

# Le vieillissement de l'œil chez l'animal

## *Ageing of the eye in animals*

Par Serge Georges ROSOLEN<sup>(1)</sup>  
(mémoire présenté le 17 mars 2005)

### RÉSUMÉ

Le vieillissement est l'action du temps sur les êtres les prédisposant à la mort. L'étude de la biologie du vieillissement montre que des phénomènes moléculaires sont à l'origine de modifications cellulaires, puis tissulaires, se traduisant par une augmentation de la rigidité du collagène, notamment au niveau des vaisseaux sanguins, et une accumulation de « vieilles » molécules non dégradées. De plus, l'oxygène, indispensable à la vie donne naissance, lors de son métabolisme, à des radicaux libres qui oxydent les différentes molécules cellulaires, ADN, lipides et protéines. Ces mécanismes sont particulièrement sensibles dans le cerveau qui est un tissu très consommateur d'oxygène du fait de l'activité neuronale. De plus, l'absence de renouvellement des neurones rend le tissu très vulnérable à de telles lésions. Cet aspect est renforcé dans l'œil car la rétine est le tissu de l'organisme le plus consommateur d'oxygène et de glucose. La demande énergétique en glucose et en oxygène est assurée au niveau de la choroïde par des vaisseaux sanguins fenestrés, très nombreux, permettant d'atteindre une concentration d'oxygène au niveau des photorécepteurs, proche de la pression d'oxygène du sang. L'accumulation de produits de la glycation au niveau du cristallin et de l'angle irido-cornéen favorise l'apparition de cataractes et un « épaissement » du trabéculum, avec pour conséquence une diminution de l'évacuation de l'humeur aqueuse et une augmentation de la pression intra-oculaire aboutissant, à terme, au glaucome. Au niveau de la surface oculaire, le vieillissement de la matrice extra-cellulaire stromale est caractérisé par l'augmentation de l'espacement interfibrillaire et intramoléculaire entre les fibrilles du collagène, laissant des espaces où peuvent s'accumuler les produits de la glycation. Ainsi, l'œil est un organe particulièrement sensible aux effets du vieillissement. L'examen ophtalmologique permet de rechercher des marqueurs du vieillissement au niveau de la surface oculaire, de l'examen de l'angle irido-cornéen, du cristallin ou du fond d'œil. Ces examens donnent des informations sur l'état physiologique de l'animal vieillissant. Enfin, il est intéressant de constater qu'à l'instar de l'homme, l'espérance de vie des animaux de compagnie augmente, dévoilant les mêmes types de pathologie liées au vieillissement. L'œil est une « fenêtre d'observation » facilement accessible, à la fois de la microcirculation mais aussi de l'état neurologique cérébral.

**Mots-clés :** animal, œil, vieillissement.

(1) DVM, DESS, PhD, clinique vétérinaire Voltaire, 119 boulevard Voltaire, 92600 Asnières.

## SUMMARY

Ageing is the effect of time that predisposes beings to death. The study of the biology of ageing shows that certain molecular phenomena are responsible for cellular and tissue modifications, including an increase in collagen rigidity, namely at the blood vessel level, in addition to an accumulation of "old" un-degraded molecules. In addition, oxygen, which is essential for life, gives rise to free radicals which attack different cellular molecules, DNA, lipids and proteins once it is metabolized. The brain is particularly susceptible to the mechanisms, given that it is a tissue that consumes high quantities of oxygen in order to carry out neuronal activity. Furthermore, the lack of neuronal renewal makes this tissue vulnerable to such injury. The eye is an example of such a vulnerable area, since retinal tissue is the highest consumer of oxygen and glucose. The choroid is responsible for supplying the retina with oxygen and glucose through numerous fenestrated blood vessels that allow photo-receptor oxygen concentrations to reach levels close to that found in the blood. The accumulation of glycation products in the lens and the irido-corneal angle favors the development of cataracts and a « thickening » of the trabeculum which results in a reduction of aqueous humor leakage that leads to an increase in intra-ocular pressure, and finally glaucoma. At the ocular surface, ageing of the extra-cellular stromal matrix is characterized by the increase in interfibrillary and intramolecular spacing of collagen which leaves room for the accumulation of glycation products. The eye is an organ which is particularly sensitive to the effects of ageing. An ophthalmic exam allows for the detection of various markers of ageing at the ocular surface, the irido-corneal angle, the lens and the fundus. These exams give information on the physiologic state of the ageing animal. Finally, it is interesting to note that, similar to man, the life expectancy of pets is increasing, thus revealing the same type of pathologies related to ageing. The eye is an « observation window » which is easily accessible in terms of not only the microcirculation, but also of the cerebral neurological state.

**Keywords :** animal, eye, ageing.

Le vieillissement est l'action du temps sur les êtres les prédisposant à la mort. Il n'existe pas de définition universelle du vieillissement fondée sur l'observation et véritablement éprouvée par l'expérimentation. La sénescence peut être comprise comme un processus multifactoriel exerçant ses effets de façon différentielle sur les organes d'un même individu et d'un individu à l'autre. Ces effets se traduisent par une plus grande vulnérabilité et une altération des capacités d'adaptation aboutissant à la mort. Le vieillissement est une condition rare dans le monde biologique et les animaux aux performances amoindries disparaissent très vite. Néanmoins, dans nos sociétés développées, les progrès de la médecine et de la chirurgie vétérinaires d'une part, et la prise en compte, par la Société, de l'animal en tant qu'*être vivant* d'autre part, font que l'allongement de l'espérance de vie de l'homme profite également aux animaux de compagnie.

### • GÉRONTOLOGIE FONDAMENTALE : LES THÉORIES DU VIEILLISSEMENT

Il existe deux théories concernant les processus de vieillissement; la théorie stochastique et la théorie génétique.

Selon la **théorie stochastique**, le vieillissement résulterait de l'accumulation aléatoire d'erreurs de fonctionnement du métabolisme cellulaire (mutations génétiques, avaries macromoléculaires, accumulation de radicaux libres et d'autres produits toxiques).

La **théorie génétique** postule qu'il serait un phénomène biologique génétiquement programmé et intégré à l'évolution de l'organisme. Son déclenchement et son mécanisme seraient commandés et contrôlés par un programme génétique.

La programmation génétique de la durée de vie peut sembler évidente tant les arguments sont nombreux (jumeaux homozygotes ayant des durées de vie très voisines, chaque espèce vivante se caractérisant par une durée de vie propre, allongement considérable de la longévité de certains nématodes, levures et drosophiles, par des mutations, etc.) mais elle n'explique pas que l'espérance de vie de l'*Homo sapiens* vient, ces dernières années, d'augmenter considérablement sans que le génome n'ait été modifié, soulignant ainsi l'importance des facteurs environnementaux.

### • LA BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT

#### Vieillessement cellulaire

On distingue trois types de populations cellulaires ; les cellules mitotiques qui se divisent pendant toute la vie (tube digestif, peau), les cellules post-mitotiques qui ne se divisent pas (neurones du système nerveux), et une population de cellules intermédiaires qui ne se divisent que dans certaines conditions (hépatocytes, fibroblastes cutanés).

Le nombre des divisions cellulaires présente une limite, appelée limite de Hayflick, qui dépend spécifiquement de l'espèce et dont l'information siège dans le noyau comme le montrent les expériences de transfert nucléaire. Arrivées à la limite de leur potentiel, les cellules présentent un phénotype sénescence (cytoplasme étalé et riche en filaments d'actine), et peuvent survivre quelques semaines dans un état proche de la quiescence, mais en restant insensibles à tout stimulus prolifératif. Les télomères, situés à l'extrémité des chromosomes et constitués de séquences répétitives d'acides aminés, sont très raccourcis dans les cellules des sujets âgés. La répression du gène des télomérases apparaît comme un phénomène programmé.

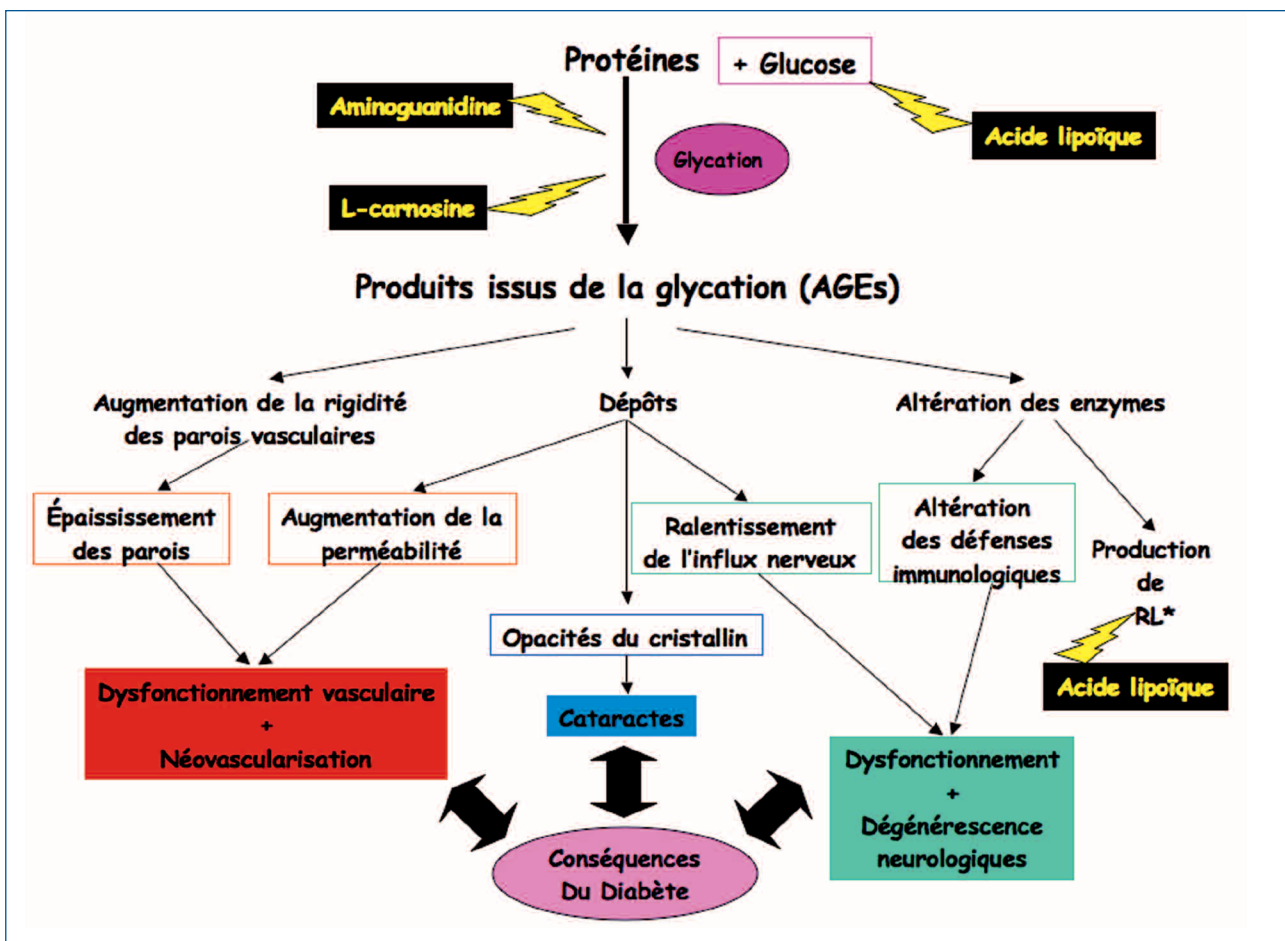


Figure 1 : Une des conséquences de la glycation (glycosylation non enzymatique) : le diabète.

Si le taux circulant de glucose est excessif pendant un laps de temps important, l'hyperglycémie résultante va induire la production des produits avancés de la glycation [Advanced Glycated Products (AGE)]. Les conséquences tissulaires en seront des neuropathies, des vasculopathies, des modifications de l'immunité responsables d'une diminution des défenses de l'organisme, et des cataractes. Trois substances peuvent prévenir la formations des AGE : l'aminoguanidine, la carnosine et l'acide lipoïque. L'aminoguanidine se lie aux produits précoces de glycation en formant un composé aréactif. Son action au niveau des microvaisseaux rétininiens a été démontrée. La carnosine interagit avec les sucres pour former de la carnosine glyquée, non toxique pour l'organisme, qui peut l'éliminer. L'acide lipoïque facilite la conversion du glucose en énergie en stimulant ses transporteurs (action indépendante de l'insuline). De plus, il a une action anti-oxydante en neutralisant certains radicaux libres et en régénérant d'autres anti-oxydants comme la vitamine E, le glutathion, la vitamine C et l'ubiquinol.

