions et de molécules vasoactives relâchées sous l'effet de stimulations physiologiques ou lors de diverses conditions pathologiques. Ces molécules relâchées par **l'endothélium** vasculaire des vaisseaux rétiens ou par les **cellules neuronales et gliales** qui les entourent,

affectent la relaxation ou la contraction de la musculature lisse et/ou des péricytes des capillaires (Haefliger, Meyer et al. 1994; Brown and Jampol 1996; Pournaras 1996; Haefliger, Beny et al. 2001; Metea and Newman 2006).

Ces facteurs peuvent agir soit en tant qu'agent relaxant, comme l'oxyde nitrique (NO) et la prostacycline (PGI_2), soit en tant qu'agent contractant du tonus, comme l'endothéline-1 (ET-1), l'angiotensine II et des produits de la cyclo-oxygénase comme le tromboxane- A_2 (TXA_2) et la prostaglandine H_2 (PGH_2). Le lactate extracellulaire entraîne la contraction ou la relaxation de la paroi des vaisseaux selon les besoins métaboliques tissulaires (Yamanishi, Katsumura et al. 2006).

Mécanismes d'autorégulation.

En l'absence d'innervation provenant du système sympathique, l'autorégulation du débit sanguin rétinien est le résultat de la balance entre les composants des mécanismes myogénique et métabolique.

Mécanisme myogénique: Il a été démontré qu'une augmentation de la pression trans-pariétale vasculaire entraîne une réponse myogénique dans des artères rétiniennes isolées (Delaey and Van de Voorde 2000; Jeppesen, Aalkjaer et al. 2003).

Par ailleurs, le mécanisme d'autorégulation myogénique des artères rétiniennes dépend de l'endothélium aussi bien au cours d'une phase d'étirement rapide (Harder 1984; Harder 1987) que lors d'une phase d'augmentation de pression trans-pariétale vasculaire par

le relâchement de substances induisant une vasoconstriction (Harder, Sanchez - Ferrer et al. 1989).

Le glycocalyx de la paroi vasculaire et des canaux ioniques situés au niveau de l'endothélium pourrait agir comme transducteur mécanique, participant à la capacité apparente de l'endothélium de détecter les forces mécaniques et de répondre à leur stimulation (Lansman, Hallam et al. 1987). De plus, les mécanismes indépendants de la dépolarisation au niveau du muscle lisse vasculaire semblent être impliqués compte tenu que, après la dépolarisation du muscle lisse vasculaire par le potassium ($K^+ = 120\text{mM}$), une contraction induite par la pression est encore observée (Delaey and Van de Voorde 2000).

Lors de changements rapides de la PPM par l'altération de la PIO, le décours temporel des modifications de la résistance vasculaire s'étend de 1 à 2 minutes (Riva and Loebl 1977; Riva, Grunwald et al. 1986; Nagel and Vilser 2004), et impliquerait une réponse métabolique. Des changements dans les concentrations de lactate, par exemple, induits par une diminution de la pression de perfusion, pourraient entraîner une vasodilatation autorégulatoire (Riva and Loebl 1977); par contre, un processus myogénique, dans lequel le temps de parcours de la réponse serait limité par le ralentissement de la contraction des cellules musculaires lisses vasculaires, ne peut être exclu (Stainsby and Renkin 1961).

Mécanisme métabolique. Modulation du tonus artériel par l'endothélium ou par l'activité neurogliale

Rôle de l'endothélium. L'endothélium localisé entre les composantes du sang circulant et la musculature lisse des artérioles ou les péricytes des capillaires, joue le rôle de facteur de régulation de la perméabilité des vaisseaux, de la coagulation, des fonctions des plaquettes, et de la fibrinolyse, mais il exerce des fonctions métaboliques en activant et en inhibant des hormones circulantes. Par ailleurs, des substances vasoactives relâchées par les cellules endothéliales affectent le diamètre des artérioles et des capillaires entraînant la régulation du débit vasculaire au niveau de la circulation oculaire (Haefliger, Meyer et al. 1994; Brown and Jampol 1996).

Le rôle de l'oxyde nitrique (NO): Le NO est synthétisé par l'activation de la synthétase de l'oxyde nitrique (NOS) dépendante du calcium (Ca^{2+}) via l'oxydation de la L-arginine et la formation de L-citrulline (Palmer, Ferrige et al. 1987; Ignarro 1990; Moncada, Palmer et al. 1991; Venturini, Knowles et al. 1991). Le relâchement du NO est régulé par trois isoformes de la NOS.

L'isoforme **NOS-1** est exprimée par la rétine humaine (Park, Pardhasaradhi et al. 1994), et en particulier par les cellules ganglionnaires, horizontales, amacrine (Osborne, Barnett et al. 1993; Yamamoto, Bredt et al. 1993), et gliales de Müller (Goureau, Hicks et al. 1994), et les photorécepteurs (Venturini, Knowles et al. 1991; Osborne, Barnett et al.

1993; Koch, Lambrecht et al. 1994; Meyer, Champion et al. 1999), contribuant aux propriétés biologiques de l'activité neuronale rétinienne (Koch, Lambrecht et al. 1994).

L'isoforme **NOS-3** est principalement exprimée par les cellules endothéliales vasculaires (Palmer and Moncada 1989), incluant les cellules endothéliales de tous les réseaux vasculaires de l'œil (Meyer, Champion et al. 1999), et les péricytes des capillaires rétiniens (Chakravarthy, Stitt et al. 1995; Chakravarthy, Hayes et al. 1998).

L'existence d'un gradient de NO pré-rétinien depuis la surface vitréenne de la rétine vers le vitré indique qu'il existe une libération continue de NO par le tissu rétinien. Un gradient semblable est également présent à distance des artérioles visibles. Ces deux observations confirment que d'autres cellules de la rétine, en plus des cellules endothéliales, relâchent du NO (Donati, Pournaras et al. 1995).

De plus, des micro-injections vitréennes juxta-artériolaires de nitro-L-arginine (L-NA), un inhibiteur non spécifique de l'enzyme NOS, induisent une vasoconstriction segmentaire (Donati, Pournaras et al. 1995) ce qui suggère qu'une production continue de NO est nécessaire afin de maintenir le tonus artériolaire du moins dans les vaisseaux de la rétine.

L'évidence expérimentale confère au NO un rôle dans la circulation oculaire, démontré par la relaxation NO-dépendante des anneaux isolés des artères ophtalmique et ciliaire (Haefliger, Flammer et al. 1992; Haefliger, Flammer et al. 1993). Le NO induit également la relaxation du tonus de contraction des péricytes rétiniens bovins par un mécanisme dépendant de la cGMP (Haefliger, Meyer et al. 1994). De plus, le NO provenant

de l'endothélium, qui est relâché en conditions basales ou stimulé par la bradykinine, régule la circulation ophtalmique de l'œil perfusé chez le porc (Meyer, Flammer et al. 1993).

L'inhibition du relâchement de NO par l'injection intra-veineuse de N^G monométhyl-L-arginine (L-NMMA) induit une diminution de 40% du débit au niveau de la choroïde sans qu'il n'existe de diminution significative du débit au niveau de la circulation rétinienne (Deussen, Sonntag et al. 1993).

Rôle des prostaglandines. Plusieurs sous-classes de prostaglandines (PGs) (PGE₂, PGI₂, TxA₂) sont synthétisées à partir de leur précurseur, l'acide arachidonique, via l'activation de l'enzyme cyclo-oxygénase, dans des vaisseaux cérébraux isolés (Hagen, White et al. 1979), des péricytes isolés de capillaires rétiniens (Hudes, Li et al. 1988), et des rétines incubées de lapins (Preud'homme, Demolle et al. 1985).

La PGI₂ est potentiellement un inhibiteur de l'agrégation des plaquettes (Moncada, Gryglewski et al. 1976), et entraîne une vasodilatation (Luscher and Vanhoutte, 1990; Moncada et al., 1977).

La voie de la cyclo-oxygénase endothéliale produit également quelques facteurs de contraction, tels que le thromboxane A₂, la prostaglandine H₂ ou les anions superoxyde, qui sont essentiellement relâchés dans la circulation cérébrale en conditions physiologiques (De Mey and Vanhoutte 1985; Kim, Sundt et al. 1988; Shimokawa, Flavahan et al. 1988; Luèscher and Vanhoutte 1990).

La PGI₂ a démontré un effet vasodilatateur sur des artérioles rétiniennes isolées de bovin (Nielsen and Nyborg 1990), et agit comme vasodilatateur dans des yeux de lapin

(Starr 1971). La **PGE₂** et la **PGF₂**, sont les prostaglandines les plus abondamment produites par les circulations rétinienne et choroïdienne, et jouent potentiellement un rôle au cours des processus d'adaptation physiologique, comme en réponse à une hypercapnie et dans les mécanismes d'autorégulation (Chemtob, Beharry et al. 1991; Stiris, Suguihara et al. 1992).

Les microinjections pré-réiniennes de la **PGE₂** entraînent une dilatation localisée des artéioles de la rétine chez le mini-porc (Pournaras, Tsacopoulos et al. 1978)

Une perfusion de l'œil à partir de l'artère sublinguale (Brazitikos, Pournaras et al. 1993) ou des microinjections d'inhibiteurs de synthèse des PGs (par exemple l'indométhacine) à proximité des artéioles réiniennes induisent une vasoconstriction transitoire réversible des artéioles réiniennes dans des conditions de normoxie et de normocapnie, ainsi qu'une inhibition de la vasodilatation rétinienne naturellement induite par l'hypercapnie (Pournaras, Tsacopoulos et al. 1978; Stiris, Suguihara et al. 1992). En revanche, ces inhibiteurs n'affectent pas la vasodilatation des vaisseaux réiniens liée à l'hypoxie (Pournaras, Tsacopoulos et al. 1978), ou à l'injection de lactate (Brazitikos, Pournaras et al. 1993). Par conséquent, comme c'est le cas au niveau du cerveau, (Hsu, Albuquerque et al. 1995), le relâchement de PGs vasodilatatrices représente probablement un mécanisme de médiation maintenant le tonus artériel soit dans l'état propre à la normocapnie, soit dans un état de vasodilatation propre à une hypercapnie, sans toutefois affecter le tonus vasculaire en situation d'hypoxie, ni la vasodilatation induite par l'injection de lactate, qui ne sont probablement pas liés au relâchement de PGs.

La régulation du flux sanguin implique également des réponses vasculaires aux métabolites de l'acide arachidonique relâchés par les cellules gliales : l'acide époxy-

eicosatriénoïque (**EET**) induisant une dilatation et l'acide 20-hydroxy-eicosatétraénoïque (**20-HETE**) induisant une constriction (Metea and Newman 2006).

Les Endothélines. Les Endothélines (ETs) sont une famille de 3 peptides de 21 acides aminés sécrétés par une variété de cellules au niveau de l'œil (Chakravarthy 1992; Levin 1995). Trois membres de la famille des endothélines ont été jusqu'ici identifiés: **ET-1**, **ET-2**, et **ET-3** (Inoue, Yanagisawa et al. 1989). Deux sous-types de récepteurs, **ET_A** et **ET_B**, avec une affinité variable pour les trois isoformes ont été identifiés. Les récepteurs **ET_A** et **ET_B** sont également présents dans les neurones et les astrocytes rétiniens, dans le nerf optique de l'humain, dans celui du porc (Ripodas, de Juan et al. 2001), ainsi que dans le cerveau du rat (Hosli and Hosli 1991).

L'ET-1 est la substance vasoconstrictrice la plus puissante connue et a démontré son effet après injection intra-vitréenne au niveau des artérioles rétiniennes du lapin (Takei, Sato et al. 1993), du rat (Bursell 1995), et du chat (Granstam, Wang et al. 1992). **L'ET-1** affecte les cellules musculaires lisses et les péricytes des capillaires (Haefliger, Zschauer et al. 1994), et contribue à la vasoconstriction des artérioles rétiniennes chez l'homme en conditions de normoxie et d'hyperoxie (Dallinger, Dorner et al. 2000; Polak 2003).

Le récepteur **ET_A** qui est présent sur les cellules musculaires lisses vasculaires et les péricytes (McDonald, Bailie et al. 1995), est caractérisé par une très haute affinité pour **l'ET-1**. L'administration systémique de l'antagoniste BQ-123 sélectif du récepteur **ET_A** inhibe la diminution du flux rétinien induite par **l'ET-1** exogène (Polak, Luksch et al. 2003).

Deux types de récepteurs **ET_B** sont actuellement connus. Le récepteur **ET_{B1}** qui est exprimé au niveau des cellules endothéliales possède une affinité équivalente pour chaque isoforme de l'endothéline et facilite une vasorelaxation par relâchement de NO dans la circulation pulmonaire dans des conditions physiologiques (Wong, Vanderford et al. 1993) ou hypoxiques (Carville, Raffestin et al. 1993). L'activation des récepteurs **ET_{B1}** facilite également le relâchement de NO chez le rat (Filep, Foldes-Filep et al. 1993) et dans le rein du lapin (D'Orleans-Juste, Claing et al. 1994).

Les récepteurs **ET_{B1}** ont été mis en évidence au niveau des péricytes (McDonald, Bailie et al. 1995) et des cellules endothéliales rétinienne en culture (Hirata, Emori et al. 1993), ce qui indiquerait un effet vasodilatateur similaire médié par le relâchement de NO au niveau de la rétine.

Le blocage de l'**ET_{B1}** induit une hypertension chez les primates non-humains, mécanisme médié par les récepteurs **ET_A**. Ces observations suggèrent que les récepteurs **ET_{B1}** pourraient influencer l'homéostasie de la pression sanguine artérielle par réduction des niveaux plasmatiques de l'ET-1 et diminution de l'activation des récepteurs **ET_A** (Reinhart, Preusser et al. 2002).

Le récepteur **ET_{B2}** possède une affinité très haute pour l'**ET-3** et favorise une vasoconstriction rétinienne par effet direct (Sokolovsky, Ambar et al. 1992).

Métabolisme rétinien et vasomotricité. La rétine des mammifères possède un taux inhabituellement élevé de glycolyse: environ 90% du glucose total utilisé par la rétine est

converti en lactate (Winkler 1995). De plus, 70% de la consommation de l'oxygène de la rétine est dû à l'oxydation du glucose en CO₂ (Winkler 1981).

Dans des conditions de normo-glycémie, les cellules neuronales (photoréceptrices et ganglionnaires), les cellules gliales de Müller ainsi que les cellules épithéliales pigmentaires produisent du lactate en aérobie et anaérobie, et ceci à des taux linéaires; ce processus a lieu même en présence d'une concentration de lactate de départ élevée. Le taux anaérobie est 2–3-fois plus important que le taux aérobie (Winkler, Starnes et al. 2004). Ces résultats indiquent que les cellules de la rétine produisent du lactate plutôt que de l'utiliser et que les neurones rétinien utilisent le glucose comme substrat majeur d'énergie, plutôt que le lactate provenant des cellules de Müller, comme il avait été proposé auparavant (Poitry-Yamate, Poitry et al. 1995).

Par l'intermédiaire de l'endothélium, le lactate extracellulaire entraîne une augmentation du calcium au sein des péricytes, et de ce fait une contraction des microvaisseaux dans des conditions d'apport riche en énergie. A l'opposé, dans des conditions d'hypoxie, les microvaisseaux se dilatent lors d'une exposition au lactate (Yamanishi, Katsumura et al. 2006). Cette double capacité vasoactive pourrait fournir un mécanisme efficace afin d'ajuster la fonction microvasculaire aux besoins métaboliques locaux. Cependant, chez le miniporc anesthésié et dans des conditions de normoxie, des micro-injections (30-100 nl) de L-lactate (0.5 mol, pH 7.4) près du versant vitréen de la paroi artériolaire démontrent que celui-ci a un effet vasodilatateur au niveau des artérioles (Brazitikos, Pournaras et al. 1993).

L'administration intraveineuse de sodium lactate augmente le flux sanguin rétinien, à l'état stationnaire (Garhofer, Zawinka et al. 2003), ou lors d'une stimulation par flicker (Garhofer, Zawinka et al. 2003; Ido, Chang et al. 2004).

Puisque les taux de lactate intra- et extracellulaire sont presque en état d'équilibre par rapport à ceux du pyruvate, grâce aux transporteurs du monocarboxylate (Poole and Halestrap 1993; Gerhart, Leino et al. 1999), le lactate injecté par voie intraveineuse est susceptible d'être transporté en affectant le métabolisme des cellules endothéliales.

Le captage du lactate intraveineux ou intra-vitréen par les cellules endothéliales vasculaires ou les astrocytes (via des transporteurs du monocarboxylate) (Oldendorf 1973; Poole and Halestrap 1993; Gerhart, Leino et al. 1999; Pierre and Pellerin 2005) est responsable d'une dilatation artériolaire rétinienne principalement par stimulation de la NOS (Hein, Xu et al. 2006), puis par activation de la sGC. La production de cGMP par la sGC déclenche l'ouverture des canaux K^+ entraînant une vasodilatation.

