

Brèves

Circulation choroïdienne : une voie de signalisation liée à la lumière bleue

ELTANAHY AM, AUPETIT A, BUHR ED *et al.* Light-sensitive Ca²⁺ signaling in the mammalian choroid. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2024;121:e2418429121.

La choroïde répond aux besoins métaboliques des photorécepteurs. Elle reçoit environ 85 % du flux sanguin oculaire [1], et son débit circulatoire est parmi les plus élevés de l'organisme, près de 10 fois supérieur à ceux de la circulation cérébrale ou rétinienne [2]. Ces conditions de débit élevé entraînent des temps de transit rapides des hématies, limitant les taux d'extraction d'oxygène à seulement 2 à 4 %, contre 35 à 38 % dans la circulation rétinienne [3]. Ce débit élevé détermine une situation unique dans laquelle une réduction du flux sanguin choroïdien est nécessaire pour augmenter les niveaux d'oxygène tissulaire [4].

Outre son rôle d'apports vasculaires, la circulation choroïdienne influence l'épaisseur de la choroïde, participe à la régulation de la pression intraoculaire et intervient dans l'équilibre global des fluides oculaires. Ces fonctions ont aussi un impact sur la croissance et la forme du globe oculaire. La circulation choroïdienne est par exemple susceptible d'intervenir dans l'évolution d'une myopie. Le contexte actuel avec l'augmentation importante de la prévalence de la myopie incite à explorer les mécanismes qui régulent la circulation choroïdienne.

D'une manière générale, une augmentation de pression intravasculaire détermine une vasoconstriction par un processus intrinsèque des muscles lisses appelé "réponse myogénique". Il s'agit d'un mécanisme d'autorégulation réflexe qui permet aux vaisseaux sanguins de maintenir la régularité d'un débit sanguin malgré les variations de la pression intravasculaire. Il avait d'abord été proposé que la vascularisation de la choroïde était dépourvue de ce mécanisme d'autorégulation intrinsèque, ce qui pouvait éviter les limitations du débit sanguin, même en cas de pression intraluminaire élevée. Au contraire, des études récentes ont montré que des changements de la pression intraoculaire ou de la pression artérielle moyenne pouvaient modifier le débit sanguin choroïdien [5]. Plusieurs études ont aussi mentionné un mécanisme sensible à la lumière qui influencerait le flux sanguin choroïdien [6], mais ces études étaient centrées sur les photorécepteurs, imaginant un lien entre la vision et la fonction vasculaire.

Dans un autre domaine, certains auteurs ont montré que les réseaux capillaires du tissu cérébral constituent une "toile sensorielle" capable de détecter et de communiquer l'état métabolique du tissu, et de réagir en dirigeant le flux sanguin vers les régions du cerveau qui en ont besoin pour leur métabolisme [7]. Les auteurs de cet article, publié en novembre dernier par une équipe de Reno dans le Nevada, montrent que la vascularisa-

tion de la choroïde comporte un système intrinsèque analogue à celui qui a été observé au niveau du cerveau. Ce système de régulation du flux sanguin est sensible à la lumière par des voies non visuelles. Il pourrait participer aux processus d'adaptation à la lumière et à l'obscurité (**fig. 1**).

La vision dépend, directement et indirectement, des opsines, une famille de récepteurs couplés aux chromophores pour constituer les photopigments. Le génome humain contient huit opsines, dont la rhodopsine, les trois opsines des cônes (bleu, vert et rouge) puis des opsines "non visuelles" : l'encéphalopsine, la mélanopsine, la peropsine et la neuropsine [8]. Ces opsines non visuelles sont impliquées dans des fonctions liées à la lumière mais pas à la formation d'images telles que le maintien du rythme circadien, l'homéostasie tissulaire, le développement vasculaire et la régulation du métabolisme. L'activation des opsines par la lumière permet de transmettre des signaux intracellulaires qui régulent un certain nombre de fonctions, notamment l'homéostasie du Ca²⁺ intracellulaire.