Certaines cellules échappent à la limite de Hayflick, soit spontanément, soit à l'occasion d'une transformation cancéreuse.

Une autre évolution est représentée par l'apoptose (WYLLIE, KERR et CURRIE, 1980). L'apoptose, également appelée « mort cellulaire programmée », est clairement différente de la mort cellulaire pathologique appelée nécrose. L'apoptose est un processus physiologique normal qui a lieu chez tous les organismes vivants au cours de leur développement, tant embryonnaire qu'adulte. L'apoptose intervient au cours du développement, de la différenciation, de la maturation de la fonction immunitaire, et lors de lésions cellulaires induites par différents agents physiques tels que les radiations (WARTERS, 1992), l'hyperthermie (HARMON *et al.*, 1991) et d'agents chimiques tels que la dexaméthasone (BANSAL, HOULE et MELNYKOVYCH, 1991) et l'oxyde nitrique NO (KITAJIMA *et al.*, 1994). L'apoptose peut également se déclencher dans certaines conditions pathologiques, notamment lors de l'axotomie dans le système nerveux central (SNC) (RABACCHI *et al.*, 1994). L'apoptose a lieu sans perte de macromolécules intra-

cellulaires ; elle ne provoque donc ni réactions inflammatoires, ni lésions des cellules avoisinantes et dès lors, n'entraîne pas de processus de cicatrisation. Le phénomène se traduit par une fragmentation de l'ADN sous l'action d'endonucléases, transglutaminases et protéases dépendantes de l'ion Ca<sup>++</sup> (ARENDS, MORRIS et WYLLIE *et al.*, 1990). L'apoptose fait appel à des gènes qui codent pour des protéines dont l'action est létale pour la cellule (ELLIS, YUAN et HORVITZ, 1991). Le proto-oncogène c-myc (EVAN *et al.*, 1992) et le gène p53 sont impliqués dans l'induction de l'apoptose chez les mammifères, alors que le produit du proto-oncogène bcl-2 l'inhibe (HOCKENBERRY *et al.*, 1990). Si ce phénomène peut intervenir au cours du vieillissement, il intervient également au cours du développement. Ainsi les cellules surnuméraires ou n'ayant qu'un rôle transitoire, ou encore n'ayant pu s'intégrer à un schéma physiologique, sont éliminées à bas bruit.

Les cellules post-mitotiques voient leur nombre diminuer régulièrement avec le temps mais c'est plus la perte de fonction et de synthèse qui semble jouer un rôle déterminant dans le vieillissement des organes concernés.

**Vieillesse matriciel : réactions de pontage et glycation**

Le glucose n'est pas une substance neutre, il réagit avec les lipides, l'ADN et protéines (réaction de Maillard), dont notamment le collagène. Ces réactions de glycation entraînent des pontages entre les brins de la triple hélice de collagène, qui modifient les propriétés physico-chimiques de la protéine en augmentant considérablement sa rigidité (figure 1).

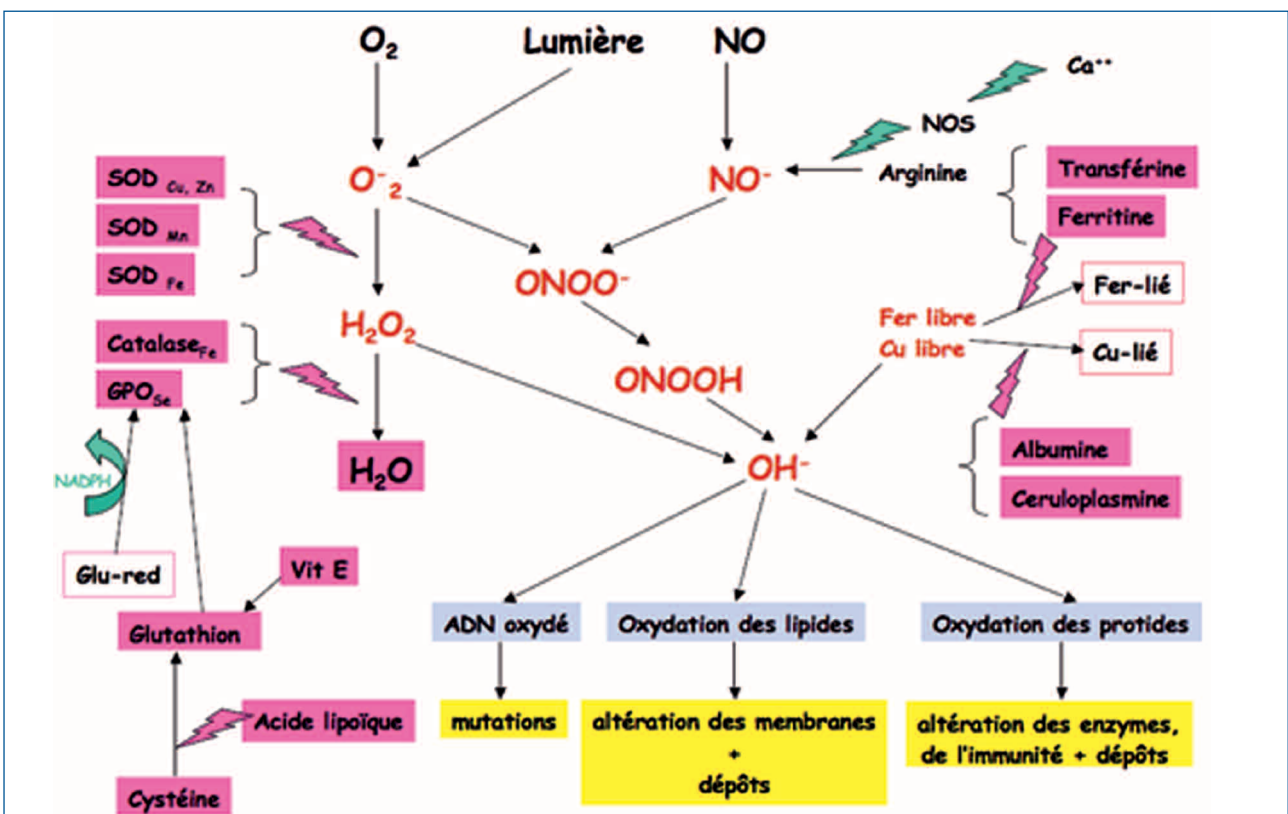
Ces pontages augmentent aussi la résistance aux attaques enzymatiques et favorisent l'accumulation de vieilles molécules de collagène non renouvelées. Le collagène étant ubiquitaire dans l'organisme, ces modifications ont des conséquences majeures: rigidification artérielle mais aussi tendineuse, osseuse, musculaire et cristallinienne. Les conséquences affectent alors considérablement le fonctionnement cellulaire et tissulaire de l'organisme. Ces altérations (aléatoires continues et non génétiquement programmées) augmentent avec le temps et la quantité de réactif (diabète). Mais les réactions de Maillard peuvent aussi impliquer des macromolécules de structure, dont les brins d'ADN, transformant alors un processus stochastique en phénomène génétiquement transmis.

**Les radicaux libres**

*L'oxygène*

L'oxygène inspiré donne naissance, lors de son métabolisme par la chaîne respiratoire mitochondriale, à des radicaux libres (OH<sup>-</sup> et superoxydes) dans une proportion d'environ 5%-10%. Les radicaux libres peuvent également être produits lors des réactions de catabolisme cellulaire. Ces molécules oxydent les différentes molécules cellulaires, ADN, lipides et protéines. Des dégâts considérables sont ainsi infligés aux molécules d'ADN : on estime que l'ADN d'une seule cellule est soumis à 10 000 attaques oxydantes, quotidiennement (figure 2). Face à cette agression, l'organisme dispose de moyens de détoxification (catalase, superoxyde dismutase, glutathion peroxydase et glutathion reductase) (figure 3) et de réparation, qui pourraient s'épuiser au cours du temps et permettre l'accumulation de dégradations macromoléculaires irréversibles.

Ces mécanismes sont particulièrement sensibles dans le cerveau qui est un tissu très consommateur d'oxygène, du fait de l'activité neuronale. De plus l'absence de renouvellement des neurones rend le tissu très vulnérable à de telles lésions. Cet aspect est renforcé en ophtalmologie, car la rétine est le tissu de l'organisme le plus consommateur d'oxygène. Cette consommation s'explique par la présence de neurones dits à



**Figure 2 : Les dégâts cellulaires à l'origine de certaines pathologies : le rôle essentiel des radicaux libres.**  
 La réduction de l'oxygène moléculaire en eau (H<sub>2</sub>O) fait apparaître des composés intermédiaires : radical superoxyde (O<sub>2</sub><sup>-</sup>), peroxyde d'oxygène (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>), et radical hydroxyle (OH<sup>-</sup>). L'oxygène peut également réagir avec un électron singulet d'un métal de transition comme le fer. Des concentrations élevées en fer accélèrent la réaction redox de l'oxygène mais le fer est réactif lorsqu'il est lié à l'ATP : la transferrine ou la ferritine maintiennent le fer en état de non-activité. De façon alternative, le radical superoxyde peut conduire au radical hydroxyle en interagissant avec l'oxyde nitrite (NO) dont la synthèse est sous dépendance des NOSynthases (NOS) activées par les ions Ca<sup>++</sup>. Parfois deux radicaux libres peuvent interagir entre eux pour former, par exemple, du peroxydinitrite (ONOO<sup>-</sup>) pour mettre fin au processus radicalaire mais également pour le poursuivre, par exemple en formant du nitrosyl (ONOOH) et pour former enfin des radicaux hydroxyle. La lumière interagit directement sur l'H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> pour former des radicaux OH<sup>-</sup>... Les glutathion-peroxydases (GPO<sub>Se</sub>), catalases (Catalase<sub>Fe</sub>) et superoxyde dismutases (SOD) catalysent la réduction de l'oxygène en eau.