Ce processus tend à montrer que le lactate peut être un médiateur soit en provoquant le relâchement de substances vasoactives par les cellules endothéliales (par exemple le NO), soit en interférant avec le métabolisme et le relâchement de substances vasoactives par les cellules entourant les artérioles (par exemple les astrocytes).

Adénosine. L'adénosine est un produit de dégradation de l'adénosine triphosphate cellulaire, un modulateur de la transmission synaptique ainsi qu'un puissant vasodilatateur de plusieurs lits vasculaires. Chez les porcelets nouveau-nés, l'adénosine induit une vasodilatation rétinienne via le sous-type A_2 du récepteur de l'adénosine (Gidday and Park

1993), et joue un rôle dans la vasodilatation rétinienne induite par l'hypoxie et dans l'autorégulation rétinienne par potentialisation de l'action de l'adénosine endogène extracellulaire (Gidday and Park 1993).

Pressions partielles artérielles de l'oxygène et du gaz carbonique

Le rôle des pressions partielles de l'oxygène (PaO_2) et du gaz carbonique (PaCO_2) sur la régulation du flux sanguin rétinien a été étudié chez les sujets humains ou les animaux par l'inhalation de divers mélanges de gaz.

L'hyperoxie (respiration de 100% d'oxygène) induit une vasoconstriction marquée des artéioles rétiniennes chez les humains (Hickam and Frayser 1966; Riva, Grunwald et al. 1983; Jean-Louis, Lovasik et al. 2005), et les animaux anesthésiés (Eperon, Johnson et al. 1975; Riva, Pournaras et al. 1986; Stefansson, Wagner et al. 1988).

La réponse de la circulation rétinienne aux changements de la PaO_2 est similaire à celle de la circulation cérébrale (Kety and Schmidt 1948). Cependant, la diminution du flux sanguin rétinien en réponse à l'hyperoxie est quantitativement plus importante (environ. 60%) (Riva, Grunwald et al. 1983; Riva, Pournaras et al. 1986) que celle au niveau cérébral (environ 13%) (Kety and Schmidt 1948; Eperon, Johnson et al. 1975). La vasoconstriction des vaisseaux rétiniens lors d'une hyperoxie contribue au maintien de la PO_2 de la rétine interne à des valeurs constantes (Riva, Pournaras et al. 1986; Pournaras, Riva et al. 1989).

Chez l'homme et des animaux anesthésiés, **l'hypoxie** (diminution de la PaO_2) provoque une vasodilatation des artéioles rétiniennes plus évidente lorsque les valeurs d'hypoxie systémique sont inférieures à 65 mm Hg, et une augmentation du flux sanguin

(Hickam and Frayser 1966; Eperon, Johnson et al. 1975; Pournaras, Tsacopoulos et al. 1978) similaire à l'augmentation du flux sanguin cérébral (Kety and Schmidt 1948; Kogure, Scheinberg et al. 1970).

La vasodilatation des vaisseaux réiniens au cours d'une hypoxie contribue au maintien de la PO_2 de la rétine interne à des valeurs constantes. C'est ce que confirment les mesures de la PO_2 transrétiniennes effectuées lors de variations de la PaO_2 systémique de 120 à 30 mm Hg. La PO_2 des couches internes de la rétine est maintenue à des valeurs constantes, alors que la PO_2 des couches externes de la rétine diminue en fonction des changements de la PaO_2 (Linsenmeier and Braun 1992; Moret, Pournaras et al. 1992; Pournaras 1995).

L'hypoxie entraîne une augmentation du relâchement du lactate rétinien (Winkler 1995), ce qui diminue le tonus artériolaire rétinien et induit ainsi une vasodilatation. L'hypoxie et le lactate agissent indépendamment d'un relâchement de PGs, puisque l'indométacine (inhibiteur de la cyclooxygénase) n'inhibe pas leur effet vasodilatateur (Pournaras, Tsacopoulos et al. 1978; Brazitikos, Pournaras et al. 1993).

Hypercapnie. Les changements de la $PaCO_2$ affectent le flux sanguin rétinien comme cela a été démontré chez l'homme et le miniporc (Tsacopoulos and David 1973; Dorner, Garhofer et al. 2003). La sensibilité du flux sanguin rétinien aux variations de la $PaCO_2$ est telle qu'une augmentation de l'hypercapnie de 1 mmHg induit une élévation de 3% du le flux sanguin (Tsacopoulos and David 1973). Il existe une association étroite entre l'augmentation de la $PaCO_2$ (hypercapnie) et le pH interstitiel au niveau de la rétine interne.

Un changement de $\Delta PaCO_2$ de 3.76 ± 6 mmHg produit une diminution de 0.158 ± 0.025 unités de pH (Tsacopoulos and Levy 1976).

L'acidification du sang par l'infusion de HCl ou de lactate (Brazitikos, Pournaras et al. 1993) n'affecte ni le pH interstitiel (Tsacopoulos and Levy 1976), ni le flux sanguin rétinien; de ce fait, il est possible que l'acidose interstitielle, et non systémique, constitue une étape dans l'induction de la réponse vasomotrice durant l'hypercapnie (Tsacopoulos 1979), comme cela est démontré au niveau du cortex cérébral (Harper 1965).

L'hypercapnie induit une augmentation du flux sanguin rétinien par le biais du mécanisme impliquant soit la NOS-1 (Sato E 2003), soit le relâchement de PGE_2 (Pournaras, Tsacopoulos et al. 1978; Petropoulos, Pournaras et al. 2004), soit la NOS-3 en interaction avec la PGE_2 (Checchin D 2002). Ces observations confirment les interactions entre le NO et les PGs au niveau des cellules endothéliales (Doni, Whittle et al. 1988; Shimokawa, Flavahan et al. 1988).

L'adjonction d'une injection intraveineuse d'acétazolamide a prouvé son efficacité à augmenter la PO_2 au niveau de la tête du nerf optique du porc miniature (Stefansson, Jensen et al. 1999) par un mécanisme d'élévation du CO_2 systémique (Taki, Kato et al. 1999). Cet effet devrait probablement favoriser la capacité de l'inhalation de 100% d' O_2 et de carbogène à induire une élévation de la PO_2 prérétinienne.

Une revue complète a été récemment publiée et permet de compléter les divers aspects de la régulation de la rétine abordés dans ce chapitre (Pournaras, Rungger-Brandle et al. 2008).

4. Matériel and méthodes

Les expériences ont été conduites sur un oeil de treize porcs miniatures (10-12 kg, Arare, Switzerland) dont la circulation et la structure rétinienne sont proches de la rétine humaine (Bloodworth, Gutgesell et al. 1965; Rootman 1971).

Les expériences ont été réalisées selon les directives de la résolution de l'ARVO concernant les animaux de laboratoire.

Préparation des animaux:

Les porcs miniatures ont été préparés pour l'expérimentation comme décrit précédemment (Pournaras, Riva et al. 1989). En résumé, après injection intramusculaire de 3 ml d'azapérone (Stresnil^R, 5 mg; Janssen Pharmaceutica, Beerse, Belgique), 2 ml de tranquillisant midazolam maléate (Dormicum^R, 10 mg; Roche Pharma, Reinach, Switzerland) et 1 ml (0.5 mg) d'atropine, l'anesthésie est induite par l'injection intraveineuse de 2-3 mg of sodium thiopental (Pentothal^R; Abbott AG, Baar, Switzerland) au niveau d'une veine de l'oreille. Après cathétérisation artérielle, veineuse et urinaire, l'animal bénéficie d'une curarisation (4 mg of pancuronium bromide, Pavulon^R; Organon SA, Pfäffikon, Switzerland), d'une intubation et d'une ventilation artificielle. Durant l'expérimentation, l'anesthésie et la myorelaxation sont maintenues par une perfusion continue de Pentothal^R et de Pavulon^R respectivement.

L'animal est ventilé à une fréquence approximative de 18 respirations/minute, avec un flux continu de 20% O₂ et 80% N₂O en utilisant un respirateur à volume variable. Les

pressions sanguines systoliques et diastoliques sont monitorées par un capteur inséré dans l'artère fémorale. La PaCO_2 , la PaO_2 , et le pH sont mesurés de façon répétées par ponction au niveau de la même artère à l'aide d'un analyseur de gaz sanguins (Labor-system, Flukiger AG) et contrôlés en ajustant la fréquence respiratoire, le volume respiratoire et la composition des gas inhalés.

La tête était fixée par un porte-tête pour éviter l'influence des mouvements respiratoires; les paupières supérieures et inférieures sont excisées ainsi qu'une portion rectangulaire de peau entourant l'oeil; la conjonctive bulbaire est détachée permettant de dénuder la sclère avec précaution jusqu'à 5 mm du limbe ; les vaisseaux scléaux superficiels sont thermo-cauterisés et une incision au niveau de la pars plana est effectuée.

Mesures de la PO_2 :

Les mesures de la pression partielle d'oxygène prérétinienne (PO_2) ont été effectuées à l'aide de microélectrodes double-canal sensibles aux variations de la PO_2 et d'un diamètre de pointe d'environ 10 μm (Tsacopoulos and Lehmenkuhler 1977; Tsacopoulos, Poitry et al. 1981), comme décrit précédemment (Pournaras, Riva et al. 1989). A travers un orifice scléral situé à 4 mm du limbe, une microélectrode était insérée dans la cavité vitrénne à l'aide d'un micromanipulateur (Pournaras, Shonat et al. 1991) (Figure 1a) et placée à 50 μm à proximité de l'interface vitréo-rétinienne. Les territoires rétiens analysés étaient des zones intervasculaires à distance de la papille. De ce fait, les microélectrodes étaient positionnées à une distance équivalente à cinq diamètres de vaisseaux de l'arbre vasculaire rétinien. Les mesures ont été répétées dans plusieurs territoires rétiens pour chaque

animal. La disposition standard d'une microélectrode lors des expériences et la position de son extrémité proche de l'interface vitréo-rétinienne sont montrées sur la figure 1b.

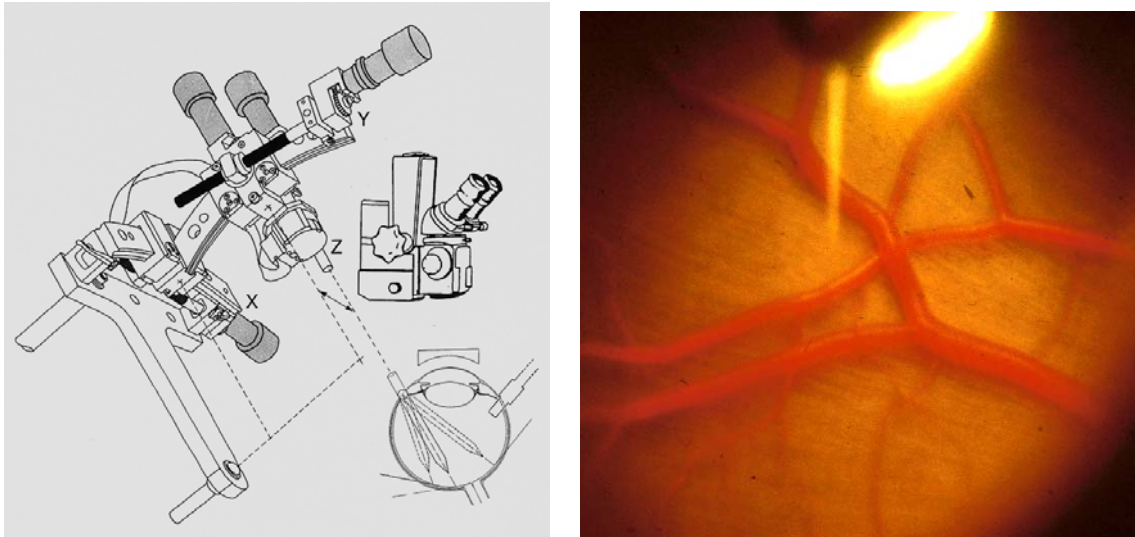


Figure 1.

a: Le micromanipulateur possède une structure facilitant l'introduction d'une microélectrode à l'intérieur de l'œil à travers un orifice scléral de petite taille et son positionnement précis dans les trois dimensions de l'espace proche de l'interface vitréorétinienne.

b: L'extrémité de la microélectrode est positionnée à proximité de l'interface vitréo-rétinienne dans un territoire rétinien à distance des vaisseaux.

Le déroulement standard des mesures est le suivant : une mesure baseline en normoxie durant au moins 10 minutes précède l'inhalation de 100% d'O₂ durant 10 minutes. Ensuite, la normoxie est rétablie afin d'obtenir un enregistrement stable pour une durée de 10 minutes. Cet enregistrement est considéré comme valeur baseline précédant l'induction de l'inhalation de carbogène pour dix minutes. Après avoir rétabli une normoxie, une occlusion de branche veineuse rétinienne est réalisée à l'aide d'un laser Argon vert

(Pournaras, Riva et al. 1989), induisant à une microangiopathie ischémique dans le territoire concerné. Dans ces conditions ischémiques, le même déroulement des mesures est réalisé avant et après l'injection intra-veineuse d'acétazolamide (bolus 500mg).

Les moyennes ainsi que les déviations standards de la PO_2 pré-rétinienne, de la PaO_2 , de la $PaCO_2$, et du pH sont calculées dans les conditions de baseline et à la septième minute après le début de l'inhalation d'un gaz donné (hyperoxie ou inhalation de carbogène).

Analyse statistique:

Les valeurs obtenues ont été soumises à une analyse statistique en utilisant le test t de Student. Un seuil de $p < 0,05$ est utilisé pour définir les différences qui étaient statistiquement significatives. En ce qui concerne les plus faibles valeurs de p, nous avons utilisé un format conventionnel avec $p < 0.0001$. Un test de Friedman est effectué pour attester l'effet respectif de l'hyperoxie et du carbogène dans un même territoire rétinien à quatre temps prédéterminé (2, 5, 7 et 10 minutes). L'utilisation d'une représentation graphique par box plot a permis de fournir une excellente visualisation des valeurs médianes et des 5^{ème}, 25^{ème}, 75^{ème} et 95^{ème} percentiles. De plus, un test de rang de Wilcoxon est utilisé pour comparer l'effet de l'inhalation de carbogène par rapport à l'hyperoxie systémique. De plus, la correction de Bonferroni permet une analyse statistique plus précise.

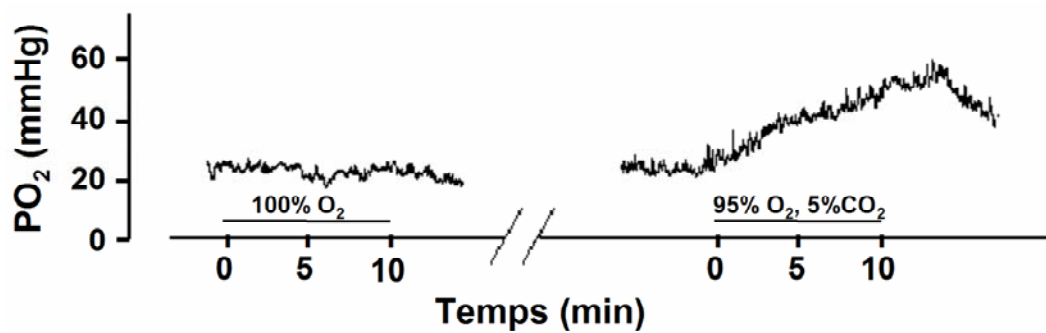
A chaque valeur présentée, un paramètre « n » est ajouté signifiant le nombre des territoires où les mesures ont été effectuées. Une valeur « n » supérieure au nombre des animaux signifie que dans quelques yeux des mesures ont été effectuées sur plusieurs territoires.

5. Résultats

Placée dans des conditions de normoxie ($\text{PaO}_2 = 108.43 \pm 10.19$ mmHg; $\text{PaCO}_2 = 35.63 \pm 2.54$ mmHg; $\text{pH} = 7.44 \pm 0.07$; n:51), la PO_2 pré-rétinienne enregistrée de façon continue dans un territoire rétinien physiologique à distance des vaisseaux de 13 yeux se situait à une valeur de 23.30 ± 5.26 mmHg (n:51), comme ceci a été démontré par des travaux précédents (Pournaras, Riva et al. 1989; Pournaras, Tsacopoulos et al. 1990).

La figure 2 montre un enregistrement typique de la PO_2 pré-rétinienne d'un territoire rétinien physiologique dans des conditions de normoxie, puis en condition d'hyperoxie systémique avec le retour en baseline (i.e. normoxie), et pour terminer lors de l'inhalation du carbogène.