En utilisant des préparations *ex vivo* de choroïde et d'yeux de souris, les auteurs montrent que la vascularisation choroïdienne possède deux mécanismes de signalisation du Ca²⁺ qui sont sensibles à la lumière bleu-violette par le biais de ces opsines non visuelles. Un premier mécanisme augmente la

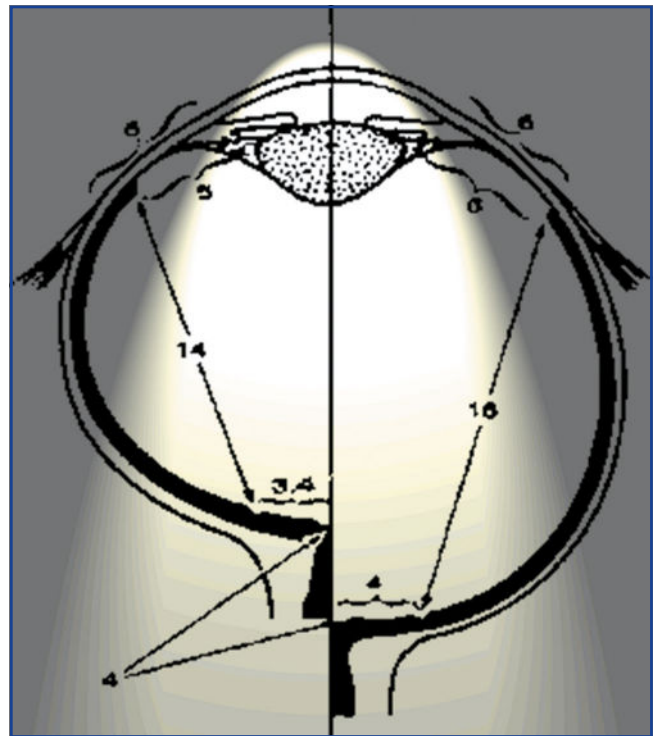


Fig. 1 : L'environnement agit sur la vascularisation choroïdienne et le remodelage scléral. D'après Daw, N.W. "Visually Induced Myopia and Emmetropization", in *Visual Development*, Boston, Springer, 2014.

■ Brèves

production d'oxyde nitrique (NO) dépendante du Ca^{2+} dans les cellules endothéliales choroïdiennes avec un effet vasodilatateur, alors que le second favorise la vasoconstriction par l'élévation du Ca^{2+} dans les cellules musculaires lisses vasculaires.

Les auteurs expliquent que ces éléments suggèrent que la vascularisation de la choroïde présente une forme inversée de contrôle autorégulateur, où des mécanismes induits par la pression artérielle et la lumière travaillent en opposition pour réguler le flux sanguin, et maintenir l'équilibre des fluides en réponse aux changements de lumière et d'obscurité, en s'alignant sur les besoins métaboliques des photorécepteurs. Des opsines non visuelles (encephalopsine, mélanopsine et neuropsine) sensibles à la lumière bleu-violette sont exprimées au niveau des vaisseaux choroïdiens et constituent la base de cette régulation.

On remarquera que la plupart des opsines actuelles ont un maximum d'absorption dans le bleu, aux alentours de 500 nm. Il semble que ceci soit lié aux origines des pigments, qui ont d'abord évolué chez nos ancêtres dans un milieu aquatique. L'eau absorbant la plupart des radiations lumineuses, seule persiste en profondeur la lumière bleue autour de 480 nm. Ainsi, les pigments ancestraux étaient ceux capables d'absorber ces longueurs d'onde. La spécificité des pigments pour certaines longueurs d'onde a ensuite évolué, globalement en adéquation avec l'environnement lumineux de la surface de la planète [9].

Ces travaux fondamentaux sur les mécanismes de l'autorégulation de la circulation choroïdienne et l'influence de la lumière constituent un support intéressant aux études cliniques montrant le rôle de la lumière bleue pour diminuer la progression de la myopie chez les enfants et l'intérêt d'éviter les filtres bloquant la lumière bleue dans le contexte d'une myopie évolutive [10, 11].