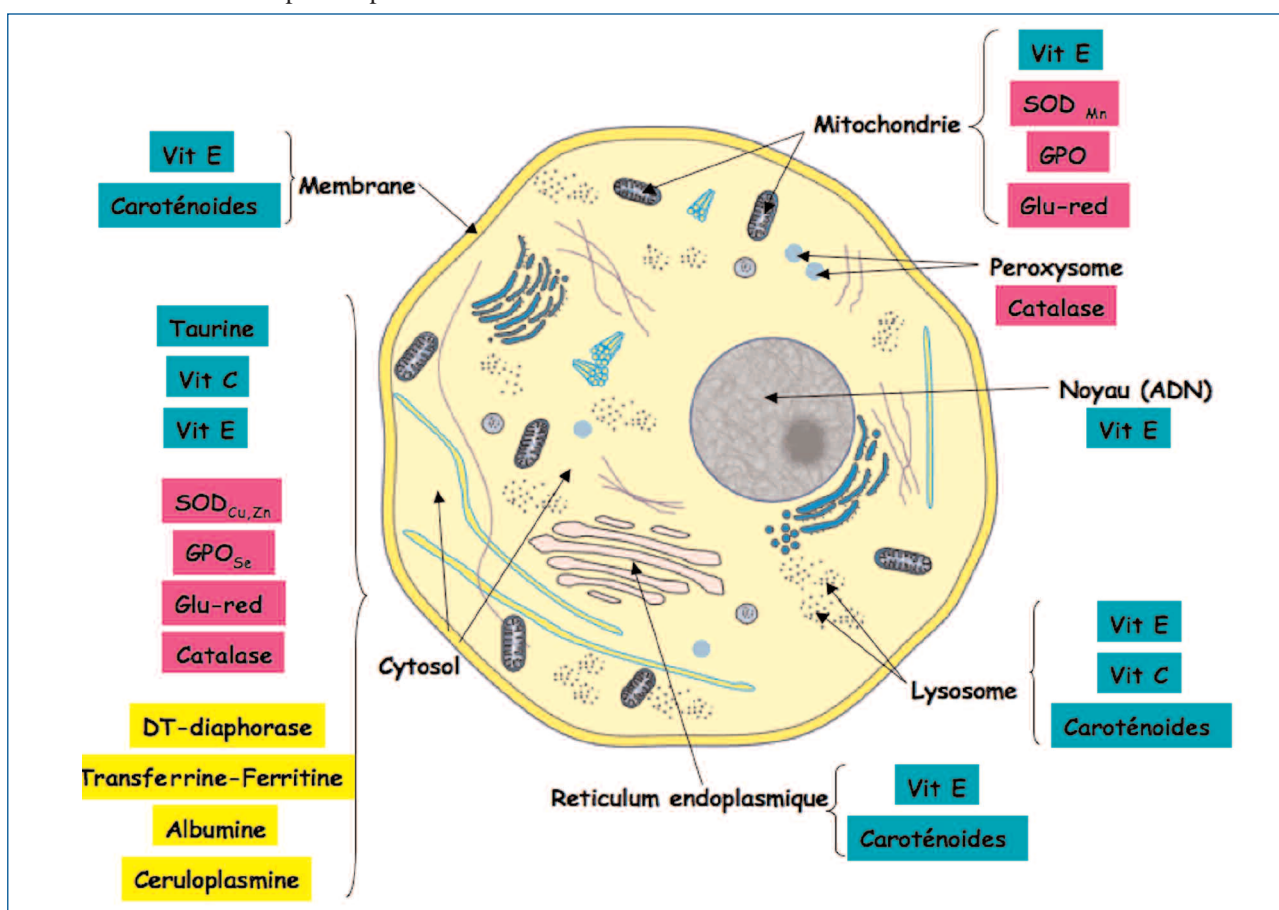
potentiels gradués, dont le potentiel de membrane est continuellement dépolarisé. C'est en particulier le cas des photorécepteurs qui sont en permanence dépolarisés à l'obscurité, et dont le potentiel de membrane va être hyperpolarisé selon une fonction continue de l'intensité lumineuse. En conséquence, la demande énergétique en glucose et en oxygène est assurée au niveau de la choroïde par des vaisseaux fenestrés facilitant les échanges gazeux et de métabolites. Cette structure permet d'atteindre une concentration d'oxygène, au niveau des photorécepteurs, très proche de la pression d'oxygène du sang. La consommation d'oxygène est maximale à l'obscurité et elle sera légèrement réduite lors de l'illumination (AHMED *et al.*, 1993 ; BRAUN, LINSENMEIER et GOLDSTICK, 1995 ; MURRAY, FEKE et WEITER, 1991).

**Le monoxyde d'azote**

Un autre radical libre est particulièrement intéressant: le monoxyde d'azote (NO). Le NO est un gaz atmosphérique, mais il est aussi un composé synthétisé à partir de l'arginine grâce à une enzyme, la NO synthase (NOS), présente dans un grand nombre de types cellulaires. Il existe deux systèmes distincts de NOS. Le NO produit par les NOS dites consti-

tutives (neuronale et endothéliale), est responsable de la vasodilatation et il peut être impliqué dans certains processus de neurotransmission, tandis que le NO produit par la NOS, dite inducible, est responsable de la cytotoxicité des macrophages. Ce médiateur chimique intervient dans les mécanismes de vasodilatation, nécessaire par exemple pour l'érection.

Dans l'œil, il est impliqué dans la relaxation du trabéculum et des muscles ciliaires (WIERDERHOLT, STRUM et LEPPLE-WIENHUES, 1994) et serait un médiateur de la pression intraoculaire (NATHANSON, 1992). Il intervient dans les mécanismes de régulation du flux de l'humeur aqueuse. Le rôle vasodilatateur du NO, produit aussi bien par l'endothélium vasculaire en réponse à diverses stimulations (acétylcholine, histamine,...) que par certaines terminaisons nerveuses, est actuellement bien établi dans l'artère ophtalmique et dans les artérioles rétinienne (HAEFLIGER, FLAMMER et LÜSCHER, 1992 ; TODA, KITAMURA et OKAMURA, 1994). Mais il a également une importance au niveau du pôle postérieur. Le NO pourrait être impliqué de différentes façons dans les processus de dégénérescence rétinienne : a) par une augmentation accrue du GMP<sub>c</sub> dans le



**Figure 3 : Les systèmes de défense antioxydants.**

Les anti-oxydants peuvent être définis comme toute substance qui, présente à faible concentration par rapport au substrat oxydable, est capable de ralentir ou d'inhiber l'oxydation de ce substrat. La DT-diaphorase permet la conjugaison des quinones et leur élimination, une fois conjuguées au glutathion. D'autres chélateurs des métaux (albumine, transferrine, ferritine, ceruloplasmine) sont des antioxydants primaires. Lors d'induction d'un stress oxydant, des metallo-enzymes sont activées [SOD, GPO, catalase et Glutathion- réductase (permettant la réduction du glutathion oxydé par le NADPH)]. Indirectement, le Cu, le Zn, le Se et le Mn sont des anti-oxydants. Les « scavengers » ou éboueurs liposolubles comme la vitamine E ou les caroténoïdes sont principalement concentrés dans les membranes cellulaires, alors que la vitamine C est concentrée dans les milieux hydrosolubles (cytosol). Il est important de constater qu'un même élément peut être pro-oxydant ou anti-oxydant selon les circonstances.

photorécepteur, *via* l'activation prolongée de la guanylate cyclase (KOCH *et al.*, 1994), b) par nitrosylation de certaines protéines du photorécepteur indispensables à la transduction visuelle (EHRET-HILBERER *et al.*, 1992 ; ZOCHÉ et KOCH, 1995), c) par sa combinaison avec l'anion superoxyde, entraînant la formation de peroxy-nitrites relarguant rapidement le radical hydroxyl, très toxique (BECKMAN et CROW, 1993, STAMLER, 1994), et d) par une inhibition de la phagocytose des débris segmentaires externes des photorécepteurs (BECQUET, COURTOIS et GOUREAU, 1994), entraînant l'accumulation de ces débris entre les photorécepteurs (PR) et l'épithélium pigmentaire rétinien (EPR), et à terme, la dégénérescence des PR.

Les inhibiteurs de la NOS, empêchant la production de NO, auront donc un effet protecteur à l'encontre des effets toxiques du NO.

### La répartition fibrillaire

L'élastine, présente dans les artères, les poumons et la peau, confère à ces organes leur propriétés physique d'élasticité. Il en va ainsi de la média artérielle qui amortit le pic de pression systolique. Le capital d'élastine est cependant limité, l'essentiel du stock étant constitué à l'adolescence. L'avance en âge se manifeste par un déséquilibre de répartition entre collagène et élastine. La proportion de collagène augmentant régulièrement alors que la quantité d'élastine varie peu, cette infiltration collagénique entraîne une diminution des propriétés d'élasticité.

### Les facteurs externes

Ils jouent un rôle majeur : l'exposition aux radiations (UV) est corrélée au vieillissement cutané. Des rats soumis à un régime de restriction calorique sans carence vitaminique ont une longévité considérablement augmentée, sans que nous n'ayons d'explication claire.

#### • GÉRONTOLOGIE CLINIQUE

Il n'y a pas de définition universelle du vieillissement ; on accepte couramment l'idée que le vieillissement correspond à une baisse progressive des capacités d'adaptation à l'environnement. De plus, la grande variabilité de la durée de vie des animaux, en fonction de l'espèce et de la race au sein de l'espèce, rendent l'étude du vieillissement particulièrement délicate en médecine vétérinaire. Nous étudierons rapidement l'étude du vieillissement, organe par organe, pour nous intéresser ensuite à l'œil.

### Le vieillissement du tractus urinaire

Contrairement aux idées reçues, la masse rénale ne diminue pas avec l'âge. L'âge ne semble pas constituer en soi un facteur majeur d'évolution vers l'insuffisance rénale, mais c'est la rencontre d'événements pathogènes qui expliqueraient la dégradation de la fonction glomérulaire (ANDERSON et BRENNER, 1986).

Parmi les causes d'incontinence urinaire liées au vieillissement, on incrimine la dépopulation du système sympathique par rapport au système parasympathique, ainsi que la persistance d'un résidu post-mictionnel. L'insuffisance sphinctérienne est donc liée à une affection neurologique périphérique (REINGEWIRTZ, TOMASINI et KAGAN, 1998).

### Le vieillissement pulmonaire

La fonction respiratoire du sujet âgé ne dépend pas uniquement de l'effet de l'âge, mais aussi de tous les facteurs exogènes rencontrés au cours des années.

Avec l'âge, alvéoles et bronchioles perdent de l'élasticité, le poumon vieillissant est plus flasque avec une conséquence physiologique majeure : les voies aériennes se collabent plus précocement lors de l'expiration. De plus, l'élasticité de la cage thoracique, qui diminue, entraîne une réduction de l'amplification thoracique et une augmentation du travail inspiratoire.

Ces modifications retentissent sur les volumes pulmonaires. Les rapports ventilation-perfusion sont modifiés ; entraînant une baisse de la PaO<sub>2</sub>. L'efficacité de la réponse ventilatoire à l'hypoxie ou à l'hypercapnie est diminuée essentiellement par une altération de la réponse ventilatoire. De plus, la clearance muco-ciliaire et le réflexe de toux sont diminués, ces phénomènes jouant un rôle important vis-à-vis des affections respiratoires infectieuses (KOIVULA, STEN et MAKELA 1994).

### Le vieillissement cardio-vasculaire

Le vieillissement artériel débute tôt, touche toutes les artères et se traduit par une diminution de la proportion de fibres élastiques, par bourgeonnement hypertrophique des cellules musculaires et une synthèse accrue de collagène. Le calibre et la longueur augmentent, expliquant l'apparition de tortuosités, et les parois (l'intima) s'épaississent de façon diffuse sans dépôts lipidiques (à la différence de ce que l'on observe lors d'athéromes). La media est, par ailleurs, le siège d'une transformation hyaline avec calcifications. L'épaississement et la perte d'élasticité pariétale sont responsables de l'élévation des résistances périphériques artérielles, dont les conséquences se répercutent sur le muscle cardiaque.

Le cœur âgé présente des modifications indépendamment de toute pathologie ou de désentraînement physique : les cellules myocardiques contractiles subissent un phénomène d'apoptose (ANVERSA *et al.*, 1998). Cette raréfaction myocytaire entraîne un report de charge sur les cellules restantes, qui réagissent par une hypertrophie entraînant une modification de la production des protéines contractiles (apparition de myosine de type embryonnaire aux contractions plus lentes et plus prolongées). Ce ralentissement des vitesses de contraction de la myosine explique la plus mauvaise tolérance à la tachycardie des myocards des individus âgés (SUSSMAN et ANVERSA, 2004).

Le vieillissement entraîne également une diminution de l'élasticité ventriculaire qui raccourcit la phase de remplis-

sage. En aval, la baisse de l'élasticité artérielle périphérique élève les chiffres tensionnels et augmente d'autant la post-charge (RICH, 1997).

### Le vieillissement ostéo-articulaire

Les ostéoblastes élaborent des fibres organiques formées de 90% de collagène, secondairement minéralisées par de l'hydroxyapatite. La diminution de la masse osseuse avec l'âge est due au déséquilibre entre les processus d'ostéo-formation et d'ostéo-destruction sous dépendance hormonale (LEVIN, 1991). Le cartilage contient des cellules post-mitotiques et est essentiellement constitué de matrice intercellulaire contenant des protéoglycanes et du collagène. En vieillissant, les anomalies de protéoglycanes et la dislocation des fibres de collagène le rendent mou. Au niveau cellulaire, les chondrocytes sont le siège d'une intense apoptose (CONROZIER, 1998).

### Le vieillissement cutané

Le renouvellement épidermique se ralentit avec l'âge, expliquant les lenteurs de la cicatrisation (GILCHREST, 2003). Le kératinocyte produit moins de vitamine D3. La diminution de la sécrétion de sébum serait liée à la baisse des androgènes contribuant à augmenter la perméabilité de la peau et à favoriser la sécheresse cutanée (DUNN *et al.* 1997). Il est important de se rappeler que la cornée a la même origine embryologique que l'épiderme.

### Le vieillissement du tractus digestif

L'édentation, liée au dépôts de tartre, entraîne une atrophie du goût, une hyposécrétion et une modification de la flore buccale et intestinale, pouvant aboutir à des troubles gastro-intestinaux et à des carences nutritionnelles. Ces déséquilibres nutritionnels peuvent entraîner l'obésité, des hyperglycémies, des hypovitaminoses, etc.