L'inhalation de 100% d' O_2 a provoqué une modification moyenne de la valeur de base de la PO_2 pré-rétinienne (ΔPO_2) de 2.20 ± 4.16 mmHg (13 yeux; n:25). Dans des conditions d'hyperoxie systémique, la PO_2 pré-rétinienne augmente d'une valeur moyenne de 23.73 ± 5.08 mmHg à 25.93 ± 6.26 mmHg. Bien que modérée, cette modification était statistiquement significative ($p=0.0142$). Cependant, celle-ci est disproportionnée par rapport à l'augmentation substantielle de la PaO_2 systémique ($\Delta\text{PaO}_2 = 299.77 \pm 89.39$ mmHg). La PaCO_2 et le pH systémiques ne montrent pas de variations au delà des valeurs physiologiques.



Gaz inhalé	n	PaO ₂	PaCO ₂	pH	ΔPO ₂	p
Hyperoxie	25	407.55 ± 95.69	34.37 ± 3.71	7.46 ± 0.07	2.20 ± 4.16	<0.05
Carbogène	26	491.90 ± 95.87	48.92 ± 4.70	7.33 ± 0.07	19.37 ± 16.41	<0,0001

Figure 2. Enregistrement continu de la PO₂ prérétinienne et les variations des gaz sanguins sous hyperoxie et carbogène dans un territoire physiologique. L'inhalation de carbogène induit une augmentation plus importante de la PO₂ prérétinienne ($p < 0.0001$; 13 yeux; n:26) que l'hyperoxie systémique ($p = 0.014$; 13 yeux; n:25). L'hyperoxie et le carbogène induisent tous les deux une augmentation de la PaO₂ systémique, alors que seul le carbogène provoque une élévation de la PaCO₂ et une acidose respiratoire concomitante.

Après avoir replacé les porcs miniatures dans des conditions de normoxie, nous avons induit l'inhalation de carbogène. Sur l'enregistrement continu, une augmentation progressive de la PO₂ prérétinienne est observée. La ΔPO₂ prérétinienne après sept minutes d'inhalation a atteint la valeur moyenne de 19.37 ± 16.41 mmHg (13 yeux; n:26). La PO₂ prérétinienne augmente de façon significative d'une valeur moyenne de 22.88 ± 5.50 mmHg à 42.25 ± 16.93 mmHg ($p < 0.0001$; n:26). Dans ces conditions d'inhalation, les valeurs gazométriques montrent une importante élévation de la PaO₂ systémique ($\Delta PaO_2 = 382.85 \pm 88.12$ mmHg) et de la PaCO₂ ($\Delta PaCO_2 = 13.74 \pm 5.72$ mmHg). Le CO₂

contenu dans ce mélange provoque quant à lui une acidose d'origine respiratoire avec une valeur initiale de pH de 7.44 ± 0.07 s'abaissant à une valeur de 7.33 ± 0.07 .

L'analyse par régression linéaire montre la variation de la ΔPO_2 pré-rétinienne en fonction du temps dans des conditions d'hyperoxie et sous inhalation de carbogène (Figure 3). Cette figure révèle l'effet statistiquement significatif du carbogène ($R^2=0.21$; 13 yeux; n:26), contrairement à l'effet de l'hyperoxie systémique ($R^2=0.0003$; 13 yeux; n:25).

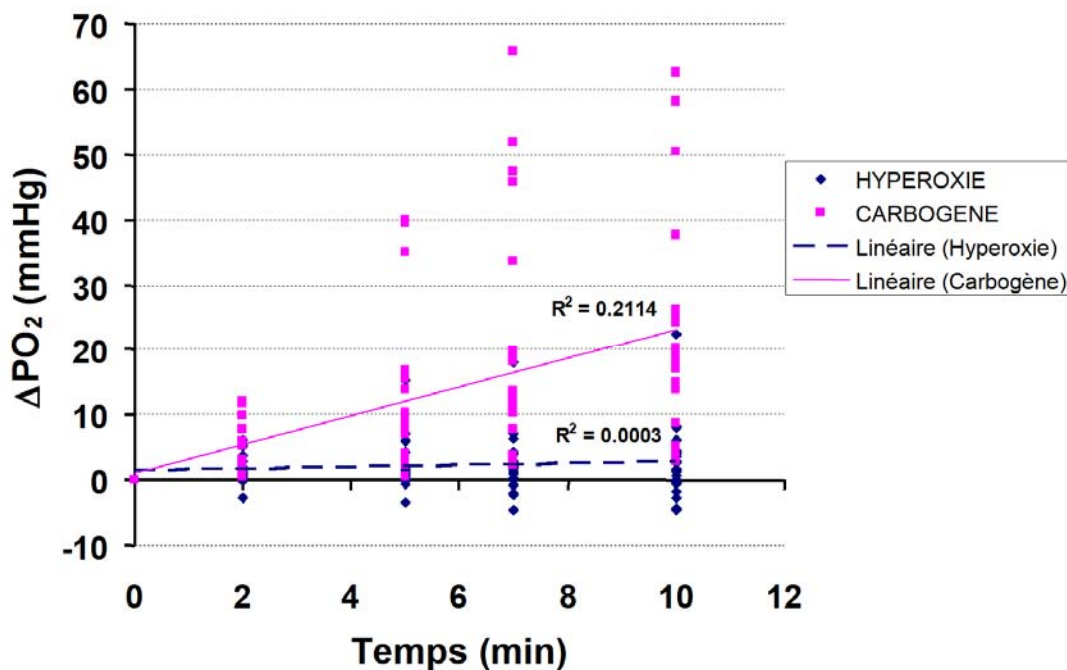


Figure 3: Variation de la ΔPO_2 pré-rétinienne en fonction du temps dans des territoires normaux. L'analyse par régression linéaire révèle que la ΔPO_2 pré-rétinienne n'est pas modifiée au cours du temps sous hyperoxie systémique ($R^2=0.0003$), alors qu'une augmentation significative de la ΔPO_2 pré-rétinienne au cours du temps est constatée sous inhalation de carbogène ($R^2=0.21$).

De plus, considérant 22 territoires rétiens de 13 porcs miniatures soumis aux mêmes conditions physiologiques à quatre différents temps déterminés au préalable de

façon arbitraire (2, 5, 7 et 10 minutes), le test de Friedman révèle l'effet statistiquement plus significatif du carbogène sur les variations de la PO_2 pré-rétinienne avec le temps ($p < 0.0001$; $n:22$) (Figure 4). Au contraire, durant l'hyperoxie systémique, la PO_2 pré-rétinienne demeure dans des valeurs quasi stationnaires après une discrète augmentation initiale ($p = 0.013$; $n:22$). A chacun des quatre temps analyses, l'effet du carbogène s'est révélé supérieur et de façon significative sur les variations de la PO_2 pré-rétinienne en comparaison de l'hyperoxie systémique (Wilcoxon signed-rank test, $p < 0.0001$, $n:22$). Même en exécutant la correction de Bonferroni, tous les tests effectués sous inhalation de carbogène demeurent significatifs, ce qui n'a pas été le cas pour l'hyperoxie systémique.

Nous avons répétés nos mesures dans le même territoire rétinien de 9 yeux, environ 60 min après la réalisation d'une occlusion du tronc principal du réseau veineux.

Placée dans des conditions de normoxie ($PaO_2 = 106.29 \pm 9.11$ mmHg; $PaCO_2 = 36.36 \pm 2.19$ mmHg; $pH = 7.46 \pm 0.07$; $n:25$), la PO_2 pré-rétinienne moyenne enregistrée de façon continue dans des territoires intervasculaires affectés se situait à une valeur de 19.41 ± 4.82 mmHg ($n:25$). En comparant cette valeur avec celles obtenues dans les mêmes territoires avant occlusion, une baisse statistiquement significative de la PO_2 pré-rétinienne est obtenue dans les territoires d'occlusion veineuse aiguë ($p < 0.0001$; $n: 25$).

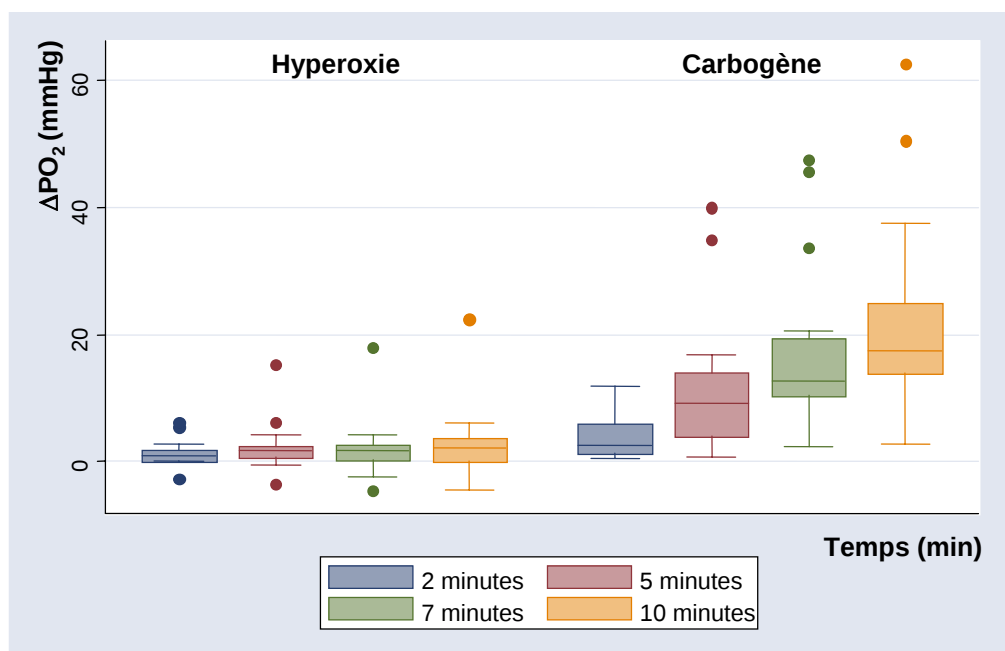
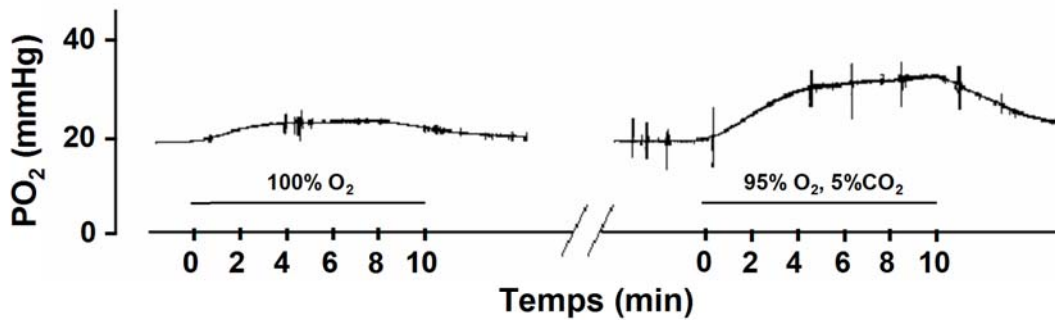


Figure 4: Boxplots démontrant les valeurs de ΔPO_2 obtenues dans les mêmes 22 territoires prérétiniens physiologiques de 13 yeux à 4 différents temps (2, 5, 7, 10 minutes) sous hyperoxie systémique et sous inhalation de carbogène. Les barres d'erreurs définissent les 5ème et 95ème percentiles des valeurs de ΔPO_2 . Les cercles définissent les plus élevées et les plus petites valeurs en-dessus et en-dessous de ces percentiles, respectivement. Le test de Friedman révèle l'effet statistiquement plus significatif de l'inhalation de carbogène sur les variations de la PO_2 prérétinienne au cours du temps ($p < 0.0001$; $n:22$) que l'hyperoxie systémique ($p = 0.013$; $n:22$). L'effet de l'hyperoxie systémique n'est pas significatif après application de la correction de Bonferroni.

Un enregistrement typique de la PO_2 prérétinienne dans des conditions de normoxie, hyperoxie et sous inhalation de carbogène est démontré sur la figure 5.

Dans les conditions d'hyperoxie systémique, l'enregistrement continu de la PO_2 prérétinienne montre une élévation statistiquement significative, bien que modérée, ($\Delta PO_2 = 4.30 \pm 3.57$ mmHg; 9 yeux; $n:16$) avec une variation moyenne de la PO_2 initiale de 21.51 ± 5.86 mmHg à 25.81 ± 6.03 mmHg ($p = 0.0002$; $n:16$). Les valeurs gazométriques

suivent les valeurs obtenues dans les territoires physiologiques placés dans les mêmes conditions d'inhalation, avec une $\Delta PaO_2 = 282.16 \pm 94.76$ mmHg.



Gaz inhalé	n	PaO ₂	PaCO ₂	pH	ΔPO ₂	p
Hyperoxie	16	387.03 ± 97.70	34.28 ± 1.84	7.46 ± 0.07	4.30 ± 3.57	<0.001
Carbogène	14	456.02 ± 60.34	49.82 ± 6.71	7.31 ± 0.08	14.94 ± 8.53	<0.0001

Figure 5. Enregistrement continu de la PO₂ prérétinienne et les variations des gaz sanguins sous hyperoxie et carbogène dans un territoire is m ique après OBVR expérimentale. L'inhalation de carbogène induit une augmentation nettement plus significative de la PO₂ prérétinienne que l'hyperoxie systémique. L'inhalation de carbogène et l'hyperoxie systémique induisent tous les deux une augmentation de la PaO₂, alors que seul l'inhalation de carbogène induit une augmentation de la PaCO₂ ainsi qu'une acidose respiratoire concomitante.

Lors de l'inhalation de carbogène, l'enregistrement continu montre une augmentation progressive de la PO₂ prérétinienne hautement significative ($\Delta PO_2 = 14.94 \pm 8.53$ mmHg; 9 eyes; n: 14) avec une variation moyenne de la PO₂ initiale de 20.75 ± 6.32 mmHg à 35.69 ± 11.07 mmHg, ($p < 0.0001$; n:14)   la septième minute. Les valeurs gazométriques systémiques évoluent de façon identique à celles des territoires

physiologiques, avec une ΔPaO_2 de 349.36 ± 64.94 mmHg, une ΔPaCO_2 de 13.26 ± 6.63 , conduisant à une acidose respiratoire avec modification du pH d'une valeur initiale moyenne de 7.43 ± 0.08 à 7.31 ± 0.08 (n:14).

L'analyse par régression linéaire montre la variation de la ΔPO_2 pré-rétinienne en fonction du temps dans des conditions d'hyperoxie et sous inhalation de carbogène (Figure 6). Les figures révèlent l'effet statistiquement significatif du carbogène en fonction du temps ($R^2=0.29$; 9 yeux; n:14), contrairement à l'effet de l'hyperoxie systémique ($R^2=0.024$; 9 eyes; n:16).

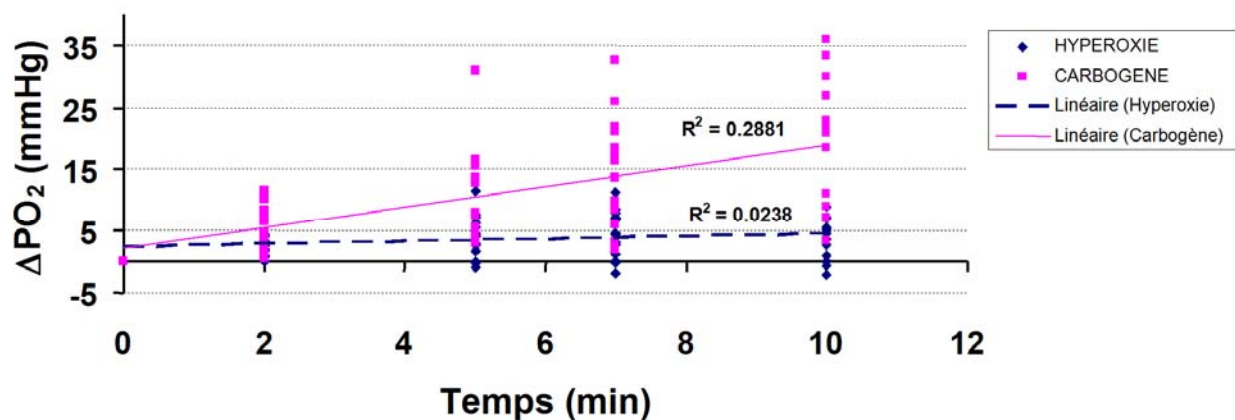


Figure 6: Variation de la ΔPO_2 pré-rétinienne en fonction du temps dans des territoires ischémiques après OBVR expérimentale. L'analyse par régression linéaire révèle que la variation de la PO_2 pré-rétinienne augmente avec le temps sous inhalation de carbogène ($R^2=0.29$; n:14). Sous hyperoxie systémique, les valeurs de ΔPO_2 demeurent quasiment stables au cours du temps ($R^2=0.024$; n:16).