BIBLIOGRAPHIE

1. ZHANG W, KASER-EICHBERGER A, FAN W *et al.* The structure and function of the human choroid. *Ann Anat*, 2024;254:152239.
2. BILL A, SPERBER GO. Control of retinal and choroidal blood flow. *Eye*, 1990;4:319-25.
3. TORNQUIST P, ALM A. Retinal and choroidal contribution to retinal metabolism *in vivo*. A study in pigs. *Acta Physiol Scand*, 1979;106:351-357.
4. SHIH YY, WANG L, DE LA GARZA BH *et al.* Quantitative retinal and choroidal blood flow during light, dark adaptation and flicker light stimulation in rats using fluorescent microspheres. *Current eye research*, 2013;38:292-298.
5. OSTRIN LA, HARB E, NICKLA DL *et al.* IMI-The Dynamic Choroid: New Insights, Challenges, and Potential Significance for Human Myopia. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2023;64:4.
6. LOVASIK JV, KERGOAT H, WAJSZILBER MA. Blue flicker modifies the subfoveal choroidal blood flow in the human eye. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2005;289:H683-91.
7. LONGDEN TA, DABERTRAND F, KOIDE M *et al.* Capillary K(+)-sensing initiates retrograde hyperpolarization to increase local cerebral blood flow. *Nat Neurosci*, 2017;20:717-726.
8. SHICHIDA Y, MATSUYAMA T. Evolution of opsins and phototransduction. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 2009;364:2881-2895.
9. NILSSON DE. The Diversity of Eyes and Vision. *Annu Rev Vis Sci*, 2021;7:19-41.
10. THAKUR S, DHAKAL R, VERKICHARLA PK. Short-Term Exposure to Blue Light Shows an Inhibitory Effect on Axial Elongation in Human Eyes Independent of Defocus. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2021;62:22.
11. TORII H, KURIHARA T, SEKO Y *et al.* Violet Light Exposure Can Be a Preventive Strategy Against Myopia Progression. *EBioMedicine*, 2017;15:210-219.

■ Formule AREDS et atrophie géographique

KEENAN TDL, AGRÓN E, KEANE PA *et al.* Age-Related Eye Disease Study Research Group; Age-Related Eye Disease Study 2 Research Group. Oral Antioxidant and Lutein/Zeaxanthin Supplements Slow Geographic Atrophy Progression to the Fovea in Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology*, 2025;132:14-29.

L'étude AREDS (*Age-Related Eye Disease Study*) avait démontré l'intérêt d'une formulation de compléments micronutritionnels antioxydants et de zinc à haute dose par voie orale chez les patients ayant une maculopathie liée à l'âge (MLA) pour réduire le risque d'évolution vers une DMLA [1]. Cette formulation avait ensuite été modifiée au vu des résultats de l'étude AREDS2 publiée en 2013 [2]. Le β -carotène avait été remplacé par la lutéine et la zéaxanthine en raison de l'augmentation de l'incidence du cancer du poumon dans les populations de fumeurs ou anciens fumeurs d'autres études. Depuis lors, les patients ayant une MLA bénéficient le plus souvent d'une "formulation AREDS2". Ces compléments de micronutriments ne remplacent bien sûr pas les conseils diététiques.

À ce jour, aucune preuve n'avait été apportée quant à l'intérêt des formulations AREDS ou AREDS2 pour tenter de ralentir la progression de l'atrophie géographique (AG). Les résultats de ces études incitaient à recommander la formulation en prévention d'une complication néovasculaire plutôt qu'en prévention d'une majoration des phénomènes atrophiques [3]. À partir d'analyses portant sur une petite sous-population de 68 participants à l'AREDS, des auteurs avaient conclu en 2009 que la formulation n'apportait pas de bénéfice significatif sur l'évolution de l'AG [4].

Actuellement, plus d'une dizaine d'années après la publication de ces résultats, les participants des études AREDS et AREDS2 ont évolué, et une sous-population beaucoup plus importante d'yeux présente une AG. Ces patients disposent tous d'un suivi documenté de la surface des plages d'atrophie et de leur proximité de la fovéola. L'étude publiée en janvier dernier dans *Ophthalmology* constitue une analyse *post hoc* regroupant des patients des deux études ayant développé



Fig. 1 : Photographies en couleurs du fond d'œil montrant l'évolution d'une AG avec épargne de la zone centrale vers la macula centrale au fil du temps. La "proximité" de l'AG (c'est-à-dire la distance la plus courte entre le point central de la macula et le pixel le plus proche de l'AG) a diminué progressivement au fil du temps, passant de 685 μm (2007) à 68 μm (2011) (d'après Keenan, 2025).

une atrophie géographique. Cette analyse reprend le suivi de 392 yeux (318 participants de l'étude AREDS) et 1 210 yeux (891 participants de l'étude AREDS2).