### Le vieillissement du système nerveux central

Le cerveau vieillissant se caractérise par un déficit dopaminergique (maladie de Parkinson) (ERIXON-LINDROTH *et al.*, 2005) et une raréfaction cellulaire (les neurones sont en post-mitose) (STRUYS-PONSAR *et al.*, 1994). Pour des raisons évidentes, les tests de mémoire, les troubles du sommeil ainsi que l'évaluation cognitive sont très difficiles, voire impossibles, à réaliser chez l'animal.

## • GÉRONTOLOGIE OPHTALMIQUE

### Le vieillissement de la surface oculaire

Le vieillissement tissulaire conditionné par la sénescence affecte la capacité de la surface oculaire à remplir sa fonction optique, et à défendre l'œil en cas d'agressions physiologiques ou pathologiques. La surface oculaire fait co-exister des composantes tissulaires dont les cycles cellulaires sont très divers. L'épithélium cornéen représente une barrière architectonique et électrique, remarquable par son mode de renouvellement très rapide ; le taux très élevé de divisions de

cellules souches (limbiques) et de mort cellulaire (cellules apicales) favorise une sénescence constitutive (perte de la possibilité de division cellulaire). L'endothélium cornéen est constitué, au contraire, d'une population différenciée de cellules quiescentes, dont la capacité mitotique demeurant hypothétique, ce qui favorise une sénescence réactionnelle (indépendamment de toute division cellulaire) à une agression. De plus, des mécanismes d'induction de l'apoptose ont été décrits dans la cornée (WILSON, HEN et WENG, 1996).

La sécheresse oculaire liée à l'âge résulte de nombreux facteurs, en particulier de la stimulation androgénique réduite de la glande lacrymale, de mécanismes auto-immuns systémiques ou locaux et enfin d'une inflammation lymphocytaire non-spécifique d'origine immune. L'efficacité de la ciclosporine qui contribue à améliorer le contrôle neurologique de la fonction lacrymale, est liée à son effet immunomodulateur et anti-inflammatoire (inhibition de phosphatases) (STERN, BEUERMAN et FOX, 1998).

La perméabilité de la barrière épithéliale, qui augmente avec l'âge par augmentation du temps de contact lacrymal, et la réduction des fonctions phagocytaires des polynucléaires neutrophiles cornéens (HAZLETT *et al.*, 1990), sont des facteurs favorisant les infections bactériennes.

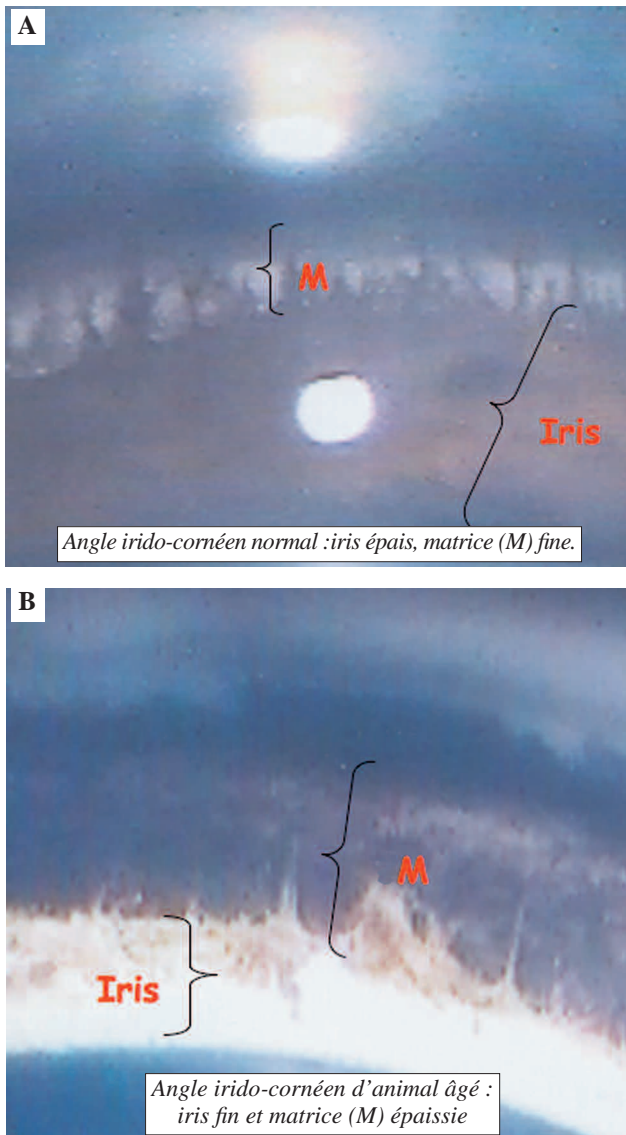
Le vieillissement de la matrice extra-cellulaire stromale est caractérisé par l'augmentation de l'espacement interfibrillaire et intramoléculaire du collagène (MALIK et MEEK, 1996). Tous ces phénomènes concourent à une réduction des capacités de synthèse et de réparation stromale, ainsi qu'à une augmentation du catabolisme, pouvant s'accompagner de dépôts pigmentaires.

La perte endothéliale spontanée est sans doute liée à l'exposition aux UV et au stress oxydatif par les radicaux libres (GREEN, 1995).

Diminution de la sécrétion lacrymale, augmentation de la perméabilité épithéliale, augmentation du catabolisme du stroma et perte endothéliale, concourent à favoriser les kérato-conjonctivites sèches chez le chien âgé. Le test de Schirmer est un outil diagnostic indispensable lors de consultation gériatologique.

### Le vieillissement de l'angle irido-cornéen (figure 4)

L'angle irido-cornéen se modifie tout au long de la vie : ses dimensions changent et les capacités d'évacuation de l'humour aqueuse diminuent. La profondeur de la chambre antérieure diminue car le volume du cristallin augmente. De plus, ce dernier se déplace vers l'avant, probablement à cause du relâchement zonulaire. Bien que le trabéculum varie d'une espèce à l'autre, il est composé de cellules ayant un rôle de phagocytose, et d'une matrice extra-cellulaire constituant un filtre trabéculaire. Le trabéculum est continuellement exposé aux radicaux libres de l'oxygène. De plus, au cours de l'âge, le nombre des cellules trabéculaires diminuent (ALVARADO *et al.*, 1981), concourant à un amincissement. La matrice extra-cellulaire, riche en collagène, augmente en volume sous les effets conjugués des phénomènes de gly-



**Figure 4 : Examen gonioscopique au verre à 4 miroirs.** Chez l'animal jeune (A), l'iris apparaît épais et la matrice extracellulaire (M) fine. Chez l'animal âgé (B), l'iris s'amincit, perd de son élasticité (myosis du sujet âgé), le trabeculum s'amincit et la matrice extracellulaire s'épaissit.

cation (voir ci-dessus) et des phénomènes oxydatifs (voir ci-dessus). La diminution de la profondeur de la chambre antérieure et la sensibilité aux radicaux libres du trabeculum, riche en collagène, sont des facteurs favorisant la fermeture de l'angle et le ralentissement de l'écoulement de l'humeur aqueuse. Ils augmentent les risques d'hyperpression intra-oculaire. La mesure de la pression intraoculaire (PIO) doit être effectuée lors de consultation gérologique.

**Le vieillissement du cristallin (figure 5)**

Le vieillissement du cristallin conditionne deux aspects importants de la pathologie du sujet âgé : la perte de la fonction accommodative (presbytie), puis la perte de transparence (cataracte).

**La presbytie**

Selon la théorie classique de Helmholtz, l'accommodation découle de la contraction du muscle ciliaire, qui conduit à la

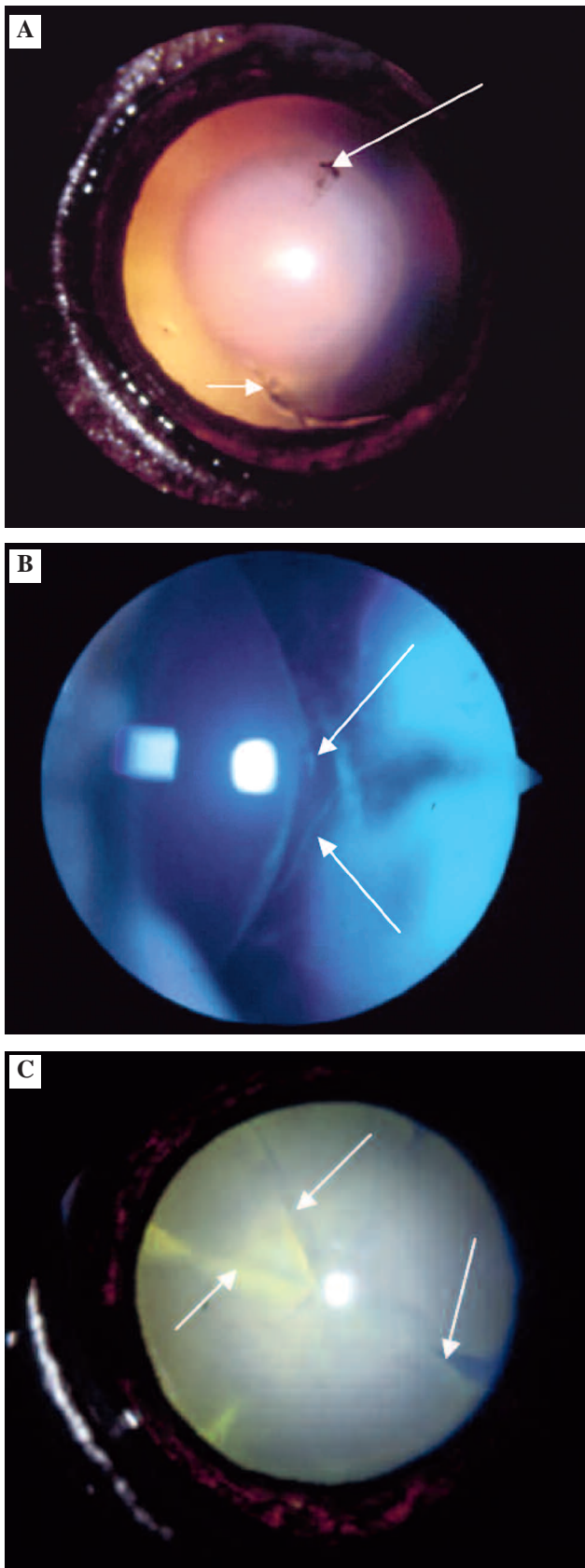
relaxation zonulaire, permettant la contraction élastique de la capsule cristallinienne, la réduction du diamètre équatorial du cristallin, l'épaississement axial et la réduction des rayons de courbure antérieur et postérieur. De plus, cette augmentation de courbure serait plus importante au niveau de la capsule antérieure, du fait de sa plus grande épaisseur. Avec l'âge, la chambre antérieure diminue de profondeur, le cristallin s'épaissit, et ses surfaces antérieure et postérieure devenant plus cambrées, sa puissance réfractive augmente. Les modifications du cytosquelette cristallinien entraîne une réduction de la viscosité lenticulaire. De plus, en raison de l'épaississement cortical, le diamètre sagittal du cristallin augmente, ainsi que les courbures antérieure et postérieure, mais l'élasticité diminue. Cette évolution se retrouve dans toutes les espèces de mammifères, mais elle est difficilement observable chez des espèces dépourvues du sens de la parole...

Plus fréquente et plus facile à diagnostiquer est la cataracte.