De plus, considérant 14 territoires rétiens de 9 porcs miniatures soumis aux mêmes conditions ischémiques à quatre différents temps déterminés au préalable de façon arbitraire (2, 5, 7 et 10 minutes), le test de Friedman révèle l'effet statistiquement plus

significatif du carbogène sur les variations de la PO_2 prérétinienne en fonction du temps ($p < 0.0001$; $n:14$) en comparaison de l'hyperoxie systémique ($p=0.10$; $n:14$) (Figure 7). A chacun des quatre temps analysés, l'effet du carbogène s'est révélé supérieur et de façon significative sur les variations de la PO_2 prérétinienne en comparaison de l'hyperoxie systémique (Wilcoxon signed-rank test, $p < 0.05$, $n:14$).

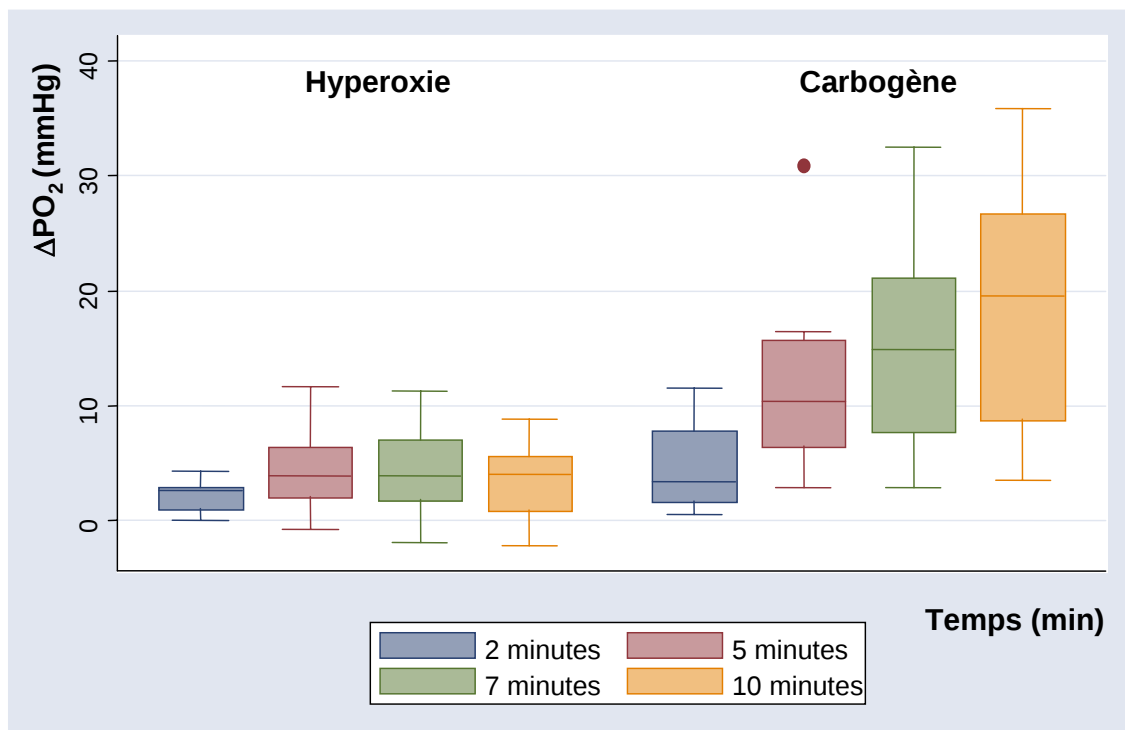
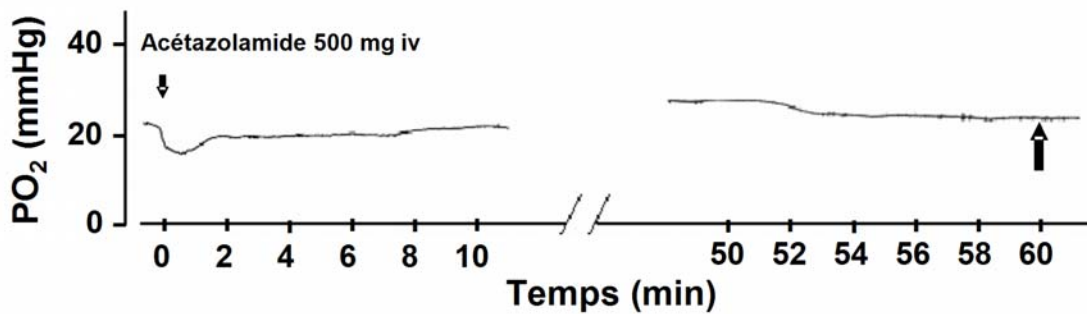


Figure 7: Boxplots démontrant les valeurs de ΔPO_2 obtenues dans les mêmes 14 territoires prérétiniens ischémiques après OBVR expérimentale de 9 yeux à 4 différents temps (2, 5, 7, 10 minutes) sous hyperoxie systémique et sous inhalation de carbogène. Les barres d'erreurs définissent les 5ème et 95ème percentiles des valeurs de ΔPO_2 . Les cercles définissent les plus élevées et les plus petites valeurs en-dessus et en-dessous de ces percentiles, respectivement. De façon similaire aux résultats obtenus dans les territoires normaux, le test de Friedman révèle l'effet statistiquement plus significatif de l'inhalation de carbogène sur les variations de la PO_2 prérétinienne au cours du temps ($p < 0.0001$; $n:14$) que l'hyperoxie systémique ($p=0.10$; $n:14$).

Considérant des territoires rétiens ischémiques et après avoir injecté par voie intraveineuse de l'acétazolamide (bolus de 500mg), les valeurs de PO_2 préretinienne obtenues à sept minutes de l'injection durant la normoxie n'ont pas montré de modification significative ($\Delta PO_2 = 0.88 \pm 3.14$ mmHg; 8 yeux; n: 8), avec une variation moyenne de la PO_2 initiale de 20.68 ± 6.73 mmHg à 21.56 ± 6.99 mmHg ($p=0.452$; n:8) (Figure 8a).

A soixante minutes, les valeurs de PO_2 préretinienne demeurent stables ($\Delta PO_2 = 3.75 \pm 4.42$ mmHg; 6 yeux; n:6), avec une variation moyenne de la PO_2 initiale de 18.07 ± 5.56 mmHg à 21.83 ± 6.33 mmHg ($p=0.09$; n:6). Ces valeurs surviennent malgré l'augmentation significative de la $PaCO_2$ d'une valeur initiale de 36.53 ± 2.40 mmHg à 47.74 ± 3.60 mmHg ($p=0.0007$; n:6) avec une baisse simultanée du pH d'une valeur moyenne initiale de 7.45 ± 0.05 à 7.32 ± 0.06 ($p=0.0001$; n:6) (Figure 8b). La PaO_2 moyenne reste dans les valeurs physiologiques ($PaO_2 = 107.05 \pm 11.71$ mmHg; n:6).

L'inhalation de 100% d'oxygène mène à une augmentation modérée mais cependant significative de la PO_2 préretinienne ($\Delta PO_2 = 6.96 \pm 4.49$ mmHg; 7 yeux; n:7), d'une valeur initiale moyenne de 22.71 ± 8.08 mmHg à 29.67 ± 10.25 mmHg ($p=0.006$; n:7) (Figure 9). L'augmentation de la PaO_2 confirme la réalisation adéquate de notre expérience ($\Delta PaO_2 = 329.60 \pm 67.04$ mmHg). Dans des conditions d'hyperoxie, le pH et la $PaCO_2$ demeurent quasiment stables ($pH = 7.32 \pm 0.12$; $PaCO_2 = 44.00 \pm 4.35$ mmHg; n:7).



Normoxie	n	PaO ₂	PaCO ₂	pH	ΔPO ₂	p
Baseline	8	110.68 ± 8.03	36.18 ± 2.52	7.41 ± 0.09	-	-
7 min	8	100.40 ± 8.96	40.96 ± 3.25	7.40 ± 0.06	0.88 ± 3.14	NS
60 min	6	107.05 ± 11.71	47.74 ± 3.60	7.32 ± 0.06	3.75 ± 4.42	NS

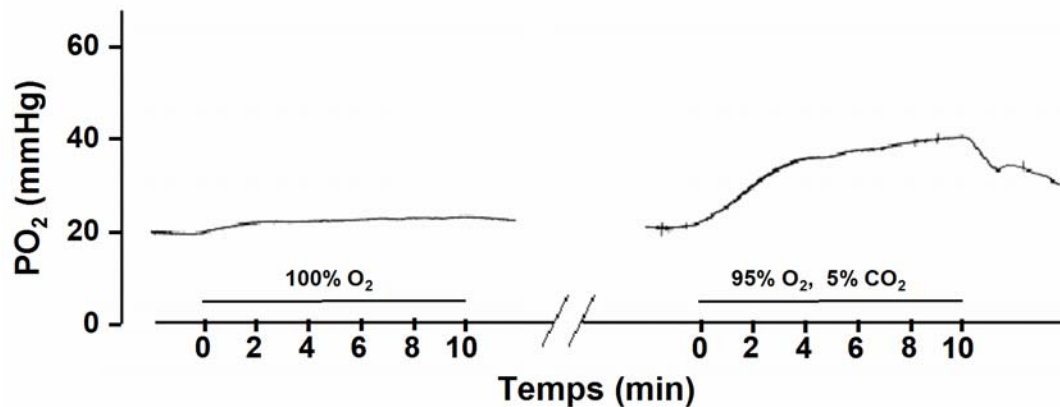
Figure 8: Enregistrement continu de la PO₂ pré-rétinienne et les variations des gaz sanguins sous hyperoxie et carbogène dans un territoire ischémique après OBVR expérimentale suite à l'injection intraveineuse d'acétazolamide (500mg en bolus).

a: Enregistrement des 10 premières minutes. Suite à une chute transitoire de la PO₂ pré-rétinienne due à une hypotension systémique transitoire, les valeurs de la PO₂ pré-rétinienne ne subissent pas de changements significatifs.

b: Enregistrement à 60 minutes. Des valeurs plus élevées, bien que statistiquement non significatives, de la PO₂ pré-rétinienne sont atteintes, compte tenu que la PaCO₂ atteint des valeurs plus élevées avec le temps sous l'action de l'acétazolamide.

Sous inhalation de carbogène, une augmentation de la PO₂ pré-rétinienne significative est visible sur l'enregistrement continu (ΔPO₂ = 15.15 ± 9.15 mmHg; 7 yeux; n:7) d'une valeur initiale moyenne de 21.96 ± 6.36 mmHg à 37.11 ± 12.52 mmHg (p = 0.005; n:7) (Figure 9). Comme précédemment décrit, l'inhalation de carbogène induit une

augmentation significative de la PaO_2 systémique ($\Delta\text{PaO}_2 = 376.2 \pm 56.29 \text{ mmHg}$), et de la PaCO_2 ($\Delta\text{PaCO}_2 = 12.01 \pm 2.80$), conduisant à une acidose respiratoire plus prononcée d'une valeur initiale de pH de 7.33 ± 0.05 à 7.24 ± 0.06 , n:7.



Gaz inhalé	n	PaO_2	PaCO_2	pH	ΔPO_2	p
Hyperoxie	7	431.34 ± 72.26	44.00 ± 4.35	7.32 ± 0.12	6.96 ± 4.49	<0.01
Carbogène	7	477.74 ± 59.15	57.89 ± 3.93	7.24 ± 0.06	15.15 ± 9.15	<0.01

Figure 9: Enregistrement continu de la PO_2 pré-rétinienne et les variations des gaz sanguins sous hyperoxie et carbogène dans un territoire ischémique après OBVR expérimentale suite à l'injection intraveineuse d'acétazolamide (500mg en bolus). L'inhalation de carbogène induit une augmentation nettement plus significative de la PO_2 pré-rétinienne que l'hyperoxie systémique. L'inhalation de carbogène et l'hyperoxie systémique induisent tous les deux une augmentation de la PaO_2 , alors que seul l'inhalation de carbogène induit une augmentation de la PaCO_2 ainsi qu'une acidose respiratoire concomitante ($\text{pH} = 7.24 \pm 0.06$, n:7).

L'analyse par régression linéaire montre la variation de la ΔPO_2 préretinienne en fonction du temps dans des conditions d'hyperoxie et sous inhalation de carbogène (Figure 10). Dans ces territoires ischémiques et après injection intraveineuse d'acétazolamide, cette figure révèle l'effet statistiquement significatif du carbogène et de l'hyperoxie systémique, avec $R^2=0.29$ (7 yeux; n:7) et $R^2=0.098$ (7 yeux; n:7) respectivement.

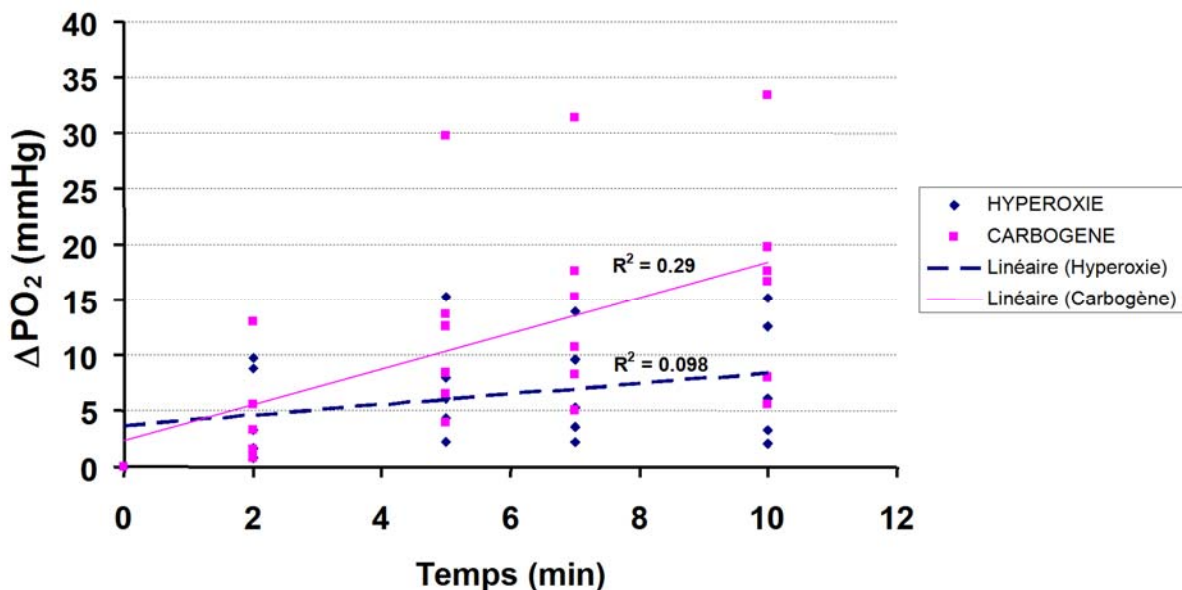


Figure 10: Variation de la ΔPO_2 préretinienne en fonction du temps dans des territoires ischémiques après OBVR expérimentale suite à l'injection intraveineuse d'acétazolamide (500mg en bolus). L'analyse par régression linéaire révèle que la variation de la PO_2 préretinienne augmente avec le temps durant l'hyperoxie systémique et sous inhalation de carbogène (de façon plus évidente sous inhalation de carbogène), probablement sous l'effet de l'élévation de la $PaCO_2$ par l'acétazolamide.

Le test de Friedman permet d'analyser l'effet de l'hyperoxie systémique et de l'inhalation du carbogène à quatre différents temps déterminés au préalable de façon arbitraire (2, 5, 7, 10 minutes) ainsi que dans sept territoires rétiniens de sept porcs miniatures placés dans les mêmes conditions ischémiques et après injection intraveineuse

d'acétazolamide (Figure 11). Ce test révèle l'effet statistiquement plus significatif du carbogène sur les variations de la PO_2 pré-rétinienne en fonction du temps ($p=0,0002$; $n:7$) que l'hyperoxie ($p=0,003$, $n:7$). A chacun des quatre temps analysés, l'effet du carbogène s'est révélé supérieur et de façon significative sur les variations de la PO_2 pré-rétinienne en comparaison de l'hyperoxie systémique avec $p<0.05$ ($n:7$), excepté à la deuxième minutes ($p=0.34$, $n:7$).