Pour mémoire, les participants à l'étude AREDS avaient été assignés par tirage au sort à un traitement antioxydant oral (500 mg de vitamine C, 400 UI de vitamine E, 15 mg de β -carotène), à 80 mg de zinc, à une combinaison des deux ou à un placebo. De la même manière les participants à l'étude AREDS2 ont reçu soit 10 mg de lutéine et 2 mg de zéaxanthine, soit 350 mg d'acide docosahexaénoïque et 650 mg d'acide eicosapentaénoïque, soit une combinaison des deux types de complément, soit un placebo.

Les auteurs recherchaient d'une part un changement dans la "proximité" de l'AG par rapport à la partie centrale de la macula au cours du temps, et d'autre part un changement de la racine carrée de la surface de l'AG au fil du temps. Chaque élément était évalué sur la base des photographies du fond d'œil en couleurs réalisées lors des visites annuelles des participants aux deux études (**fig. 1**).

Sur la base de ces deux critères de jugement, les auteurs montrent que la formulation AREDS2 a ralenti l'évolution de l'AG vers la partie centrale de la macula, probablement en augmentant le phénomène naturel d'épargne fovéale.

Parmi les limites de l'étude on retiendra d'une part sa conception *post hoc* qui ne permet pas d'établir un lien causal entre la prise des compléments alimentaires et le ralentissement de la progression des plages d'atrophie même avec la notion d'un tirage au sort initial. D'autre part, l'analyse de clichés en couleurs apporte moins d'information que l'OCT ou les clichés en autofluorescence. Les critères de jugement de l'analyse ont été adaptés aux données qui étaient disponibles.

Enfin, on rapprochera ces résultats de ceux du rapport 29 de l'AREDS2 publié en 2022 montrant l'intérêt du régime médi-

terrane pour ralentir l'évolution de l'atrophie géographique [5], ou de ceux des inhibiteurs du complément [6]. Les inhibiteurs du complément nécessitent une injection intravitréenne mensuelle ou bimestrielle et peuvent comporter un risque d'évolution vers une néovascularisation. Ces éléments semblent importants en comparaison du coût relatif des compléments micronutritionnels.

BIBLIOGRAPHIE

1. Age-Related Eye Disease Study Research Group. A randomized, placebo-controlled, clinical trial of high-dose supplementation with vitamins C and E, beta carotene, and zinc for age-related macular degeneration and vision loss: AREDS report no. 8. *Arch Ophthalmol*, 2001;119: 1417e1436.
2. Age-Related Eye Disease Study 2 Research Group. Lutein + zeaxanthin and omega-3 fatty acids for age-related macular degeneration: the Age-Related Eye Disease Study 2 (AREDS2) randomized clinical trial. *JAMA*, 2013;309:2005-2015.
3. DESMETTRE T. Geographic Atrophy and micronutritional supplements: A complex relationship. *J Fr Ophtalmol*, 2019;42: 1111-1115.
4. LINDBLAD AS, LLOYD PC, CLEMONS TE *et al*. Change in area of geographic atrophy in the Age-Related Eye Disease Study: AREDS report number 26. *Arch Ophthalmol*, 2009;127:1168e1174.
5. AGRON E, MARES J, CHEW EY *et al*. Adherence to a Mediterranean diet and geographic atrophy enlargement rate: Age-Related Eye Disease Study 2 Report 29. *Ophthalmol Retina*, 2022;6:762e770.
6. JAFFE GJ, WESTBY K, CSAKY KG *et al*. C5 Inhibitor Avacincaptad Pegol for Geographic Atrophy Due to Age-Related Macular Degeneration: A Randomized Pivotal Phase 2/3 Trial. *Ophthalmology*, 2021;128:576-586.



T. DESMETTRE
Centre de rétine médicale,
MARQUETTE-LEZ-LILLE.