**La cataracte**

Le cristallin est un tissu encapsulé formé de cellules hautement spécialisées, dérivées de l'ectoderme de surface, arrangées de façon radiaire à partir de systèmes structuraux complexes, et dont la croissance se fait par apposition successives de couches périphériques. La transparence et la compliance cristallinienne dérivent de l'organisation ultrastructurale de ces cellules dont la section hexagonale et la disposition régulière (liée à des systèmes de jonction originaux) contribuent à minimiser les interférences lumineuses. Le cristallin est constitué d'un épithélium cuboïde antérieur qui se différencie dans la région équatoriale, et participe au cours de la croissance, à la formation de couches concentriques de fibres ; ces processus aboutissent à la différenciation terminale des cellules épithéliales qui perdent leur métabolisme aérobie. Le noyau contient les fibres les plus anciennes, sans activité métabolique. Le cortex, formée des fibres les plus jeunes, est le siège d'une activité métabolique intense, contribuant au transport actif de cations au travers de l'épithélium antérieur. Contrairement à d'autres épithélia stratifiés dont les cellules âgées non viables desquament progressivement, le cristallin stocke les cellules produites tout au long de la vie, cumulant ainsi les désordres structuraux et métaboliques liés à l'âge. Par contre, l'apoptose ne semble pas jouer de rôle majeur dans la cataractogénèse (HAROCOPOS *et al.*, 1998). Avec l'âge, les phénomènes oxydatifs des membranes de fibres provoquent des vésicules riches en calcium et localisées en zone corticale. L'opacification nucléaire correspondrait plutôt à des mécanismes oxydatifs protéiques cytoplasmiques (oxydation du glutathion, formation de ponts disulfure). Au cours du vieillissement, les cellules épithéliales s'aplatissent et leur densité diminue, tandis que l'épaisseur de leur membrane basale, la capsule cristallinienne, augmente. La capsule âgée est plus épaisse, moins extensible et plus cassante. Les cataractes sous-capsulaires antérieures sont souvent d'origine post-traumatique (présence de cellules métaplasiques de type cicatriciel), alors que les cataractes sous-capsulaires postérieures sont souvent d'origine métabolique (existence de zones de nécrose cellulaire et de zones de liquéfaction en relation avec l'action d'enzymes lysozomiales). Les cataractes





**Figure 5 : Sclérose cristallinienne et cataracte.**  
 La sclérose cristallinienne (A) est caractérisée par un aspect bleuté du cristallin. Les flèches représentent des dépôts sous-capsulaires. L'examen à la lampe à fente est nécessaire ; il révèle parfois des déchirures de la cristalloïde postérieure (B). La cataracte est caractérisée par un aspect blanchâtre du cristallin (C). Les flèches indiquent les lignes de sutures nucléaires.

corticales résulteraient d'une augmentation de l'hydratation cellulaire, peut-être liée à une exposition UVB plus importante. Enfin, les cataractes nucléaires sont la conséquence d'une sclérose progressive avec opacification des fibres les plus âgées du noyau embryonnaire et formation d'agrégats protéiques de grande taille. Des phénomènes biochimiques variés contribuent au vieillissement structurel du cristallin : stress oxydatif lié à la production de radicaux libres de l'oxygène, modifications de protéines de structure (cristallines, protéines membranaires et cytosquelettiques) ou de fonction (enzymes), et accumulation de toxiques, de pigments et de composés autofluorescents.

La libération de radicaux libres entraîne une peroxydation des lipides membranaires insaturés. Ces phénomènes de peroxydation induisent une altération du collagène, des protéines membranaires, des acides nucléiques des cellules épithéliales, des protéines enzymatiques et surtout une agrégation des protéines et des lipides de structure, les rendant insolubles (BENEDEK, 1997, BORCHMAN et YAPPERT, 1998). Le cristallin possède des systèmes de protection contre le stress oxydatif, tels que les enzymes anti-oxydantes (superoxyde dismutase, catalase, glutathion peroxydase), ainsi que des piègeurs de radicaux libres (vitamine E, vitamine C, provitamine A, flavonoïdes acide urique et taurine).

#### Le vieillissement de l'uvée

Le système immunitaire se modifie au cours du temps : les réponses immunitaires à médiation cellulaire diminuent et la production d'auto-anticorps augmente. Ces modifications peuvent expliquer la survenue d'uvéites liées à l'âge, autres que tumorales ou infectieuses. Chez l'animal âgé, nous avons vu précédemment que le cristallin devenait plus gros et plus rigide. Des microtraumatismes sont à l'origine de déchirures capsulaires pouvant entraîner des uvéites. Il est donc important d'évaluer les risques d'inflammation de l'uvée avant d'effectuer une chirurgie de la cataracte chez l'animal âgé. Lors de survenue d'inflammation de l'uvée de l'animal âgé, le bilan étiologique est primordial :

- élimination d'une cause exogène post-opératoire ;
- élimination d'une pathologie infectieuse endogène (toxoplasmose, endophtalmies endogènes fongiques ou bactériennes) ;
- élimination d'une cause tumorale.

#### Le vieillissement du vitré et de la jonction vitréo-rétinienne

La jonction vitréo-rétinienne est définie comme la liaison entre la membrane limitante interne de la rétine et les fibres de collagène composant le cortex vitréen postérieur, ou membrane hyaloïde postérieure. Le cortex vitréen postérieur est composé de fibres de collagène densifiées, sauf à la surface du nerf optique. Les principaux composants biochimiques sont l'acide hyaluronique et le collagène. La membrane limitante interne (membrane basale des cellules de Müller) présente des variations d'épaisseur et elle devient la membrane basale de la glie de la papille. L'amincissement du cor-

tex vitréen en regard de la papille se transforme en déhiscence par laquelle le contenu liquéfié du vitré se viderait dans l'espace rétro-hyaloidien, réalisant le type de décollement rhéomatogène. Une autre zone d'interface spécifique se situe dans la zone de contact avec les vaisseaux rétinien de gros calibre. La membrane limitante interne y est amincie avec l'existence de pores, à travers lesquels les fibrilles vitréennes s'insèrent directement autour des vaisseaux. Ces adhérences joueraient un rôle dans les décollements postérieurs du vitré chez le diabétique. D'un point de vue biochimique, la membrane limitante interne est composée de nombreux complexes protéiques et glycoprotéiques dont la distribution change au cours de l'âge, modifiant l'adhérence vitréo-rétinienne. La jonction vitréo-rétinienne se situe essentiellement au niveau moléculaire et celle-ci est particulièrement vulnérable (elle est sensible au stress oxydatif selon sa composition respective en glycosamino-glycanes et acide hyaluronique). La vulnérabilité de l'acide hyaluronique aux radicaux libres au cours de l'inflammation a été démontrée (AKIBA, VENO et CHAKRABARTI, 1993). Bien qu'il n'existe pas de macula au sens strict chez le chien, on peut néanmoins supposer qu'au cours du vieillissement, la jonction vitréo-rétinienne subit trois types de modifications :

- un décollement postérieur du vitré lié à la liquéfaction de celui-ci ;
- l'apparition d'adhérences vitréo-rétiniennes liées à l'action des radicaux libres sur la composition du vitré ;
- des phénomènes de tractions antéro-postérieures et/ou tangentielles par contraction de membranes néoformées à la surface de la membrane limitante interne (phénomène de gliose).

Les examens échographiques et par OCT (Ocular Coherent Tomography) permettent d'explorer cette zone particulièrement importante pour la prévention des décollements rétinien. Un examen du fond d'œil par ophtalmoscopie, directe ou indirecte, permet d'évaluer tout « épaissement » rétinien.

### **Les retentissements oculaires du vieillissement vasculaire**

Le vieillissement vasculaire se traduit par des scléroses des artères: athérosclérose des artères de moyen et de grand diamètres, médiocalcose des artères musculaires de moyen et petit diamètres et artériolosclérose des artères musculaires de petit diamètre et surtout des artérioles.

L'athérosclérose débute dans l'intima des artères. Elle a trois caractéristiques: des dépôts lipidiques, un épaissement granulomateux et la présence de thrombus. La lésion la plus interne est un dépôt de lipides avec une réaction inflammatoire modérée (présence de macrophages et lymphocytes associés à de la fibrose), aboutissant à une prolifération de cellules de l'intima, le tout entraînant l'épaississement de celle-ci. On constate fréquemment la présence de thrombus à la surface de ces plaques. Des calcifications peuvent aussi apparaître au sein de l'athérome. Cette atteinte va se développer dans les deux sens érodant la média d'un côté et pouvant rétrécir la lumière

vasculaire de l'autre côté. Les trois principales complications sont : la formation d'embolies, les sténoses ou les occlusions artérielles et modifications anévrismales.

La médiocalcose résulte d'une dégénérescence et d'une calcification de la média des artères.

L'artériolosclérose, se traduit par le remplacement de la couche musculaire de la média par des fibres de collagènes, par l'hyperplasie de l'intima et par la hyalinisation donnant à la paroi un aspect en pelure d'oignon. Ces modifications aboutissent à l'induration et à l'épaississement de la paroi.

Dans la rétine, le principal aspect du vieillissement des vaisseaux est l'apparition de l'artériolosclérose. Chez l'homme, elle se manifeste au fond d'œil par des modifications du reflet artériel, du trajet des vaisseaux, par des rétrécissements artériels et le signe du croisement. Chez l'animal, ces signes objectifs doivent également être recherchés systématiquement. Tout épaissement de la paroi et toute modification de trajectoire artérielle (trop rectiligne ou trop tortueux) chez un animal âgé, doivent faire penser à l'artériolosclérose. La réduction du diamètre apparent de l'artère est appréciée à l'angiographie fluorescéinique. L'étude des croisements artério-veineux peuvent révéler un certain nombre d'anomalies. L'épaississement de la paroi artérielle provoque la compression de la veine avec une réduction de son calibre et une dilatation secondaire en amont, mais aussi en aval. A un stade avancé, la compression peut provoquer une stase très importante en amont.

L'épithélium pigmentaire ayant un effet vasotrophique sur la choriocapillaire, il est difficile de distinguer parmi les modifications vasculaires de la choroïde, celles qui sont liées au vieillissement de la choroïde de celles qui sont secondaires à l'épaississement de la membrane de Bruch ou aux altérations de l'épithélium pigmentaire rétinien (EPR). Chez le chien, les conséquences du vieillissement des vaisseaux extra-oculaires aboutissent rarement à la cécité, comme chez l'homme, et les thrombo-embolies sont souvent sous-diagnostiquées chez les carnivores domestiques. Les occlusions des veines sont encore plus sous-diagnostiquées car leur incidence sur la vision (baisse de l'acuité visuelle) est difficilement évaluable chez l'animal.

### **Les retentissements oculaires du vieillissement neurologique**

Les principales maladies neurologiques rencontrées chez le sujet âgé sont de deux types :

- la pathologie neuro-vasculaire, représentée par l'athérosclérose cérébrale, dont les conséquences sont moins dramatiques chez l'animal que chez l'homme ;
- les atteintes dégénératives du système nerveux central, bien connues chez l'homme (maladie d'Alzheimer, maladie de Parkinson et l'ophtalmoplégie supra-nucléaire progressive ou maladie de Steele-Richardson).

Au cours du vieillissement, le cerveau perd du poids, la taille des somas de certains neurones diminue et le nombre

de leurs connexions augmente. Avec l'âge, les lésions « séniles » sont caractérisées par :

- l'existence de dépôts extra-cellulaires amyloïdes de protéines, entourés d'une couronne de débris neuronaux. Ces plaques augmentent avec l'âge mais ne semblent pas avoir de conséquence sur le fonctionnement cérébral ;
- la dégénérescence neurofibrillaire, constituée par l'accumulation intra-neuronale de protéines anormalement phosphorylées ;
- l'accumulation de lipofuschine dans les cellules nerveuses.

Bien que la maladie d'Alzheimer n'affecte pas (encore !) l'animal, il est intéressant de noter que les modifications décrites ci-dessus se retrouvent associées à des troubles vasculaires aboutissant à une angiopathie amyloïde des vaisseaux cérébraux. De plus, le système cholinergique est altéré. Dans le cas de la maladie de Parkinson, le neurotransmetteur incriminé est la dopamine, mais les modifications décrites ci-dessus se retrouvent également.

### Le vieillissement de la rétine

Chez l'homme l'essentiel de la pathologie rétinienne dégénérative est représenté par la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA), qui est un problème majeur de santé publique compte tenu de l'allongement de l'espérance de vie. Cette dégénérescence affecte la macula et les lésions sont de type dégénératives, non inflammatoires, survenant sur un œil apparemment normal et entraînant une altération de la vision centrale. Ces lésions associent des anomalies de l'EPR et de la rétine sensorielles, et/ou des drusen<sup>(1)</sup> et des néovaisseaux sous-rétiens. Chez l'animal, la macula *sensu stricto* n'existe pas mais tous ces types de lésions existent dans la rétine. Il convient de noter que ces dégénérescences peuvent avoir un support génétique.

L'étude de la DMLA chez l'homme permet de mieux comprendre quels sont les facteurs du vieillissement rétinien.