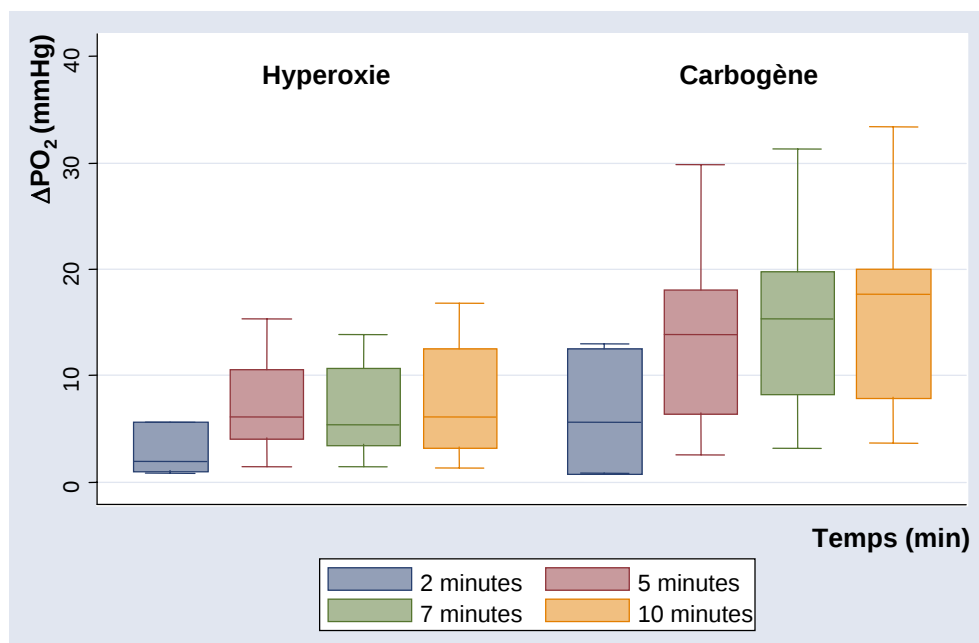


Figure 11: Boxplots démontrant les valeurs de ΔPO_2 obtenues dans les mêmes 7 territoires pré-rétiniens ischémiques après OBVR expérimentale de 7 yeux à 4 différents temps (2, 5, 7, 10 minutes) sous hyperoxie systémique et sous inhalation de carbogène suite à l'injection intraveineuse d'acétazolamide (500mg en bolus). Les barres d'erreurs définissent les 5ème et 95ème percentiles des valeurs de ΔPO_2 . Les cercles définissent les plus élevées et les plus petites valeurs en-dessus et en-dessous de ces percentiles, respectivement. Comme décrit dans les territoires précédents, le test de Friedman révèle l'effet statistiquement plus significatif de l'inhalation de carbogène sur les variations de la PO_2 pré-rétinienne au cours du temps ($p=0.0002$; $n:7$) que l'hyperoxie systémique ($p=0.003$; $n:7$).

6. Discussion

Chez le porc miniature, une OBVR aigue induit une diminution significative de la PO_2 préretinienne enregistrée dans des territoires intervasculaires concernés, valeur significativement inférieure à celle enregistrée avant l'OBVR expérimentale dans ces mêmes territoires. Compte tenu que l'hypoxie tissulaire se produit de façon précoce après l'occlusion comme résultat de la diminution du flux sanguin, une amélioration précoce de l'approvisionnement en oxygène en direction du territoire rétinien ischémique/hypoxique doit être tentée.

Les résultats de notre étude indique que l'inhalation de carbogène pourrait améliorer l'approvisionnement en oxygène d'un territoire rétinien ischémique/hypoxique après une OBVR aigue, rétablissant la normoxie tissulaire. De plus, l'inhalation de carbogène induit une augmentation progressive significative de la PO_2 préretinienne au cours du temps dans des territoires normaux (Figure 4).

Dans des rétines physiologiques, nos résultats confirment les études précédentes chez le porc miniature, indiquant une régulation du flux sanguin rétinien durant l'hyperoxie permettant de maintenir une PO_2 préretinienne à des valeurs constantes malgré l'élévation de la PaO_2 systémique (Riva, Pournaras et al. 1986; Pournaras, Riva et al. 1989). Dans la série actuelle, l'hyperoxie induit une augmentation modérée et significative de la PO_2 préretinienne comme démontré par le Test de Friedman ($p = 0.013$; $n = 22$). En effet, après l'application de la correction de Bonferroni, les résultats obtenus sous hyperoxie ne demeurent pas statistiquement significatifs.

Chez le mini porc et la plupart des mammifères, la vascularisation de la rétine est hétérogène; le réseau vasculaire de la rétine interne forme des couches de capillaires intercommunicants allant de la surface de la rétine jusqu'à la couche de la nucléaire interne (Bloodworth, Gutgesell et al. 1965; Rootman 1971). La rétine externe n'étant pas vascularisée, son oxygénation est assurée par la diffusion de l'oxygène par la choroïde (Tsacopoulos 1979). De plus, la consommation d'O₂ de la rétine est probablement hétérogène, étant plus importante au niveau des segments internes des photorécepteurs (Linsenmeier and Braun 1992) qu'ailleurs compte tenu du taux élevé de leur métabolisme de type oxydatif (Lowry, Roberts et al. 1956).

Cette hétérogénéité de la vascularisation et probablement de la consommation d'O₂ implique l'existence de gradients d'O₂ allant de la surface de la rétine et de la choroïde vers les couches médianes de la rétine. Par des mesures de la PO₂ locale faites à travers la rétine du porc miniature (Pournaras, Riva et al. 1989) et du chat (Alder, Cringle et al. 1983; Linsenmeier and Braun 1992), ces gradients ont pu être mis en évidence, l'un partant de la rétine interne, l'autre depuis la choroïde, et tout deux en direction de la couche plexiforme externe.

Dans des conditions de normoxie et d'hyperoxie, l'oxygène provenant de la choroïde ne diffuse donc pas jusqu'à la rétine interne normale du mini porc (Pournaras, Riva et al. 1989; Yu, Cringle et al. 1999). L'hyperoxie entraîne une vasoconstriction des artérioles rétinienne et une diminution du débit rétinien d'environ 60% (Riva, Grunwald et al. 1983). Malgré l'augmentation considérable de la PaO₂, la diminution du débit artériolaire rétinien et une augmentation de la consommation d'oxygène par la rétine

pendant l'hyperoxie (Pournaras, Riva et al. 1989) ne permettent pas un apport supplémentaire d'oxygène vers la rétine interne. Les mesures de la PO_2 prérétinienne reflètent donc l'oxygène diffusant depuis la circulation rétinienne.

Dans des territoires physiologiques, l'augmentation de la PO_2 prérétinienne sous inhalation de carbogène est due à l'effet du carbogène sur la circulation rétinienne et à la modification de l'habilité modifiée de l'hémoglobine de lier l'oxygène. L'augmentation du CO_2 sanguin induit un déplacement vers la droite de la courbe de dissociation de l'oxyhémoglobine. Cette modification reflète la diminution de l'affinité de l'hémoglobine pour l'oxygène, ce qui signifie que l'oxygène est relâché de l'hémoglobine plus facilement et conduit à une augmentation de la PaO_2 et l'approvisionnement en oxygène des tissus (Benz 2001).

Contrairement à l'hyperoxie systémique qui élève uniquement la PaO_2 , l'inhalation de carbogène induit une augmentation simultanée de la PaO_2 et de la $PaCO_2$ avec acidose respiratoire consécutive qui agissent sur la réactivité artériolaire rétinienne. L'élévation de la PaO_2 induit une vasoconstriction artériolaire et une diminution du débit sanguin rétinien, alors que l'augmentation de la $PaCO_2$ induit une vasodilatation et une augmentation du débit (Tsacopoulos and David 1973). Ces phénomènes sont comparables à ceux rencontrés au niveau des artérioles cérébrales.

Compte tenu de l'effet de vasodilatation des artérioles rétiniennes secondaire à l'augmentation de la $PaCO_2$, l'inhalation de carbogène entraîne une diminution du débit rétinien moins importante que l'hyperoxie systémique (Pakola and Grunwald 1993). La vasodilatation des artérioles rétiniennes contre-balancerait en partie la vasoconstriction liée

à l'hyperoxie. Cet effet contributif du CO₂ favorise l'augmentation de la PO₂ juxta-artériolaire chez le rat (Yu, Cringle et al. 1999) et de la PO₂ prérétinienne de territoires rétiniens intervasculaires physiologiques ou ischémiques après OBVR chez le porc miniature, conduisant de ce fait à la restauration d'une oxygénation appropriée de la rétine interne. Des résultats similaires sont obtenus sur des rétines normales de rats nouveau-né et adulte par utilisation d'imagerie par résonnance magnétique (IRM) (Berkowitz 1996).

Dans la rétine interne ischémique à la suite d'une occlusion expérimentale aiguë d'une veine rétinienne, les deux gradients précédemment décrits conservent leur direction dans des conditions de normoxie (Pournaras, Tsacopoulos et al. 1990). La rétine interne n'est par conséquent pas approvisionnée par de l'O₂ provenant de la choroïde et reste donc hypoxique (Pournaras, Tsacopoulos et al. 1990; Pournaras, Tsacopoulos et al. 1990).

Dans des conditions d'hyperoxie, un seul gradient persiste, celui provenant de la choroïde. Cependant, cet approvisionnement ne suffit pas à assurer la restauration d'une oxygénation adéquate de la rétine interne et la viabilité du tissu rétinien du mini porc (Pournaras, Tsacopoulos et al. 1990).

Les résultats de notre étude indiquent que le carbogène pourrait améliorer l'approvisionnement en oxygène aux territoires rétiniens ischémiques/hypoxiques après OBVR expérimentale, permettant ainsi de restaurer une oxygénation appropriée de la rétine interne en rétablissant une normoxie. Ce résultat n'est pas retrouvé sous inhalation de 100% d'oxygène.

L'administration intraveineuse d'acétazolamide a démontré sa capacité d'augmenter le débit sanguin cérébral (Vorstrup, Henriksen et al. 1984), probablement par

l'augmentation induite de la PaCO₂ (Taki, Kato et al. 1999). Cette élévation de la PaCO₂ est due à la perte significative bicarbonates au niveau des tubules rénaux, conduisant à une acidose métabolique hyperchlorémique. Les inhibiteurs de l'anhydrase carbonique ralentissent la réaction de transformation du CO₂ produits par les cellules en bicarbonates par l'anhydrase carbonique selon l'équation suivante :



Le CO₂ produit par les cellules ne peut être en effet éliminé ; il diffuse à travers la membrane basale et augmente de ce fait la PaCO₂ (Harlan 1998). L'augmentation de la PaCO₂ et la diminution du pH induites par l'acétazolamide ne sont pas affectées par l'hyperventilation ou la perfusion de bicarbonates intraveineux (Tsacopoulos and Levy 1976).

Ces résultats ont été confirmés par des mesures effectuées sur la tête du nerf optique : l'association du carbogène et l'administration d'acétazolamide par voie intraveineuse permettrait d'améliorer l'oxygénation du nerf optique de façon plus marquée que l'hyperoxie (Petropoulos, Pournaras et al. 2005).

Une étude récente rapporte l'amélioration de l'oxygénation de la rétine interne ischémique quatre heures et même une semaine suite à une occlusion de branche veineuse expérimentale grâce à l'injection de dorzolamide, un autre inhibiteur de l'anhydrase carbonique (Noergaard, Bach-Holm et al. 2008). Son effet semble plus puissant que celui de l'acétazolamide (Stefansson, Jensen et al. 1999; Sugrue 2000).

Dans notre étude, en considérant des territoires rétiens ischémiques, après injection intraveineuse d'acétazolamide (500 mg en bolus) et en condition de normoxie, les valeurs de la PO_2 préretinienne mesurée à 60 minutes demeurent quasiment stables malgré l'augmentation de la $PaCO_2$ concomitante avec la baisse du pH d'une valeur moyenne de 7.45 ± 0.05 à 7.32 ± 0.06 . De plus, nos résultats illustrent que le traitement concomitant combinant l'acétazolamide et l'inhalation de carbogène pourrait augmenter la PO_2 préretinienne de façon plus significative que la combinaison de l'acétazolamide et de l'hyperoxie systémique. Cet effet est probablement expliqué par l'effet additif de ces deux traitements induisant une élévation de la $PaCO_2$ contrebalançant l'effet vasoconstrictif de l'hyperoxie. Effectivement, la $PaCO_2$ systémique était plus élevée lorsque l'acétazolamide était associé avec l'inhalation de carbogène qu'avec l'hyperoxie (Figure 9). Comme mentionné précédemment, l'augmentation du $PaCO_2$ contrebalance l'effet vasoconstrictif de l'hyperoxie, et diminue l'affinité de l'hémoglobine pour l'oxygène. Le déplacement vers la droite de la courbe de dissociation de l'oxyhémoglobine, sous l'effet de l'acétazolamide, augmente la disponibilité de l'oxygène dans les tissus (Hofman, van Blijswijk et al. 2001). En conséquence, l'acétazolamide a été précédemment utilisé afin de modifier l'affinité de l'hémoglobine pour la liaison de l'oxygène dans le traitement d'ischémie du myocarde (Weiss and Bynoe 2001).

L'effet de la restauration d'une oxygénation adéquate se refléterait en une amélioration des examens fonctionnels rétiens. Cependant, il a été en effet démontré qu'une augmentation de la $PaCO_2$ altère la réponse électrique de la rétine sous forme d'une diminution de l'onde b de l'ERG (Tsacopoulos and David 1973). Cet effet est dû à une

diminution de la réponse des bâtonnets saturés ou de l'amplitude de l'onde b (Dallinger, Dorner et al. 2000), consécutivement à une diminution du K^+ extracellulaire (Pournaras, Karwoski et al. 1982). De surcroît, des études récentes indiqueraient soit une absence d'effet (Harris, Arend et al. 1995), soit une diminution de la sensibilité au contraste sous l'influence du CO_2 (Harrison, Elliot Iii et al. 1997; Chung, Harris et al. 1999).

Tenant compte des résultats de travaux actuels, l'effet de l'amélioration de l'oxygénation par l'utilisation concomitante de l'inhalation de carbogène avec injection intraveineuse d'acétazolamide sur l'évolution d'une OBVR dans la phase aiguë reste à être démontré par des travaux cliniques.

En conclusion, notre étude a démontré l'efficacité de l'inhalation de carbogène permettant d'augmenter l'oxygénation prérétinienne dans des territoires rétiens physiologiques et de restaurer une oxygénation suffisante de la rétine interne ischémique/hypoxique suite à une OBVR expérimentale dans la phase aiguë. L'adjonction d'un inhibiteur de l'anhydrase carbonique comme l'acétazolamide accroît l'effet de l'hyperoxie et du carbogène en conduisant à une augmentation plus marquée de la PO_2 prérétinienne. L'augmentation de la $PaCO_2$ influence non seulement la circulation rétinienne mais aussi l'habilité de l'hémoglobine de lier l'oxygène, permettant de libérer l'oxygène plus facilement. L'effet bénéfique de l'utilisation concomitante de l'inhalation carbogène et de l'injection intra-veineuse d'acétazolamide sur le cours d'une OBVR aiguë doit être confirmé par des études cliniques et fonctionnelles.

6. Bibliographie

- Adamis, A. P., J. W. Miller, et al. (1994). "Increased vascular endothelial growth factor levels in the vitreous of eyes with proliferative diabetic retinopathy." Am J Ophthalmol 118(4): 445-50.
- Aiello, L. P., R. L. Avery, et al. (1994). "Vascular endothelial growth factor in ocular fluid of patients with diabetic retinopathy and other retinal disorders." N Engl J Med 331(22): 1480-7.
- Alder, V. A., S. J. Cringle, et al. (1983). "The retinal oxygen profile in cats." Invest Ophthalmol Vis Sci 24(1): 30-6.
- Alm, A. (1972). "Effects of norepinephrine, angiotensin, dihydroergotamine, papaverine, isoproterenol, histamine, nicotinic acid, and xanthinol nicotinate on retinal oxygen tension in cats." Acta Ophthalmol 50: 707-719.
- Alm, A. and A. Bill (1972). "The oxygen supply to the retina. I. Effects of changes in intraocular and arterial blood pressures, and in arterial P O₂ and P CO₂ on the oxygen tension in the vitreous body of the cat." Acta Physiol Scand 84(2): 261-74.
- Benz, E. J. J. (2001). Hemoglobinopathies. Harrison's Principles of Internal Medicine. E. Braunwald, A. S. Fauci, D. L. Kasper et al. New York: 666-7.
- Berkowitz, B. A. (1996). "Adult and newborn rat inner retinal oxygenation during carbogen and 100% oxygen breathing. Comparison using magnetic resonance imaging delta Po₂ mapping." Invest Ophthalmol Vis Sci 37(10): 2089-98.
- Bloodworth, J. M., Jr., H. P. Gutgesell, Jr., et al. (1965). "Retinal vasculature of the pig. Light and electron microscope studies." Exp Eye Res 4(3): 174-8.
- Blum, M., K. Bachmann, et al. (1999). "Noninvasive measurement of the Bayliss effect in retinal autoregulation." Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 237(4): 296-300.
- Brazitikos, P. D., C. J. Pournaras, et al. (1993). "Microinjection of L-lactate in the preretinal vitreous induces segmental vasodilation in the inner retina of miniature pigs." Invest Ophthalmol Vis Sci 34(5): 1744-52.
- Brown, S. M. and L. M. Jampol (1996). "New concepts of regulation of retinal vessel tone." Arch Ophthalmol 114(2): 199-204.
- Bursell, S. E. C., A. C. Oren, B. King, G. L. (1995). "The in vivo effect of endothelins on retinal circulation in nondiabetic and diabetic rats." Invest Ophthalmol Vis Sci 36(3): 596-607.