### Le vieillissement des photorécepteurs

Les bâtonnets ont tendance à diminuer en nombre au cours de la vie adulte. Ils luttent contre le vieillissement grâce au processus de renouvellement constant de leurs disques. Pour chaque bâtonnet, 30 à 100 disques nouveaux sont synthétisés par jour ! Les « vieux » disques sont éliminés à l'extrémité des segments externes par le processus de phagocytose de l'EPR. La seule modification identifiable à l'âge est une augmentation du nombre absolu de disques, qui ne s'accompagne pas d'un allongement axial des segments externes des bâtonnets et l'on peut donc supposer que la vitesse de phagocytose diminue probablement (CURCIO, MEDEIROS et MILLICAN, 1996). Ce processus de dégradation par les lysosomes aboutit à la production de nombreux radicaux libres.

### Le vieillissement de l'EPR

Au cours du vieillissement, le nombre de cellules de l'EPR décroît et les cellules restantes présentent une dimi-

nution de leur activité de synthèse et de transport. On observe au pôle apical des cellules de l'EPR, une accumulation de matériel provenant des segments externes des photorécepteurs. La phagocytose permanente des disques membranaires et leur dégradation par les enzymes sont alors perturbées. Cette dégradation incomplète peut être liée d'une part, à la diminution du métabolisme des cellules de l'EPR et d'autre part, à l'existence de molécules anormales et altérées de protéines membranaires des cônes et des bâtonnets phagocytés. Ces résidus s'accumulent dans la cellule et constituent la lipofuschine. L'augmentation constante de la lipofuschine et d'autres déchets provoque une diminution de l'espace cytoplasmique, entraînant une altération du transport, de la phagocytose et d'autres fonctions métaboliques dans la cellule de l'EPR. La lipofuschine fusionne avec la mélanine pour constituer la mélanolipofuschine. Les mécanismes antioxydants de défense sont alors altérés, par diminution du nombre des grains de mélanine : la mélanine intervient comme écran absorbant l'énergie lumineuse et présente une activité antioxydante par sa structure quinone. L'altération des fonctions phagocytaires des cellules de l'EPR conduit à l'accumulation progressive de débris membranaires extracellulaires et contribue à la visualisation des drusens (RYAN, 1986).

### Le vieillissement de la membrane de Bruch

La membrane de Bruch est un des constituants de l'interface chorioretinienne. Elle intervient, d'une part dans les échanges nutritionnels entre la rétine et la choroïde, d'autre part dans l'adhérence rétine-choroïde. Cette membrane s'épaissit progressivement au cours du vieillissement, et cet épaississement sert de lit à une néovascularisation sous-rétinienne (GREEN et ENGER, 1993). Il est, de plus, associé à une hyalinisation et à des dépôts calciques. Cette accumulation de matériel, signe précoce de dégénérescence de l'EPR, s'observe entre la membrane basale de l'EPR et la membrane plasmique des cellules de l'EPR. Ce matériel comporte un collagène anormal (SARKS, SARKS et KILLINGWORTH, 1994) et une quantité prédominante de lipides neutres constituant une barrière hydrophobe. La membrane de Bruch présenterait ainsi une résistance accrue au passage des déchets vers la choriocapillaire et une aptitude mécanique au décollement d'avec l'EPR. L'existence de pôles hydrophobes dans la membrane de Bruch expliquerait ainsi l'accumulation de liquide se collectant entre membrane de Bruch et EPR. Ces différents dépôts favorisent la diminution de la perméabilité de la membrane de Bruch au cours de l'âge mais seraient aussi à l'origine d'une solution de continuité, incriminée dans le mécanisme de néovascularisation.

### Le vieillissement de la choroïde et de la choriocapillaire

Au cours de l'âge, le tissu intervasculaire augmente progressivement aux dépens de la choriocapillaire. Celle-ci s'amincit. Le nombre et le diamètre des capillaires choroïdiens diminuent ; les espaces intercapillaires augmentent et

(1) Drusen : accumulations de matériels hyalins, entre la membrane basale de l'EPR et la membrane de Bruch.

se remplissent de collagène (SARKS, SARKS et KILLINGWORTH, 1994). Ces modifications favorisent l'apparition d'une néovascularisation sous-rétinienne, située entre la couche interne, épaissie, de la membrane de Bruch et le reste de la membrane de Bruch. Ces néo-vaisseaux, d'origine choroïdienne, ont tendance à exsuder et à saigner, entraînant un décollement séro-hémorragique de l'EPR.

### *La formation de radicaux libres dans la rétine*

Les réactions photochimiques sont à l'origine de la production de radicaux libres. Le chromophore (pigment visuel) absorbe l'énergie des photons (CRUICKSHANKS, KLEIN et KLEIN, 1993). Cette absorption va entraîner le transport d'électrons célibataires sur une orbite de haut niveau énergétique et l'apparition d'un état très instable appelé singulet, de durée de vie très courte et de pouvoir oxydant très élevé. Une réaction en chaîne apparaît alors avec formation de radicaux libres (ions superoxyde, peroxyde d'hydrogène et radical hydroxyle) et d'oxygène singulet, triplet et d'anions superoxyde. La focalisation de la lumière sur le segment externe qui représente un guide d'onde lumineux, va faire des protéines et des phospholipides du segment externe des photorécepteurs, la cible principale de ces radicaux libres. Ces radicaux libres peuvent également interagir avec différents enzymes des cellules de l'EPR, indispensables aux fonctions de phagocytose.

La rétine est un tissu cible pour les radicaux libres :

- elle est exposée directement au rayonnement solaire et possède de nombreux chromophores ;
- les membranes des photorécepteurs sont composées d'acides gras polyinsaturés ;
- les modifications des phospholipides membranaires et de l'activité des enzymes des cellules de l'EPR sont à l'origine d'un dysfonctionnement de la phagocytose, conduisant à l'accumulation de déchets modifiant la perméabilité membranaire.

Les radicaux libres représentent un facteur de risque important et les antioxydants en sont des piègeurs intéressants (figure 3).

On citera la vitamine C, antioxydant capable de régénérer la vitamine E oxydée située dans les membranes cellulaires lipidiques. L'une des fonctions de la vitamine E est de protéger les tissus riches en lipides d'une attaque des radicaux libres. L'alpha 2 tocophérol est la forme la plus active de la vitamine E. Les caroténoïdes sont des pigments présents dans les végétaux qui peuvent être métabolisés en vitamine A, mais qui présentent de façon indépendante une activité antioxydante. Le zinc, présent dans l'œil en grande quantité (rétine et choroïde), agit en tant que co-facteur de nombreuses métallo-enzymes, en particulier de la superoxyde dismutase et de la catalase.

### *Le vieillissement du nerf optique*

Le vieillissement physiologique du nerf optique se traduit, au plan histologique, par une perte d'axones au niveau de l'anneau neuro-rétinien. L'âge modifie la microcirculation, notamment de la tête du nerf optique dont la vascularisation est très différente en fonction de l'espèce animale.

Cette diminution de la microcirculation témoigne de la rigidité vasculaire, mais elle semble ne pas affecter le flux sanguin de la tête du nerf optique (GROH *et al.*, 1996). Rappelons que l'artère centrale de la rétine (primates non humains et homme) est issue de l'artère ophtalmique interne (artère ciliaire postérieure longue), originaire de l'artère carotide interne. Chez les mammifères autres que les primates, il n'existe pas d'artère centrale de la rétine mais un cercle vasculaire du nerf optique issu de l'artère carotide externe (artères ciliaires postérieures courtes). D'un point de vue neurologique, les principales modifications observées au cours du vieillissement concernent :

- une augmentation de l'épaisseur des tissus conjonctifs, la dure-mère se plisse et peut contenir des calcifications ;
- une perte axonale avec diminution de la densité des axones, remplacés par des astrocytes qui remplissent les espaces libres et « gonflent » les axones ;
- l'apparition de dépôts cellulaires : corps amyloïdes à la périphérie du nerf optique, lipofuscine dans le cytoplasme des astrocytes, collagène autour des capillaires piémériens, enfin hyalinisation des artérioles associée à une fibrose de l'intima et une élastose des petites artères.

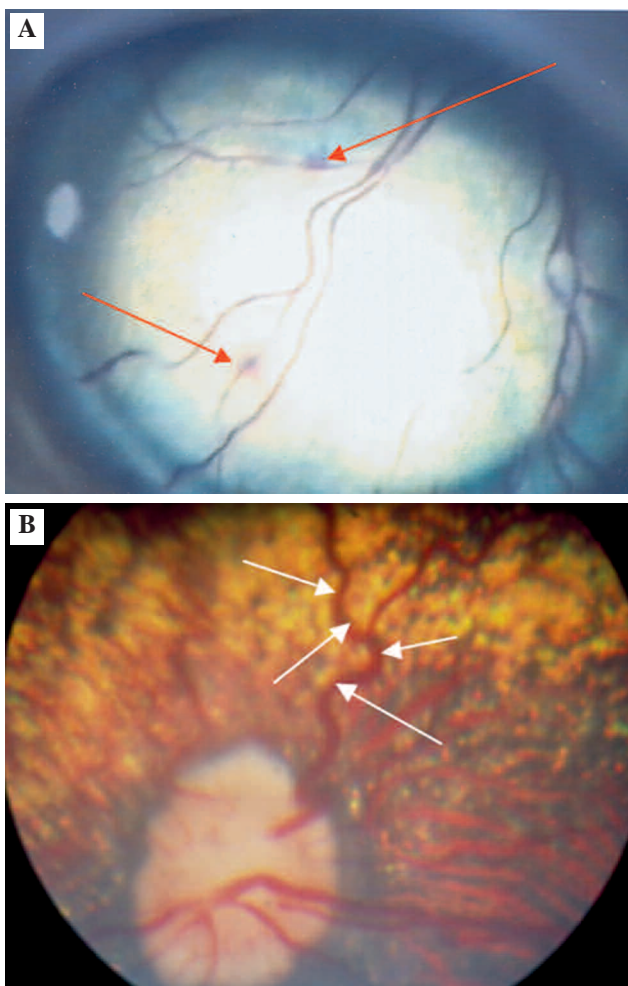
La principale modification liée au vieillissement est une diminution diffuse et progressive des axones, associée à une augmentation de l'épaisseur des septa fibreux.

D'un point de vue sensoriel, deux types de changement peuvent être évoqués au cours du vieillissement : les changements optiques (diminution du diamètre pupillaire et diminution de la transparence du cristallin) et les changements neuronaux (diminution de la densité des cellules ganglionnaires au niveau du nerf optique). Néanmoins, l'essentiel des étiologies des pathologies du vieillissement du nerf optique concerne les atteintes ischémiques, qu'elles soient artéritiques ou non. Malheureusement pour les vétérinaires, le diagnostic reposant essentiellement sur des tests d'acuité visuelle, de vision des couleurs et d'altération du champ visuel, ces examens font appel à la fois à la participation du sujet et à la parole... Les neuropathies inflammatoires du sujet âgé sont exceptionnelles et les autres causes possibles sont les pathologies tumorales et les atteintes toxiques et médicamenteuses.

### • VIEILLISSEMENT ET DIABÈTE (figure 6)

Dans le diabète de type I, seules les cellules de type  $\beta$ , sont détruites; il s'agit d'une maladie auto-immune comportant une susceptibilité génétique et un rôle de l'environnement restant mal connu.

Dans le diabète de type II, l'hyperglycémie est la conséquence de deux phénomènes, une diminution de sensibilité tissulaire à l'action de l'insuline et une anomalie de la sécrétion d'insuline en présence de glucose. Certains facteurs prédisposants ont été identifiés, dont des facteurs génétiques, un excès de poids et la sédentarité. Chez le sujet âgé, la diminution de la régulation de la glycémie est un phénomène connu. (CHEN, HALTER, PORTE 1987)



**Figure 6 : Examen du fond d'œil chez un animal âgé et diabétique.** Des microhémorragies (A) sont visibles (flèches). Des vaisseaux présentent des tortuosités (B) anormales (flèches). Chez les animaux diabétiques, l'examen systématique du fond d'œil (quand il est visible) doit être effectué afin de rechercher ces signes morphologiques de vieillissement.

L'hyperglycémie induit une lipolyse élevée des triglycérides adipocytaires par la lipase hormono-sensible (LHS), ce qui provoque une forte augmentation de la concentration d'acides gras libres circulants. L'afflux de glucose et d'acides gras libres (substrats pour la synthèse des triglycérides) s'accompagne d'une production élevée de lipoprotéines de très basse densité, à l'origine de dépôts athéromateux. Cette hypertriglycéridémie (FEINGOLD *et al.*, 1992) résulte soit d'une augmentation du taux de production, soit d'un défaut de catabolisme en fonction du degré d'acidose et de déséquilibre métabolique. Le syndrome d'insulino-résistance s'accompagne d'une augmentation des concentrations plasmatiques de l'inhibiteur du plasminogène (ALMER, 1988). L'hyperglycémie chronique provoque une médialcalose et des modifications de la voie des polyols, ainsi qu'un épaississement de la paroi des vaisseaux. Il existe donc une multitude d'anomalies synergiques susceptibles de favoriser un état thrombotique ; c'est la macroangiopathie diabétique.