- Carville, C., B. Raffestin, et al. (1993). "Loss of endothelium-dependent relaxation in proximal pulmonary arteries from rats exposed to chronic hypoxia: effects of in vivo and in vitro supplementation with L-arginine." J Cardiovasc Pharmacol 22(6): 889-96.
- Chakravarthy, U., R. G. Hayes, et al. (1998). "Constitutive nitric oxide synthase expression in retinal vascular endothelial cells is suppressed by high glucose and advanced glycation end products." Diabetes 47(6): 945-52.
- Chakravarthy, U., A. W. Stitt, et al. (1995). "Nitric oxide synthase activity and expression in retinal capillary endothelial cells and pericytes." Curr Eye Res 14(4): 285-94.
- Chakravarthy, U. A., D. B. (1992). "Endothelin: a new vasoactive ocular peptide." Br J Ophthalmol 76(2): 107-8.
- Checchin D, H. X., Hardy P, Abran D, Najarian T, Beauchamp MH, Bernier SG, Gobeil F jr, Quiniou C, Varma DR, Chemtob S (2002). "PGE(2)-mediated eNOS induction in prolonged hypercapnia." Invest Ophthalmol Vis Sci 43(5): 1558-66.
- Chemtob, S., K. Beharry, et al. (1991). "Ibuprofen enhances retinal and choroidal blood flow autoregulation in newborn piglets." Invest Ophthalmol Vis Sci 32(6): 1799-807.
- Chen, H. C., J. Wiek, et al. (1998). "Effect of isovolaemic haemodilution on visual outcome in branch retinal vein occlusion." Br J Ophthalmol 82(2): 162-7.
- Chung, H. S., A. Harris, et al. (1999). "Regional differences in retinal vascular reactivity." Invest Ophthalmol Vis Sci 40(10): 2448-53.
- D'Orleans-Juste, P., A. Claing, et al. (1994). "Block of endothelin-1-induced release of thromboxane A2 from the guinea pig lung and nitric oxide from the rabbit kidney by a selective ETB receptor antagonist, BQ-788." Br J Pharmacol 113(4): 1257-62.
- Dallinger, S., G. T. Dorner, et al. (2000). "Endothelin-1 contributes to hyperoxia-induced vasoconstriction in the human retina." Invest Ophthalmol Vis Sci 41(3): 864-9.
- Dallinger, S., G. T. Dorner, et al. (2000). "Endothelin-1 contributes to hyperoxia-induced vasoconstriction in the human retina." Invest Ophthalmol Vis Sci 41(3): 864-9.
- Danis, R. P. and I. H. Wallow (1987). "Microvascular changes in experimental branch retinal vein occlusion." Ophthalmology 94(10): 1213-21.
- De Mey, J. G. and P. M. Vanhoutte (1985). "Anoxia and endothelium-dependent reactivity in canine femoral artery. ." J. Physiol. 355: 65-74.

- Delaey, C. and J. Van de Voorde (2000). "Pressure-induced myogenic responses in isolated bovine retinal arteries." Invest Ophthalmol Vis Sci 41(7): 1871-5.
- Deussen, A., M. Sonntag, et al. (1993). "L-arginine-derived nitric oxide: a major determinant of uveal blood flow." Exp Eye Res 57(2): 129-34.
- Dollery, C. T., C. J. Bulpitt, et al. (1969). "Oxygen supply to the retina from the retinal and choroidal circulations at normal and increased arterial oxygen tensions." Invest Ophthalmol 8(6): 588-94.
- Donati, G., C. J. Pournaras, et al. (1995). "Nitric oxide controls arteriolar tone in the retina of the miniature pig." Invest Ophthalmol Vis Sci 36(11): 2228-37.
- Donati, G., C. J. Pournaras, et al. (1997). "Decreased nitric oxide production accounts for secondary arteriolar constriction after retinal branch vein occlusion." Invest Ophthalmol Vis Sci 38(7): 1450-7.
- Doni, M. G., B. J. Whittle, et al. (1988). "Actions of nitric oxide on the release of prostacyclin from bovine endothelial cells in culture." Eur J Pharmacol 151(1): 19-25.
- Dorner, G. T., G. Garhofer, et al. (2003). "Nitric oxide regulates retinal vascular tone in humans." Am J Physiol Heart Circ Physiol 285(2): H631-6.
- Eperon, G., M. Johnson, et al. (1975). "The effect of arterial PO₂ on relative retinal blood flow in monkeys." Invest Ophthalmol 14(5): 342-52.
- Fegan, C. D. (2002). "Central retinal vein occlusion and thrombophilia." Eye 16(1): 98-106.
- Feltgen, N., B. Junker, et al. (2007). "Retinal endovascular lysis in ischemic central retinal vein occlusion: one-year results of a pilot study." Ophthalmology 114(4): 716-23.
- Filep, J. G., E. Foldes-Filep, et al. (1993). "Vascular responses to endothelin-1 following inhibition of nitric oxide synthesis in the conscious rat." Br J Pharmacol 110(3): 1213-21.
- Garhofer, G., C. Zawinka, et al. (2003). "Flicker light-induced vasodilatation in the human retina: effect of lactate and changes in mean arterial pressure." Invest Ophthalmol Vis Sci 44(12): 5309-14.
- Garhofer, G., C. Zawinka, et al. (2003). "Effect of intravenous administration of sodium-lactate on retinal blood flow in healthy subjects." Invest Ophthalmol Vis Sci 44(9): 3972-6.
- Gerhart, D. Z., R. L. Leino, et al. (1999). "Distribution of monocarboxylate transporters MCT1 and MCT2 in rat retina." Neuroscience 92(1): 367-75.

- Gidday, J. M. and T. S. Park (1993). "Adenosine-mediated autoregulation of retinal arteriolar tone in the piglet." Invest Ophthalmol Vis Sci 34: 2713-2719.
- Gidday, J. M. and T. S. Park (1993). "Microcirculatory responses to adenosine in the newborn pig retina." Pediatr Res 33 (6): 620-627.
- Glacet-Bernard, A., G. Coscas, et al. (1994). "A randomized, double-masked study on the treatment of retinal vein occlusion with troxerutin." Am J Ophthalmol 118(4): 421-9.
- Glacet-Bernard, A., D. Kuhn, et al. (2000). "Treatment of recent onset central retinal vein occlusion with intravitreal tissue plasminogen activator: a pilot study." Br J Ophthalmol 84(6): 609-13.
- Glucksberg, M. R. and R. Dunn (1993). "Direct measurement of retinal microvascular pressures in the live, anesthetized cat." Microvascular research 45: 158-165.
- Goureau, O., D. Hicks, et al. (1994). "Induction and regulation of nitric oxide synthase in retinal Muller glial cells." J Neurochem 63(1): 310-7.
- Granstam, E., L. Wang, et al. (1992). "Ocular effects of endothelin-1 in the cat." Curr Eye Res 11(4): 325-32.
- Green, W. R., C. C. Chan, et al. (1981). "Central retinal vein occlusion: a prospective histopathologic study of 29 eyes in 28 cases." Retina 1(1): 27-55.
- Gutman, F. A. (1977). "Macular edema in branch retinal vein occlusion: prognosis and management." Trans Sect Ophthalmol Am Acad Ophthalmol Otolaryngol 83(3 Pt 1): 488-95.
- Gutman, F. A. and H. Zegarra (1974). "The natural course of temporal retinal branch vein occlusion." Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol 78(2): OP178-92.
- Guyton, A. C., C. E. Jones, et al. (1973). Circulatory Physiology: Cardiac Output and its Regulation Philadelphia, W.B. Saunders Company.
- Haefliger, I. O., J. L. Beny, et al. (2001). "Endothelium-dependent vasoactive modulation in the ophthalmic circulation." Prog Retin Eye Res 20(2): 209-25.
- Haefliger, I. O., J. Flammer, et al. (1992). "Nitric oxide and endothelin-1 are important regulators of human ophthalmic artery." Invest Ophthalmol Vis Sci 33(7): 2340-3.
- Haefliger, I. O., J. Flammer, et al. (1993). "Heterogeneity of endothelium-dependent regulation in ophthalmic and ciliary arteries." Invest Ophthalmol Vis Sci 34(5): 1722-30.
- Haefliger, I. O., P. Meyer, et al. (1994). "The vascular endothelium as a regulator of the ocular circulation: a new concept in ophthalmology?" Surv Ophthalmol 39(2): 123-32.

- Haefliger, I. O., A. Zschauer, et al. (1994). "Relaxation of retinal pericyte contractile tone through the nitric oxide-cyclic guanosine monophosphate pathway." Invest Ophthalmol Vis Sci 35(3): 991-7.
- Hagen, A. A., R. P. White, et al. (1979). "Synthesis of prostaglandins and thromboxane B2 by cerebral arteries." Stroke 10(3): 306-9.
- Harder, D. R. (1984). "Pressure-dependent membrane depolarization in cat middle cerebral artery." Circ Res 55(2): 197-202.
- Harder, D. R. (1987). "Pressure-induced myogenic activation of cat cerebral arteries is dependent on intact endothelium." Circ Res 60(1): 102-7.
- Harder, D. R., C. Sanchez - Ferrer, et al. (1989). "Pressure releases a transferable endothelial contractile factor in cat cerebral arteries." Circ Res 65(1): 193-8.
- Harlan (1998). "Diuretics agents." In Basic and Clinical Pharmacology, Bertram G Katzung editors, 7ème ed. chapter 15: pp 246-49.
- Harper, A. M. (1965). "Physiology of Cerebral Bloodflow." Br J Anaesth 37: 225-35.
- Harris, A., O. Arend, et al. (1995). "CO2 dependence of retinal arterial and capillary blood velocity." Acta Ophthalmol Scand 73(5): 421-4.
- Harrison, J. M., W. R. Elliot Iii, et al. (1997). "Effect of 10 Hz flicker on retinal hemodynamics measured by the Heidelberg retina flowmeter." Vision Science and its Applications, OSA Technical Digest series 1: 61-65.
- Hattenbach, L. O., G. Steinkamp, et al. (1998). "Fibrinolytic therapy with low-dose recombinant tissue plasminogen activator in retinal vein occlusion." Ophthalmologica 212(6): 394-8.
- Havelius, U., F. Hansen, et al. (1999). "Human ocular vasodynamic changes in light and darkness." Investigative Ophthalmology & Visual Science 40 (8): 1850-1855.
- Hayreh, S. S., P. Rojas, et al. (1983). "Ocular neovascularization with retinal vascular occlusion-III. Incidence of ocular neovascularization with retinal vein occlusion." Ophthalmology 90(5): 488-506.
- Hayreh, S. S., M. B. Zimmerman, et al. (1994). "Incidence of various types of retinal vein occlusion and their recurrence and demographic characteristics." Am J Ophthalmol 117(4): 429-41.
- Hein, T. W., W. Xu, et al. (2006). "Dilation of retinal arterioles in response to lactate: role of nitric oxide, guanylyl cyclase, and ATP-sensitive potassium channels." Invest Ophthalmol Vis Sci 47(2): 693-9.

- Henkind, P. and L. F. De Oliveira (1968). "Retinal arteriolar annuli." Invest Ophthalmol 7(5): 584-91.
- Hickam, J. B. and R. Frayser (1966). "Studies of the retinal circulation in man: Observation on vessel diameter, arteriovenous oxygen difference and mean circulation time." Circulation 33: 302-316.
- Hirata, Y., T. Emori, et al. (1993). "Endothelin receptor subtype B mediates synthesis of nitric oxide by cultured bovine endothelial cells." J Clin Invest 91(4): 1367-73.
- Hofman, P., B. C. van Blijswijk, et al. (2001). "Endothelial cell hypertrophy induced by vascular endothelial growth factor in the retina: new insights into the pathogenesis of capillary nonperfusion." Arch Ophthalmol 119(6): 861-6.
- Hosli, E. and L. Hosli (1991). "Autoradiographic evidence for endothelin receptors on astrocytes in cultures of rat cerebellum, brainstem and spinal cord." Neurosci Lett 129(1): 55-8.
- Hsu, P., M. L. Albuquerque, et al. (1995). "Mechanisms of hypercapnia-stimulated PG production in piglet cerebral microvascular endothelial cells." Am J Physiol 268(2 Pt 2): H591-603.
- Hudes, G. R., W. Y. Li, et al. (1988). "Prostacyclin is the major prostaglandin synthesized by bovine retinal capillary pericytes in culture." Invest Ophthalmol Vis Sci 29(10): 1511-6.
- Ido, Y., K. Chang, et al. (2004). "NADH augments blood flow in physiologically activated retina and visual cortex." Proc Natl Acad Sci U S A 101(2): 653-8.
- Ignarro, L. J. (1990). "Biosynthesis and metabolism of endothelium-derived nitric oxide." Annu Rev Pharmacol Toxicol 30: 535-60.
- Inoue, A., M. Yanagisawa, et al. (1989). "The human endothelin family: three structurally and pharmacologically distinct isopeptides predicted by three separate genes." Proc Natl Acad Sci U S A 86(8): 2863-7.
- Jean-Louis, S., J. V. Lovasik, et al. (2005). "Systemic hyperoxia and retinal vasomotor responses." Invest Ophthalmol Vis Sci 46(5): 1714-20.
- Jeppesen, P., C. Aalkjaer, et al. (2003). "Myogenic response in isolated porcine retinal arterioles." Curr Eye Res 27(4): 217-22.
- Kety, S. S. and C. E. Schmidt (1948). "Effect of altered arterial tensions of carbon dioxide and oxygen on cerebral blood flow in normal young man." J Clin Invest 27: 484-492.
- Kim, P., T. M. Sundt, et al. (1988). "Alterations in endothelium-dependent responsiveness of the canine basilar artery." J. Neurosurg. 69 239-246.

- Kiss, B., S. Dallinger, et al. (2001). "Ocular hemodynamics during isometric exercise." Microvasc Res 61(1): 1-13.
- Knabben H, W. S., Remky A, Schulte K, Arend O, Reim M (1995). "Retinal hemodynamics in patients with hyperviscosity syndrome " Klin Monatsbl Augenheilkd 206: 152-156.
- Koch, K. W., H. G. Lambrecht, et al. (1994). "Functional coupling of a Ca²⁺/calmodulin-dependent nitric oxide synthase and a soluble guanylyl cyclase in vertebrate photoreceptor cells." Embo J 13(14): 3312-20.
- Kogure, K., P. Scheinberg, et al. (1970). "Mechanisms of cerebral vasodilatation in hypoxia." J Appl Physiol 29(2): 223-9.
- Kohner, E. M., C. T. Dollery, et al. (1970). "Experimental retinal branch vein occlusion." Am J Ophthalmol 69(5): 778-825.
- Lahey, J. M., M. Tunc, et al. (2002). "Laboratory evaluation of hypercoagulable states in patients with central retinal vein occlusion who are less than 56 years of age." Ophthalmology 109(1): 126-31.
- Lansman, J. B., T. J. Hallam, et al. (1987). "Single stretch-activated ion channels in vascular endothelial cells as mechanotransducers?" Nature 325(6107): 811-3.
- Laties, A. M. (1967). "Central retinal artery innervation. Absence of adrenergic innervation to the intraocular branches." Arch Ophthalmol 77(3): 405-9.
- Levin, E. R. (1995). "Endothelins." N Engl J Med 333(6): 356-63.
- Lind, A. R., S. H. Taylor, et al. (1964). "The circulatory effects of sustained voluntary muscle contraction." Clin Sci 27 229-244.
- Linsenmeier, R. A. and R. D. Braun (1992). "Oxygen distribution and consumption in the cat retina during normoxia and hypoxemia." J Gen Physiol 99(2): 177-97.
- Lowry, O. H., N. R. Roberts, et al. (1956). "The quantitative histochemistry of the retina." J Biol Chem 220(2): 879-92.
- Luèscher, T. F. and P. M. Vanhoutte (1990). The endothelium: modulator of cardiovascular function, pp 1-228.
. Boca Raton, FL CRC Press
- Lutty, G. A., D. S. McLeod, et al. (1996). "Localization of vascular endothelial growth factor in human retina and choroid." Arch Ophthalmol 114(8): 971-7.

- Malecaze, F., S. Clamens, et al. (1994). "Detection of vascular endothelial growth factor messenger RNA and vascular endothelial growth factor-like activity in proliferative diabetic retinopathy." Arch Ophthalmol 112(11): 1476-82.
- McDonald, D. M., J. R. Bailie, et al. (1995). "Characterization of endothelin A (ETA) and endothelin B (ETB) receptors in cultured bovine retinal pericytes." Invest Ophthalmol Vis Sci 36(6): 1088-94.
- Metea, M. R. and E. A. Newman (2006). "Glial cells dilate and constrict blood vessels: a mechanism of neurovascular coupling." J Neurosci 26(11): 2862-70.
- Meyer, P., C. Champion, et al. (1999). "Localization of nitric oxide synthase isoforms in porcine ocular tissues." Curr Eye Res 18(5): 375-80.
- Meyer, P., J. Flammer, et al. (1993). "Endothelium-dependent regulation of the ophthalmic microcirculation in the perfused porcine eye: role of nitric oxide and endothelins." Invest Ophthalmol Vis Sci 34(13): 3614-21.
- Michels, R. G. and J. D. Gass (1974). "The natural course of retinal branch vein obstruction." Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol 78(2): OP166-77.
- Moncada, S., R. J. Gryglewski, et al. (1976). "An enzyme isolated from arteries transforms prostaglandin endoperoxides to an unstable substance that inhibits platelets aggregation." Nature 263: 663-665.
- Moncada, S., R. M. Palmer, et al. (1991). "Nitric oxide: physiology, pathophysiology, and pharmacology." Pharmacol Rev 43(2): 109-42.
- Moret, P., C. J. Pournaras, et al. (1992). "[Profile of pO₂. I. Profile of transretinal pO₂ in hypoxia]." Klin Monatsbl Augenheilkd 200(5): 498-9.
- Movaffaghy, A., S. R. Chamot, et al. (1998). "Blood flow in the human optic nerve head during isometric exercise." Exp Eye Res 67(5): 561-8.
- Nagaoka, T., F. Mori, et al. (2002). "Retinal artery response to acute systemic blood pressure increase during cold pressor test in humans." Invest Ophthalmol Vis Sci 43 (6): 1941-1945.
- Nagel, E. and W. Vilser (2004). "Autoregulative behavior of retinal arteries and veins during changes of perfusion pressure: a clinical study." Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 242(1): 13-7.
- Neely, K. A., J. T. Ernest, et al. (1996). "Isovolemic hemodilution increases retinal tissue oxygen tension." Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 234(11): 688-94.

- Nicolela, M. T., S. N. Ferrier, et al. (2003). "Effects of cold-induced vasospasm in glaucoma: the role of endothelin-1." Invest Ophthalmol Vis Sci 44 (6): 2565-2572.
- Nielsen, P. J. and N. C. Nyborg (1990). "Contractile and relaxing effects of arachidonic acid derivatives on isolated bovine retinal resistance arteries." Exp Eye Res 50(3): 305-11.
- Noergaard, M. H., D. Bach-Holm, et al. (2008). "Dorzolamide increases retinal oxygen tension after branch retinal vein occlusion." Invest Ophthalmol Vis Sci 49(3): 1136-41.
- Nyborg, N. C., P. J. Nielsen, et al. (1990). "Angiotensin II does not contract bovine retinal resistance arteries in vitro." Exp Eye Res 50: 469-474.
- Oldendorf, W. H. (1973). "Carrier-mediated blood-brain barrier transport of short-chain monocarboxylic organic acids." Am J Physiol 224(6): 1450-3.
- Opremcak, E. M. and R. A. Bruce (1999). "Surgical decompression of branch retinal vein occlusion via arteriovenous crossing sheathotomy: a prospective review of 15 cases." Retina 19(1): 1-5.
- Osborne, N. N., N. L. Barnett, et al. (1993). "NADPH diaphorase localization and nitric oxide synthetase activity in the retina and anterior uvea of the rabbit eye." Brain Res 610(2): 194-8.
- Pakola, S. J. and J. E. Grunwald (1993). "Effects of oxygen and carbon dioxide on human retinal circulation." Invest Ophthalmol Vis Sci 34(10): 2866-70.
- Palmer, R. M., A. G. Ferrige, et al. (1987). "Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor." Nature 327(6122): 524-6.
- Palmer, R. M. J. and S. Moncada (1989). "A novel citrulline-forming enzyme implicated in the formation of nitric oxide by vascular endothelial cells." Biochem. Biophys Res. Commun 158: 348-352.
- Paques, M., J. N. Vallee, et al. (2000). "Superselective ophthalmic artery fibrinolytic therapy for the treatment of central retinal vein occlusion." Br J Ophthalmol 84(12): 1387-91.
- Park, C. S., K. Pardhasaradhi, et al. (1994). "Human retina expresses both constitutive and inducible isoforms of nitric oxide synthase mRNA." Biochem Biophys Res Commun 205(1): 85-91.
- Petrig, B. L., C. E. Riva, et al. (1999). "Laser Doppler flowmetry and optic nerve head blood flow." Am J Ophthalmol 127(4): 413-25.
- Petropoulos, I. K., J. A. Pournaras, et al. (2005). "Effect of carbogen breathing and acetazolamide on optic disc PO₂." Invest Ophthalmol Vis Sci 46(11): 4139-46.

- Petropoulos, I. K., J. A. Pournaras, et al. (2004). "Effect of acetazolamide on the optic disc oxygenation in miniature pigs." Klin Monatsbl Augenheilkd 221(5): 367-70.
- Pierre, K. and L. Pellerin (2005). "Monocarboxylate transporters in the central nervous system: distribution, regulation and function." J Neurochem 94(1): 1-14.
- Poitry-Yamate, C. L., S. Poitry, et al. (1995). "Lactate released by Muller glial cells is metabolized by photoreceptors from mammalian retina." J Neurosci 15(7 Pt 2): 5179-91.
- Polak, K., A. Luksch, et al. (2003). "Regulation of human retinal blood flow by endothelin-1." Exp Eye Res 76(5): 633-40.
- Polak, K. L., A. Frank, B. Jandrasits, K. Polska, E. Schmetterer, L. (2003). "Regulation of human retinal blood flow by endothelin-1." Exp Eye Res 76(5): 633-40.
- Poole, R. C. and A. P. Halestrap (1993). "Transport of lactate and other monocarboxylates across mammalian plasma membranes." Am J Physiol 264(4 Pt 1): C761-82.
- Pournaras, C., M. Tsacopoulos, et al. (1978). "Studies on the role of prostaglandins in the regulation of retinal blood flow." Exp Eye Res 26(6): 687-97.
- Pournaras, C. J. (1995). "Retinal oxygen distribution. Its role in the physiopathology of vasoproliferative microangiopathies." Retina 15(4): 332-47.
- Pournaras, C. J. (1996). Autoregulation of Ocular Blood Flow. Ocular Blood Flow. New insights into the Pathogenesis of Ocular Diseases. H. J. F. Kaiser, J. Hendrickson, Ph. Basel, Karger: 40-50.
- Pournaras, C. J., J. W. Miller, et al. (1997). "Systemic hyperoxia decreases vascular endothelial growth factor gene expression in ischemic primate retina." Arch Ophthalmol 115(12): 1553-8.
- Pournaras, C. J., C. E. Riva, et al. (1989). "Diffusion of O₂ in the retina of anesthetized miniature pigs in normoxia and hyperoxia." Exp Eye Res 49(3): 347-60.
- Pournaras, C. J., E. Rungger-Brandle, et al. (2008). "Regulation of retinal blood flow in health and disease." Prog Retin Eye Res 27(3): 284-330.
- Pournaras, C. J., R. D. Shonat, et al. (1991). "New ocular micromanipulator for measurements of retinal and vitreous physiologic parameters in the mammalian eye." Exp Eye Res 53(6): 723-7.
- Pournaras, C. J., M. Tsacopoulos, et al. (1987). "[Experimental venous occlusion. Physiopathology of the changes in the blood-retinal barrier]." Ophtalmologie 1(4): 497-9.

- Pournaras, C. J., M. Tsacopoulos, et al. (1990). "Diffusion of O₂ in normal and ischemic retinas of anesthetized miniature pigs in normoxia and hyperoxia." Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 228(2): 138-42.
- Pournaras, C. J., M. Tsacopoulos, et al. (1990). "Experimental retinal branch vein occlusion in miniature pigs induces local tissue hypoxia and vasoproliferative microangiopathy." Ophthalmology 97(10): 1321-8.
- Pournaras, J. A., S. Poitry, et al. (2003). "[Experimental branch vein occlusion: the effect of carbogen breathing on preretinal PO₂]." J Fr Ophtalmol 26(8): 813-8.
- Pournaras, K. I., C. J. Karwoski, et al. (1982). "L'effet du CO₂ sur l'activité du K⁺ extracellulaire au niveau de la couche plexiforme interne de la rétine isolée de la grenouille (*Rana ridibunda*)."
Klin Monatsbl Augenheilkd 180: 339-40.
- Preud'homme, Y., D. Demolle, et al. (1985). "Metabolism of arachidonic acid in rabbit iris and retina." Invest Ophthalmol Vis Sci 26(10): 1336-42.
- Reinhart, G. A., L. C. Preusser, et al. (2002). "Hypertension induced by blockade of ET(B) receptors in conscious nonhuman primates: role of ET(A) receptors." Am J Physiol Heart Circ Physiol 283(4): H1555-61.
- Ripodas, A., J. A. de Juan, et al. (2001). "Localisation of endothelin-1 mRNA expression and immunoreactivity in the retina and optic nerve from human and porcine eye. Evidence for endothelin-1 expression in astrocytes." Brain Res 912(2): 137-43.
- Riva, C. E., J. E. Grunwald, et al. (1986). "Autoregulation of human retinal blood flow. An investigation with laser Doppler velocimetry." Invest Ophthalmol Vis Sci 27(12): 1706-12.
- Riva, C. E., J. E. Grunwald, et al. (1983). "Laser Doppler Velocimetry study of the effect of pure oxygen breathing on retinal blood flow." Invest Ophthalmol Vis Sci 24(1): 47-51.
- Riva, C. E. and M. Loebl (1977). "Autoregulation of blood flow in the capillaries of the human macula." Invest Ophthalmol Vis Sci 16(6): 568-571.
- Riva, C. E., C. J. Pournaras, et al. (1986). "Regulation of local oxygen tension and blood flow in the inner retina during hyperoxia." J Appl Physiol 61(2): 592-8.
- Robinson, F., C. E. Riva, et al. (1986). "Retinal blood flow autoregulation in response to an acute increase in blood pressure." Invest Ophthalmol Vis Sci 27(5): 722-6.

- Rojanapongpun, P. and S. M. Drance (1993). "The response of blood flow velocity in the ophthalmic artery and blood flow of the finger to warm and cold stimuli in glaucomatous patients." Graefes Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology 231 (7): 375-377.
- Rootman, J. (1971). "Vascular system of the optic nerve head and retina in the pig." Br J Ophthalmol 55(12): 808-19.
- Rosen, D. A., J. Marshall, et al. (1979). "Experimental retinal branch vein occlusion in rhesus monkeys. II. Retinal blood flow studies." Br J Ophthalmol 63(6): 388-92.
- Roth, S. (1992). "The effects of isovolumic hemodilution on ocular blood flow." Exp Eye Res 55(1): 59-63.
- Rothman, S. M. and J. W. Olney (1986). "Glutamate and the pathophysiology of hypoxic--ischemic brain damage." Ann Neurol 19(2): 105-11.
- Sato E, S. T. N. T., Mori F, Takakusaki K, Yoshida A (2003). "Role of nitric oxide in regulation of retinal blood flow during hypercapnia in cats." Invest Ophthalmol Vis Sci 44(11): 4947-53.
- Scott, I. U. and M. S. Ip (2005). "It's time for a clinical trial to investigate intravitreal triamcinolone for macular edema due to retinal vein occlusion: the SCORE study." Arch Ophthalmol 123(4): 581-2.
- Shima, D. T., A. Gougos, et al. (1996). "Cloning and mRNA expression of vascular endothelial growth factor in ischemic retinas of *Macaca fascicularis*." Invest Ophthalmol Vis Sci 37(7): 1334-40.
- Shimokawa, H., N. A. Flavahan, et al. (1988). "Prostacyclin releases endothelium-derived relaxing factor and potentiates its action in coronary arteries of the pig." Br J Pharmacol 95(4): 1197-203.
- Shonat, R. D., D. F. Wilson, et al. (1992). "Effect of acute increases in intraocular pressure on intravascular optic nerve head oxygen tension in cats." Invest Ophthalmol Vis Sci 33(11): 3174-80.
- Sokolovsky, M., I. Ambar, et al. (1992). "A novel subtype of endothelin receptors." J Biol Chem 267(29): 20551-4.
- Stainsby, W. N. and E. M. Renkin (1961). "Autoregulation of blood flow in resting skeletal muscle." American Journal of Physiology 201(1): 117-122.
- Starr, M. S. (1971). "Effects of prostaglandin on blood flow in the rabbit eye." Exp Eye Res 11(2): 161-9.

- Stefansson, E., P. K. Jensen, et al. (1999). "Optic nerve oxygen tension in pigs and the effect of carbonic anhydrase inhibitors." Invest Ophthalmol Vis Sci 40(11): 2756-61.
- Stefansson, E., H. G. Wagner, et al. (1988). "Retinal blood flow and its autoregulation measured by intraocular hydrogen clearance." Exp Eye Res 47(5): 669-78.
- Stiris, T., C. Suguihara, et al. (1992). "Effect of cyclooxygenase inhibition on retinal and choroidal blood flow during hypercapnia in newborn piglets." Pediatr Res 31(2): 127-30.
- Sugrue, M. F. (2000). "Pharmacological and ocular hypotensive properties of topical carbonic anhydrase inhibitors." Prog Retin Eye Res 19(1): 87-112.
- Takei, K., T. Sato, et al. (1993). "A new model of transient complete obstruction of retinal vessels induced by endothelin-1 injection into the posterior vitreous body in rabbits." Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 231(8): 476-81.
- Taki, K., H. Kato, et al. (1999). "Cascade of acetazolamide-induced vasodilatation." Res Commun Mol Pathol Pharmacol 103(3): 240-8.
- The Branch Vein Occlusion Study Group (1984). "Argon laser photocoagulation for macular edema in branch vein occlusion. ." Am J Ophthalmol 98(3): 271-82.
- The Central Vein Occlusion Study Group (1993). "Baseline and early natural history report. ." Arch Ophthalmol 111(8): 1087-95.
- The Central Vein Occlusion Study Group (1997). "Natural history and clinical management of central retinal vein occlusion. ." Arch Ophthalmol 115(4): 486-91.
- The Central Vein Occlusion Study Group M report (1995). "Evaluation of grid pattern photocoagulation for macular edema in central vein occlusion. ." Ophthalmology 102(10): 1425-33.
- The Central Vein Occlusion Study Group N report (1995). "A randomized clinical trial of early panretinal photocoagulation for ischemic central vein occlusion. ." Ophthalmology 102(10): 1434-44.
- Tsacopoulos, M. (1979). "Role of metabolic factors in the regulation of retinal blood minute volume." Adv Ophthalmol 39: 233-73.
- Tsacopoulos, M. (1979). "[Role of metabolic factors in the regulation of retinal blood minute volume]." Adv Ophthalmol 39: 233-73.
- Tsacopoulos, M. and N. J. David (1973). "The effect of arterial PCO₂ on relative retinal blood flow in monkeys." Invest Ophthalmol 12(5): 335-47.