Deux systèmes vasculaires séparés sont impliqués dans l'apport de substrats énergétiques et d'oxygène au niveau de l'œil : les vaisseaux rétinien et le système vasculaire uvéal comprenant les réseaux vasculaires de l'iris, du corps ciliaire

et de la choroïde. Les artères rétinien sont des artères terminales (pas d'anastomoses en artérioles rétinien et donc pas de possibilité de suppléance en cas d'occlusion). Artères et veines rétinien sont localisées à trois niveaux : la couche des fibres nerveuses et les deux couches plexiformes.

Chez l'homme et le porc, la vascularisation choroïdienne est organisée en secteurs artériels fonctionnant indépendamment les uns des autres et en lobules capillaires formés d'unités juxtaposées. Ce fonctionnement sectoriel n'existe pas chez les autres espèces de mammifères.

La rétine dépend pour son apport en oxygène, d'une part de la choroïde et d'autre part, du réseau vasculaire rétinien, qui oxygène respectivement la rétine interne et externe. A l'instar des vaisseaux cérébraux, l'endothélium des vaisseaux rétinien constitue, à la différence de tous les autres réseaux vasculaires de l'organisme, une barrière étanche entre le compartiment vasculaire et les tissus l'entourant. Entre les cellules endothéliales, des jonctions intercellulaires imperméables (NEUHAUS, RISAU et WOLBURG, 1991) empêchent le passage des substances de la lumière vasculaire vers la rétine. Des péricytes, dont le nombre diminue au cours de la rétinopathie diabétique et probablement, des cellules gliales périvasculaires (RUNGGER-BRÄNDLE *et al.*, 1993), participent à la formation de la barrière hémato-rétinienne interne. La chorio-capillaire présente des fenestrations (BERNSTEIN et HOLLENBERG, 1966), en regard de la membrane de Bruch, ce qui explique sa perméabilité élevée et le maintien, entre autres, d'une concentration élevée de glucose dans l'EPR, le passage de protéines impliquées dans la formation de la vitamine A et la distribution vers la rétine (BILL, TORNQUIST et ALM, 1980). Le débit choroïdien est extrêmement élevé, avec une différence artérioveineuse d'oxygène basse (ALM et BILL, 1970). Malgré une extraction très faible de l'oxygène de la circulation choroïdienne, le débit est cependant très important pour l'apport de substrats métaboliques à la rétine. Soixante pour cent de l'oxygène consommé par la rétine sont diffusés par la choroïde (ALM et BILL, 1973), et celle-ci fournit 75% du glucose consommé par la rétine (TORNQUIST et ALM, 1979). Le débit rétinien est autorégulé (RIVA, SINCLAIR et GRUNWALD, 1981). Lors d'une microangiopathie ischémique, l'hypoxie tissulaire de la rétine interne et les altérations microvasculaires associées à une barrière hémato-rétinienne interne déficiente, affectent l'apport énergétique nécessaire au métabolisme et au fonctionnement de la rétine. Le dysfonctionnement des cellules neuronales et des cellules endothéliales des vaisseaux entraîneraient des modifications de leurs interactions métaboliques, ayant pour conséquence une diminution du débit rétinien et le développement d'une microangiopathie ischémique. L'interaction entre le système vasculaire et le système neuronal serait NO-dépendante (POURNARAS, MUNOZ et DONATI, 1993).

Lors de l'ischémie, la libération excessive et le défaut de recapture des acides aminés excitateurs (AAE) sont responsables d'une destruction neuronale appelée l'excitotoxicité (OLNEY, 1986). L'excitotoxicité résulterait d'une surcharge calcique (CHOI, 1992). Plusieurs études ont confirmé le rôle protecteur des antagonistes du glutamate (ROTHMAN, 1984)

et des antagonistes calciques (TAKAHASHI *et al.*, 1992) dans le cadre d'ischémies rétinienne expérimentales.

Lors de l'ischémie-reperfusion, l'exagération de la production de radicaux libres dépasse les systèmes physiologiques de défense, permettant ainsi aux radicaux libres de réagir avec les structures cellulaires, ce qui contribue largement à l'aggravation de l'ischémie en introduisant un collapsus micro-circulatoire par action sur l'endothélium vasculaire, sur les plaquettes et sur les neutrophiles. De plus, les AAE libérés en grande quantité pourraient être à l'origine de la prolifération de cellules gliales, avec une augmentation du calcium intracellulaire au sein des cellules de Müller. Or, les cellules gliales constituent, en association avec la matrice extracellulaire, un support pour la néovascularisation qui peut provoquer des tractions sur le vitré postérieur et conduire à des décollements rétiens.

Enfin, l'hyperglycémie conduit à une hyperproduction de sorbitol et de galactitol qui, en absence d'aldose-réductase, provoquent une hyperhydratation cellulaire responsable d'une cataracte d'évolution rapide (quelques jours chez le chien).

## • VIEILLISSEMENT ET GLAUCOME

En tant que tissu neuronal, le nerf optique « vieillit ». Il faut considérer le nerf optique dans son ensemble, c'est à dire de la naissance des axones issus des cellules ganglionnaires de la rétine jusqu'aux fibres optiques, avec tout ce que cela comporte comme trajets divers, comme rapports vasculaires et tissulaires avec la rétine et la choroïde.

Environ un million d'axones de cellules ganglionnaires rétinienne constituent le nerf optique. Dans la rétine, les axones ne sont pas encore myélinisés et peuvent être en contact les uns avec les autres. Ils présentent une organisation topographique: les axones des cellules ganglionnaires d'origine centrale pénètrent directement dans le canal scléral par son bord temporal, alors que celles originaires de la partie périphérique temporale (supérieure et inférieure) de la rétine vont former un faisceau supérieur et inférieur entourant le faisceau pré-cité. Le reste de la papille provient des axones des cellules ganglionnaires rétinienne nasales. Les axones des cellules ganglionnaires d'origine périphérique sont situés dans la zone la plus proche de la choroïde et vont rester au bord le plus externe de la papille. Ceux qui naissent dans les régions les plus proches de la papille vont se situer au plus près du vitré dans leur trajet oculaire et au plus près du centre de la papille. C'est l'accumulation verticale des axones des cellules ganglionnaires qui donne son épaisseur au tissu nerveux de la papille pour former le bord neuro-rétinien, constitué exclusivement de fibres optiques.

Les axones qui constituent le nerf vont traverser les orifices de la lame criblée, en arrière de laquelle ils vont être myélinisés, doublant l'épaisseur du nerf.

La lame criblée occupe la partie médiane du canal scléral et elle est faite de pores superposés et de tissu conjonctif comportant des fibres élastiques. Les astrocytes séparent les différentes couches et bordent les zones de fenestration. La microar-

chitecture vasculaire de la papille optique varie en fonction des espèces, mais elle est sectorielle (HAYREH, 1985).

Deux phénomènes sont impliqués dans le fonctionnement physiologique du neurone : le transport axonal et le flux sanguin.

Le transport ou flux axonal est un phénomène physiologique intracellulaire, sous contrôle du calcium, qui consiste en un transport actif de certaines substances du corps cellulaire à l'extrémité axonale. Il existe un flux orthograde et un flux rétrograde. Ces flux axonaux peuvent être modifiés ou supprimés par l'anoxie, l'ischémie, la phosphorylation oxydative et par un certain nombre de drogues supprimant le calcium ou provoquant une trop forte concentration de calcium.

Le flux sanguin au niveau du nerf optique dépend de la pression artérielle, de la pression intraoculaire, de la résistance vasculaire périphérique à l'intérieur de la tête du nerf, et de l'autorégulation du flux sanguin au niveau de la papille. Ces quatre facteurs sont modifiés au cours du vieillissement.

## • LE VIEILLISSEMENT DE L'ANIMAL MÉDICALISÉ

L'animal est, à l'instar de l'homme, de plus en plus médicalisé et la prise de médicaments au long cours peut entraîner, si la posologie n'est pas respectée, des intoxications pouvant affecter le système visuel.

Les médicaments cardiovasculaires tels que l'amiodarone (Cordarone ND), peuvent induire un effet toxique sur le nerf optique. D'autres, comme le Diltiazem, induisent des modifications du fonctionnement rétinien.

Certains antibiotiques, antimycosiques, antiseptiques intestinaux (Quinocarbène ND), antidépresseurs (Iproniazide), peuvent favoriser des accidents ischémiques du nerf optique. Il convient donc, en cas d'atteinte bilatérale de la fonction visuelle, de savoir rechercher une éventuelle origine toxique.

## • LES MODIFICATIONS FONCTIONNELLES

Seules l'évaluation et/ou la mesure du diamètre pupillaire et l'exploration électrophysiologique de la fonction visuelle, sont des examens facilement réalisables chez l'animal âgé. En effet, la sensibilité à l'obscurité, la mesure du champ visuel, l'acuité visuelle, la sensibilité au contraste, le sens chromatique ou la sensibilité à l'éblouissement sont des examens fonctionnels difficiles, voire impossible à réaliser chez l'animal, sujet non coopératif et non doué de parole. Néanmoins, les progrès réalisés dans l'exploration neurosensorielle visuelle permettent d'évaluer de façon objective la fonction rétinienne de l'animal (ROSOLEN et RIGAUDIÈRE, 2003, 2004).

## • CONCLUSION : INTÉRÊT DU BILAN GÉRIATRIQUE OPHTHALMOLOGIQUE

Il est intéressant de rechercher des marqueurs du vieillissement, et l'examen de l'œil apporte indiscutablement des informations indispensables qu'il est relativement facile de recueillir. La mesure de la sécrétion lacrymale, le contrôle de

la glycémie ou de l'hémoglobine-glyquée, l'examen de l'angle irido-cornéen et de la chambre antérieure au moyen d'une lampe à fente, ainsi que celui du fond d'œil, donnent des informations sur l'état physiologique de l'animal vieillissant. Ces examens sont facilement réalisables lors de l'examen clinique de routine et permettront de traiter les affections (chirurgie de la cataracte avec ou non pose d'implants intra-oculaires) ou de prévenir la survenue de kératites par exemple. Le cas de la rétine est intéressant car c'est dans l'organisme, le tissu consommant le plus d'énergie, de glucose et d'oxygène. C'est à son niveau que la lumière, stimulus potentiellement délétère, est captée et analysée ! L'analyse des modifications physiologiques est rendue difficile par le fait que les animaux

ne sont pas doués de parole et que seuls des examens fonctionnels permettent d'effectuer des bilans objectifs d'évaluation de la vision. Néanmoins, les progrès réalisés en médecine humaine profitent à la médecine vétérinaire, tant d'un point de vue préventif (génétique et imagerie fonctionnelle, par exemple) que curatifs. Enfin, il est intéressant de constater qu'à l'instar de l'homme, l'espérance de vie des animaux de compagnie augmente, dévoilant les mêmes types de pathologies liées au vieillissement. L'œil est une « fenêtre d'observation » facilement accessible, à la fois de la microcirculation mais aussi de l'état neurologique cérébral. Détection, prévention et traitement sont les mots clés du bilan gériatrique ophtalmologique présenté dans la figure 7.