- Tsacopoulos, M. and A. Lehmenkuhler (1977). "A double-barrelled Pt-microelectrode for simultaneous measurement of PO₂ and bioelectrical activity in excitable tissues." Experientia 33(10): 1337-8.
- Tsacopoulos, M. and S. Levy (1976). "Intraretinal acid-base studies using pH glass microelectrodes: effect of respiratory and metabolic acidosis and alkalosis on inner-retinal pH." Exp Eye Res 23(5): 495-504.
- Tsacopoulos, M., S. Poitry, et al. (1981). "Diffusion and consumption of oxygen in the superfused retina of the drone (*Apis mellifera*) in darkness." J Gen Physiol 77(6): 601-28.
- van Heuven, W. A., M. S. Hayreh, et al. (1977). "Experimental central retinal vascular occlusion. Blood-retinal barrier alterations and retinal lesions." Trans Ophthalmol Soc U K 97(4): 588-618.
- Venturini, C. M., R. G. Knowles, et al. (1991). "Synthesis of nitric oxide in the bovine retina." Biochem Biophys Res Commun 180(2): 920-5.
- Vorstrup, S., L. Henriksen, et al. (1984). "Effect of acetazolamide on cerebral blood flow and cerebral metabolic rate for oxygen." J Clin Invest 74(5): 1634-9.
- Wallow, I. H., R. P. Danis, et al. (1988). "Cystoid macular degeneration in experimental branch retinal vein occlusion." Ophthalmology 95(10): 1371-9.
- Weiss, J. N. and L. A. Bynoe (2001). "Injection of tissue plasminogen activator into a branch retinal vein in eyes with central retinal vein occlusion." Ophthalmology 108(12): 2249-57.
- Williamson, T. H. and A. O'Donnell (2005). "Intravitreal triamcinolone acetate for cystoid macular edema in nonischemic central retinal vein occlusion." Am J Ophthalmol 139(5): 860-6.
- Winkler, B. S. (1981). "Glycolytic and oxidative metabolism in relation to retinal function." J Gen Physiol 77(6): 667-92.
- Winkler, B. S. (1995). A quantitative assessment of glucose metabolism in the isolated rat retina. Elsevier. Amsterdam. pp. 78-96, .
- Winkler, B. S., C. A. Starnes, et al. (2004). "Cultured retinal neuronal cells and Muller cells both show net production of lactate." Neurochem Int 45(2-3): 311-20.
- Wong, J., P. A. Vanderford, et al. (1993). "Endothelin-1 produces pulmonary vasodilation in the intact newborn lamb." Am J Physiol 265(4 Pt 2): H1318-25.

- Yamamoto, R., D. S. Bredt, et al. (1993). "The localization of nitric oxide synthase in the rat eye and related cranial ganglia." Neuroscience 54(1): 189-200.
- Yamanishi, S., K. Katsumura, et al. (2006). "Extracellular lactate as a dynamic vasoactive signal in the rat retinal microvasculature." Am J Physiol Heart Circ Physiol 290(3): H925-34.
- Yancey, C. M. and R. A. Linsenmeier (1989). "Oxygen distribution and consumption in the cat retina at increased intraocular pressure." Invest Ophthalmol Vis Sci 30(4): 600-11.
- Yu, D. Y., S. J. Cringle, et al. (1999). "Intraretinal oxygen distribution in the rat with graded systemic hyperoxia and hypercapnia." Invest Ophthalmol Vis Sci 40(9): 2082-7.

8. Appendices

ΔPO2 PRERETINIENNE - TERRITOIRE NORMAL

HYPEROXIE

N°	n°	ΔPO2					Gazométrie initiale				Gazométrie à 7 min		
		2 min	5 min	7min	10 min		pH	paCO2	paO2		pH	paCO2	paO2
1	1	5.17	5.78	6.21	8.28		7.45	36.5	99.8		7.43	37.5	325.9
	2	3.85	7.06	7.06	7.92		7.43	38	96.8		7.43	37.2	320.8
	3	1.17	1.17	1.17	1.17		7.44	36.1	98.4		7.46	36.9	318.1
	4	1.39	2.23	2.78	4.49		7.39	35	100		7.37	34.3	349.4
	5	-0.21	-0.21	-0.64	-0.64		7.53	36.2	109.2		7.58	42.4	297.9
	6	0	-0.64	-0.86	-1.93		7.43	37.3	105		7.44	36.4	332.4
2	7	1.76	1.76	2.31	2.64		7.39	37.5	104.7		7.39	38.8	398.7
	8	1.76	1.98	1.98	2.64		7.39	37.9	102.5		7.38	37.4	335.3
3	9	6.06	6.06	4.04	6.06		7.31	36.2	113.9		7.36	34.8	374.4
4	10	-2.73	-3.57	-4.62	-4.41		7.47	30.8	113.9		7.48	30	279.6
5	11			2.35	3.88		7.36	35	112.3		7.36	30.4	403.2
6	12			-2.4	-4.54		7.41	36.3	92.7		7.44	34.6	381.6
7	13			-2.05	-2.81		7.46	39.8	94.3		7.48	37.7	394.2
8	14	0	0	0	-0.45		7.38	39.2	107.9		7.35	37.8	404.4
	15	0.9	0.9	0.9	1.35		7.37	37.5	98.7		7.32	37.6	390.7
9	16	5.41	15.21	17.9	22.37		7.44	36.6	126.1		7.47	33.9	630
	17	1.79	1.79	1.79	3.58		7.48	33.3	124.2		7.53	28.7	632.1
10	18	0.42	2.08	2.49	2.49		7.53	34	114.9		7.57	29.8	518.6
	19	0.83	1.66	1.66	0.83		7.5	39.3	111.9		7.55	30.4	462.8
11	20	1.39	4.17	4.17	2.78		7.51	36.6	113.2		7.54	32.5	486.1
	21	2.78	4.17	4.17	4.17		7.49	37.3	116.5		7.53	33.2	495.1
12	22	0	0.6	1	0.8		7.48	33	99.5		7.5	30.6	347.3
	23	0.2	0.8	1.2	1.6		7.47	36.2	105.4		7.47	35	332.9
13	24	0.69	1.5	2.19	3.45		7.46	33.8	113.5		7.46	34.2	512.1
	25	0.11	0.23	0.23	0.11		7.45	33.1	119.1		7.51	27.2	465.1

MOY:

2.63

7.44

36.10

107.78

7.46

34.37

407.55

DS:

5.24

0.06

2.18

9.08

0.07

3.71

95.69

CARBOGENE

N°	n°	ΔPO_2					Gazométrie initiale				Gazométrie à 7 min		
		2 min	5 min	7min	10 min		pH	paCO ₂	paO ₂		pH	paCO ₂	paO ₂
1	1	2.03	9.13	13.05	23.97		7.5	35.4	102.6		7.36	46.1	492.1
	2	1.22	7.49	11.56	20.33		7.49	34.9	109.1		7.35	44.7	448
	3	5.14	13.84	18.31	24.83		7.4	35.5	104.6		7.28	56.1	472.1
2	4	5.74	10.34	13.22	17.95		7.37	37.9	113.4		7.26	47.6	559.1
	5	5.94	15.36	19.8	26.18		7.39	37.1	106.1		7.26	48	575.4
3	6	11.9	39.93	45.65	50.5		7.36	34.6	113.9		7.19	50.8	611.4
4	7	1.03	10.32	12.39	14.45		7.5	29.2	105.8		7.31	44.1	468.7
5	8	7.66	16.86	19.21	19.21		7.41	37.4	104.2		7.28	38.9	433.8
	9			33.66	37.53		7.22	36.4	102.6		7.12	47.6	203.4
6	10			65.88			7.41	36.9	93.7		7.28	54.9	396.2
	11			13.48	19.52		7.45	34.4	97.2		7.29	53.9	373.3
7	12			10.37	14.69		7.47	35.1	102.8		7.37	46.5	416.6
8	13	0.45	4.05	7.65	8.55		7.36	38.9	98.5		7.28	40.4	399.1
	14	3.15	9.9	13.05	17.1		7.37	39.8	98.4		7.29	46.3	498.7
9	15	9.84	34.9	47.43	62.65		7.45	35.2	132.2		7.34	56.2	625.4
	16	11.64	39.38	51.91	58.2		7.44	40.2	133.7		7.38	50.5	607.1
	17	8.06	18.8	26.85	35.8		7.46	36.9	124.7		7.33	58	634.5
	18	5.37	12.53	20.59	30.43		7.52	29.8	132.2		7.33	55.1	630.1
10	19	1.66	8.3	12.45	14.94		7.56	32.3	121.6		7.44	48.9	520.9
	20	2.49	7.06	10.79	14.11		7.54	34.8	110.5		7.42	50.9	498.9
11	21	1.39	9.73	12.51	13.9		7.53	32.3	101.7		7.41	47.9	493.8
	22	2.78	8.34	11.12	13.9		7.51	33	110.8		7.4	49.4	476.3
12	23	1.6	0.6	2.4	2.8		7.48	31.8	99.3		7.37	47.4	454
	24	0.4	2.4	3.4	4.2		7.47	35.2	101.4		7.39	49.1	450.6
13	25	1.15	3.68	3.68	5.06		7.42	37.3	112.5		7.36	46.8	522.7
	26	0.57	2.3	3.22	4.02		7.46	32.2	101.8		7.37	45.7	527.1

MOY:		22.19		7.44	35.17	109.05		7.33	48.92	491.90
DS:		16.06		0.07	2.80	11.29		0.07	4.70	95.87

ΔPO2 PRERETINIENNE - TERRITOIRE ISCHEMIQUE POST OBVR

HYPEROXIE

N°	n°	ΔPO2					Gazométrie initiale				Gazométrie à 7 min		
		2 min	5 min	7min	10 min		pH	paCO2	paO2		pH	paCO2	paO2
1	1	4.41	6.27	7.19	7.19		7.47	37.5	105.6		7.5	33.9	348.8
	2	4.18	4.18	3.25	3.72		7.51	34.9	98.8		7.51	33.9	339.1
	3	2.78	4.4	4.4	5.1		7.46	38.4	104.5		7.49	36.1	322.5
	4	2.85	6.27	6.73	5.34		7.46	37.6	102.8		7.48	37	212.9
2	5	1.76	2.75	2.64	2.64		7.35	35.9	91.5		7.32	35.5	399
	6	0.99	-0.88	-1.98	-2.2		7.36	36.9	109.5		7.4	34.9	426.2
3	7	2.62	4.46	4.46	4.46		7.3	35.3	108.7		7.29	35.6	240.1
4	8	2.74	2.74	3.14	3.53		7.41	36.7	110.6		7.45	33.8	332.6
5	9	0.76	0	0	0		7.54	39.9	112		7.4	34.5	416.1
6	10	0.8	7.2	8	8.8		7.54	32.4	116.4		7.55	31	523
	11	2.4	11.6	11.2	8.8		7.48	36.9	110.4		7.52	32.8	518
7	12	3.48	5.56	6.95	5.56		7.54	31.6	105.7		7.53	33.3	486.5
	13	4.17	7.65	8.34	6.95		7.47	37.9	110.2		7.49	35.7	500.5
8	14	3.24	3.24	1.77	0.88		7.49	35.9	91.2		7.5	32.9	327.5
	15	1.18	2.06	2.94	2.65		7.46	38.8	94.4		7.48	36.7	311.5
9	16	0	-0.17	-0.26	-0.6		7.45	33.9	105.6		7.47	30.8	488.1
MOY:				4.30			7.46	36.28	104.87		7.46	34.28	387.03
DS:				3.57			0.07	2.26	7.44		0.07	1.84	97.70

CARBOGENE

N°	n°	ΔPO2				Gazométrie initiale			Gazométrie à 7 min		
		2 min	5 min	7min	10 min	pH	paCO2	paO2	pH	paCO2	paO2
1	1	4.9	13.22	17.6	22.14	7.46	38.6	104.1	7.32	45.1	489.8
	2	8.35	15.66	21.11	29.93	7.49	37.7	108.1	7.24	70.6	396.8
2	3	11.44	16.28	21.78	26.73	7.26	37.1	97.2	7.2	49.9	495.9
	4	2.14	12.76	16.28	22.88	7.38	36	110.1	7.23	43.4	502
3	5	7.76	16.49	25.9	35.89	7.26	37.7	130.6	7.15	52.7	303.6
4	6	10.19	30.97	32.54	33.32	7.41	37.9	113.8	7.28	51.1	454.4
5	7	1.52	4.18	6.08	7.22	7.4	37	100.3	7.29	42.8	400.2
6	8	0.4	8	13.6	18.4	7.52	33.9	116.5	7.39	48.1	497
	9	1.6	13.6	18.4	20.8	7.46	38.9	112.1	7.38	47.8	476.1
7	10	3.48	5.56	8.34	6.95	7.5	34.3	112.1	7.39	51.6	496.9
	11	4.17	7.65	9.73	11.12	7.49	36.2	107.5	7.38	51.4	488.5
8	12	2.06	6.47	7.35	8.82	7.49	35.3	95.6	7.39	46.6	427.9
	13	3.23	7.35	7.64	8.82	7.48	37.8	90.8	7.39	49.3	422.4
9	14	1.11	2.8	2.8	3.4	7.45	33.4	94.5	7.35	47.1	532.8
MOY:		14.94				7.43	36.56	106.66	7.31	49.82	456.02
DS:		8.53				0.08	1.76	10.57	0.08	6.71	60.34

ΔPO2 PRERETINIENNE - TERRITOIRE ISCHEMIQUE POST OBVR - APRES INJECTION DE DIAMOX

NORMOXIE

N°	ΔPO2			
	2 min	5 min	7 min	10 min
1	-3.53	3.13	7.13	7.44
2	-1.86	-1.12	-1.17	-0.66
3	-2.2	1.32	4.4	3.96
4	-2.28	-1.9	-0.76	-0.76
5	-3.2	-1.6	-1.6	0
6	-2.78	0	0	-1.39
7	-1.47	-1.47	-0.59	-0.59
8	-1.02	-0.42	-0.34	-0.59

MOY:	0.88
DS:	3.14

Gazométrie initiale			Gazométrie à 7 min		
pH	paCO2	paO2	pH	paCO2	paO2
7.45	36.3	113.6	7.39	41.9	112
7.24	32.6	122.2			
7.36	37.6	104.2	7.29	37.3	90.1
7.37	38.9	110.3	7.35	40.2	104.3
7.52	33.3	117.8	7.47	40.4	105.3
7.45	39.1	115.3	7.43	45.6	103.9
7.48	37.4	99	7.42	44.3	86.6
7.43	34.2	103	7.43	37	100.6

7.41	36.18	110.68	7.40	40.96	100.40
0.09	2.52	8.03	0.06	3.25	8.97

NORMOXIE 60 min

N°	ΔPO2
	60 min
1	11.36
2	6.08
3	-0.8
4	2.78
5	0.29
6	2.81

MOY:	3.75
DS:	4.42

Gazométrie initiale			Gazométrie à 60 min		
pH	PCO2	PO2	pH	PCO2	PO2
7.33	45.2	109.8	7.32	47.23	129.9
7.28	41.2	97.2	7.2	43.3	104.2
7.39	46.2	99.5	7.35	47.3	103.1
7.38	49.2	101.8	7.35	54.2	103.3
7.35	48	95.9	7.35	48.3	95.9
7.35	43	95.3	7.32	46.1	105.9

7.35	45.47	99.92	7.32	47.74	107.05
0.04	3.01	5.41	0.06	3.60	11.71

HYPEROXIE

	ΔPO_2			
date	2 min	5 min	7 min	10 min
1	1.95	10.51	10.6	10.6
2	3.08	4.18	4.4	3.52
3	0.76	6.08	5.32	6.08
4	5.6	8	9.6	16.8
5	5.56	15.29	13.9	12.51
6	1.62	4.26	3.53	3.23
7	1.02	1.36	1.36	1.27

MOY:	6.96
DS:	4.49

Gazométrie initiale			Gazométrie à 7 min		
pH	paCO ₂	paO ₂	pH	PCO ₂	PO ₂
7.11	55.3	114.4	7.1	49.2	459.3
7.29	37.3	90.1	7.26	47	395.8
7.32	41.1	101.1	7.3	39.5	376.6
7.47	40.4	105.3	7.43	42.8	502.3
7.41	46.4	108.4	7.39	46.4	478.3
7.38	45.9	92.6	7.37	45.9	310
7.43	37	100.6	7.41	37.2	497.1

7.34	43.34	101.79	7.32	44.00	431.34
0.12	6.45	8.54	0.12	4.35	72.26

CARBOGENE

	ΔPO_2			
N°	2 min	5 min	7 min	10 min
1	12.94	29.79	31.36	33.38
2	12.54	18.04	19.8	20.02
3	0.76	8.36	10.64	19.76
4	8	16	17.6	17.6
5	5.56	13.9	15.29	16.68
6	1.47	6.47	8.23	7.94
7	0.77	2.47	3.15	3.66

MOY:	15.15
DS:	9.15

Gazométrie initiale			Gazométrie à 7 min		
pH	paCO ₂	paO ₂	pH	PCO ₂	PO ₂
7.33	45.2	109.8	7.23	61.7	476.7
7.26	48.3	111.3	7.17	59.7	550.1
7.28	41.2	97.2	7.15	50.5	389.5
7.39	46.2	99.5	7.28	60.7	520.2
7.38	49.2	101.8	7.3	60.3	478.4
7.35	48	95.9	7.29	56.6	410.7
7.35	43	95.3	7.26	55.7	518.6

7.33	45.87	101.54	7.24	57.89	477.74
0.05	2.95	6.55	0.06	3.93	59.15