<b>Bilan gériatrique ophtalmologique</b>				
<b>Structure affectée</b>	<b>Surface oculaire</b>	<b>AIC</b>	<b>Cristallin</b>	<b>Rétine</b>
<b>Modifications induites</b>	<b>sécheresse</b>	<b>Fermeture</b>	<b>Sclérose</b>	<b>Artériolosclérose Dégénérescence</b>
<b>Affections induites</b>	<b>Kerato-Conj-Sicca</b>	<b>Glaucome</b>	<b>Cataracte</b>	<b>Rétinopathies</b>
<b>diagnostic</b>	<b>STT</b> (Schirmer Tear Test)	<b>PIO</b> (tonometry) <b>ERG</b>	<b>Lampe à F</b> <b>Échographie</b> (ultrasonography)	<b>FO</b> <b>Angiographie</b> <b>ERG</b>
<b>Traitement médical</b>	<b>++</b>	<b>+/-</b>	<b>-</b>	<b>+/- ?</b>
<b>Traitement chirurgical</b>	<b>+/-</b>	<b>+/-</b>	<b>+++</b>	<b>Aucun</b>
<b>Prévention</b>	<b>++</b>	<b>++</b>	<b>?</b>	<b>++?</b>

**Figure 7 : Intérêt du bilan gériatrique ophtalmologique chez l'animal.**  
Le traitement chirurgical de la cataracte donne d'excellents résultats si, au préalable, une évaluation de la fonction visuelle a été réalisée. Une prévention des kératites liées à une sécheresse oculaire sera d'autant plus efficace que celle-ci sera dépistée précocement car une fois installé, le traitement médical de sécheresse oculaire donne des résultats inégaux. Par contre, aucun traitement n'est efficace actuellement dans certaines affections dégénératives rétinienne.

BIBLIOGRAPHIE

- AHMED J, BRAUN RD, DUNN RJr, LINSSENMEIER RA (1993) Oxygen distribution in the macaque retina. *Invest. Ophthalmol. and Vis. Sci.*, **34**, 516-21.
- AKIBA J, VENO O, CHAKRABARTI B (1993) Molecular mechanisms of posterior vitreous detachment. *Graefes. Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.*, **231**, 408-412.
- ALM A, BILL A (1970) Blood flow and oxygen extraction in the cat uvea at normal and high intraocular pressure. *Acta Physiol. Scand.*, **80**, 19-28.
- ALM A, BILL A (1973) Ocular and optic nerve blood flow at normal and increased intraocular pressure in monkeys, a study with radioactively labelled microspheres including flow determinations in brain and some other tissues. *Eye Exp. Res.*, **15**, 15-29.
- ALMER L (1988) Fibrinolytic disorders in diabetes mellitus. *Diabète Métab.*, **14**, 519-522.
- ALVARADO J, MURPHY C, POLANSKY J, JUSTER R (1981) Age-related changes in trabecular meshwork cellularity. *Invest. Ophthalmol. and Vis. Sci.*, **21**, 714-27.
- ANDERSON S, BRENNER SM (1986) Effect of the aging on the renal glomerulus. *Am. J. Med.*, **80**, 435-42.
- ANVERSA P, CHENG W, LIU Y, LERI A, REDAELLI G, KAJSTURA J (1998) Apoptosis and myocardial infarction. *Basic Res. Cardiol.*, **93** (suppl.3), 8-12.
- ARENDS MJ, MORRIS RG, WYLLIE AH (1990) Apoptosis: the role of the endonuclease. *Am. J. Pathol.*, **136**, 593-608.
- BANSAL N, HOULE A, MELNY-KOVYCH G (1991) Apoptosis: mode of cell death induced in T cell leukemia lines by dexamethasone and other agents. *FASEB J.*, **5**, 211-216.
- BECKMAN JS, CROW JP (1993) Pathological implications of nitric oxide, superoxide and peroxynitrite formation. *Biochem. Soc. Trans.*, **21**, 330-334.
- BECQUET F, COURTOIS Y, GOURAU O (1994) Nitric oxide decreases in vitro phagocytosis of photoreceptors outer segments by bovine retinal pigmented epithelial cells. *J. Cell Physiol.*, **159**, 256-262.
- BENEDEK GB (1997) Cataract as a protein condensation disease: the Proctor lecture. *Invest. Ophthalmol. and Vis. Sci.*, **38**, 1911-1921.
- BERNSTEIN MH, HOLLENBERG MJ (1966) Fine structure of the choriocapillaries and retinal capillaries. *Invest. Ophthalmol. and Vis. Sci.*, **4**, 1016-1025.
- BILL A, TORNQUIST P, ALM A (1980) The permeability of the intraocular blood vessels. *Trans. Ophthalmol. Soc. U.K.*, **100**, 332-336.
- BORCHMAN D, YAPPERT MC (1998) Age-related lipid oxidation in human lenses. *Invest. Ophthalmol. and Vis. Sci.*, **39**, 1053-1058.
- BRAUN RD, LINSSENMEIER RA, GOLDSTICK TK (1995). Oxygen consumption in the inner and outer retina of the cat. *Invest. Ophthalmol. and Vis. Sci.*, **36**, 542-54.
- CHEN M, HALTER JB, PORTE D (1987) The role of dietary carbohydrate in the decrease of glucose tolerance in the elderly. *J. Am. Geriatr. Soc.*, **35**, 417-424.
- CHOI DW (1992) Excitotoxic cell death. *J. Neuro. Biol.*, **9**, 1261-1276.
- CONROZIER T (1998) La mort des chondrocytes articulaires. *La Presse Médicale*, **36**, 1859-61.
- CRUICKSHANKS KJ, KLEIN R, KLEIN BEK (1993) Sunlight and age-related macular degeneration. The Beaver Dam Eye Study. *Arch. Ophthalmol.*, **111**, 514-518.
- CURCIO CA, MEDEIROS NE, MILLICAN CL (1996) Photoreceptor loss in age-related macular degeneration. *Invest. Ophthalmol. and Vis. Sci.*, **37**, 1236-1249.
- DUNN LB, DAMESYN M, MOORE AA, REUBEN DB, GREENDALE GA (1997) Does estrogen prevent skin aging? Results from the First National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES I). *Arch. Dermatol.*, **133** (11), 1460-1462.
- EHRET-HILBERER S, NULLANS G, AUNIS D, VIRMAUX N (1992) Mono ADP-ribosylation of transducin catalyzed by rod outer segment extract. *FEBS Lett.*, **309**, 394-398.
- ELLIS RE, YUAN JY, HOEVITZ HR (1991) Mechanisms and functions of cell death. *Ann. Rev. Cell Biol.*, **7**, 663-698.
- ERIXON-LINDROTH N, FARDE L, ROBINS WAHLIN TB, SOVAGO J, HALLDIN C, BACKMAN L (2005) The role of the striatal dopamine transporter in cognitive aging. *Psychiatry Res.*, **138** (1), 1-12.
- EVAN GI, WYLLIE AH, GILBERT CS, LITTLEWOOD TD, LAND H, BROOKS M, WATERS CM, PENN LZ, HANCOCK DC (1992) Induction of apoptosis in fibroblasts by c-myc protein. *Cell.*, **69**, 119-128.
- FEINGOLD KR, GRUNFELD C, PANG M, DOERRLER W, KRAUSS RM (1992) LDL subclass phenotypes and triglyceride metabolism in non-insulin-dependant diabetes. *Arterioscler. Thromb.*, **12**, 1496-1502.
- GILCHREST BA (2003) Skin aging 2003: recent advances and current concepts. *Cutis.*, **72** (3), 5-10.
- GREEN K (1995) Free radicals and aging of anterior segment tissues of the eye: a hypothesis. *Ophthalmic Res.*, **suppl.1**, 143-149.
- GREEN WR, ENGER C (1993) Age-related macular degeneration histopathologic studies. The 1992 Lorenz E. Zimmerman Lecture. *Ophthalmology*, **100**, 1519-1535.
- GROH MJ, MICHELSON G, LANGHANS MJ, HARAZNY J (1996) Influence of age on retinal and optic nerve head blood circulation. *Ophthalmology*, **103**, 529-534.
- HAEFLIGER IO, FLAMMER J, LÜSCHER TF (1992) Nitric oxide and endothelin-1 are important regulators of human ophtalmic arteries. *Invest. Ophthalmol. and Vis. Sci.*, **33**, 2340-2343.
- HARMON BV, TAKANO YS, WINTERFORD CM, GOBE GC (1991) The role of apoptosis in the response of cells and tumours to mild hyperthermia. *Int. J. Radiat. Biol.*, **59**, 489-501.
- HAROCOPOS GJ, ALVARES KM, KOLKER AE, BEEBE DC (1998) Human age-related cataract and lens epithelial cell death. *Invest. Ophthalmol. and Vis. Sci.*, **39**, 2696-2706.
- HAYREH SS (1985) Interindividual variation in blood supply of the optic nerve head. *Doc. Ophthalmol.*, **59**, 217-246.
- HAZLETT LD, KREINDLER FB, BERK RS, BARETT R (1990) Aging alters the phagocytic capability of inflammatory cells induced into cornea. *Curr. Eye Res.*, **9**, 129-138.
- HOCKENBERY D, NUNEZ G, MILLIMAN C, SCHREIBER RD, KORSMEYER SJ (1990) Bcl-2 is an inner mitochondrial membrane protein that blocks programmed cell death. *Nature*, **348**, 334-336.



- KITAJIMA I, KAWAHARA K, NAKAJIMA T, SOEJIMA Y, MATSUYAMA T, MARUYAMA I (1994) Nitric oxide-mediated apoptosis in murine mastocytoma. *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, **204**, 244-251.
- KOCH K, LAMBRECHT H, HABERECHT M, REDBURN D, SCHIMDT HHHW (1994) Functional coupling of a calcium/calmodulin-dependent nitric oxide synthase and soluble guanyl cyclase in vertebrate photoreceptor cells. *EMBO J.*, **13**, 3312-3320.
- KOIVULA I, STEN M, MAKELA PH (1994) Risk factors for pneumonia in the elderly. *Am. J. Med.*, **96** (4), 313-320.
- LEVIN RM (1991) The prevention of osteoporosis. *Hosp. Pract.*, **15**, 77-97.
- MALIK NS, MEEK KM (1996) Vitamins and analgesics in the prevention of collagen ageing. *Age Ageing*, **25**, 279-284.
- MURRAY DL, FEKE GT, WEITER JJ (1991) Preretinal pH changes in the rabbit under conditions of light and dark. *Exp. Eye Res.*, **53**, 712-722.
- NATHANSON JA (1992) Nitrovasodilators as a new class of ocular hypotensive agents. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **260**, 956.
- NEUHAUS J, RISAU W, WOLBURG H (1991) Induction of blood-barrier characteristics in bovine brain endothelial cells by rat astroglial cells in transfilter coculture. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, **633**, 578-580.
- OLNEY JW (1986) Inciting excitotoxic cytotoxicity among central neurons. *Adv. Exp. Med. Biol.*, **203**, 631-645.
- POURNARAS CJ, MUNOS JL, DONATI G (1993) The role of release of nitric oxide in the regulation of retinal vasomotricity. *Invest. Ophthalmol. and Vis. Sci.*, **suppl.34**, 1394.
- RABACCHI SA, BONFANTIL L, LIU X-H, MAFFEI L (1994) Apoptotic cell death induced by optic nerve lesion in neonatal rat. *J. of Neurosci.*, **14**, 5292-5301.
- REINGEWIRTZ N, TOMASINI J, KAGAN Y (1998) Troubles de la miction chez le sujet âgé. *Encyclo. Prat. Med.*, **3**, 1150-1159.
- RICH MW (1997) Epidemiological, pathophysiology and etiology of congestive heart failure in older adults. *J. Am. Geriatr. Soc.*, **45**, 968-974.
- RIVA CE, SINCLAIR SH, GRUNVALD JE (1981) Autoregulation of retinal circulation in response to decrease of perfusion pressure. *Invest. Ophthalmol. and Vis. Sci.*, **21**, 34-38.
- ROSOLEN SG, RIGAUDIERE F (2003) Exploration de la fonction visuelle neurosensorielle chez l'animal. Première partie : Rappels anatomo-fonctionnels. *Bull. Acad. Vet. de France*, **156** (1), 15-24.
- ROSOLEN SG, RIGAUDIERE F (2004) Exploration de la fonction visuelle neurosensorielle chez l'animal. Deuxième partie : l'ERG chez l'animal. *Bull. Acad. Vet. de France*, **157** (1), 5-14.
- ROTHMAN SM (1984) Synaptic release of excitatory amino acids neurotransmitter mediates anoxic neuronal death. *J. Neurosci.*, **4**, 7884-7891.
- RUNGGER-BRÄNDLE E, MESSERLI JM, NIEMEYER G, EPPENBERGER HM (1993) Confocal microscopy and computer-assisted image reconstruction of astrocytes in the mammalian retina. *Europ. J. Neurosci.*, **5**, 1093-1106.
- RYAN SJ (1986) Formation of drusen in the human eye. *Am. J. Ophthalmol.*, **101**, 342-353.
- SARKS JP, SARKS SH, KILLINGWORTH MC (1994) Evolution of soft drusen in age-related macular degeneration. *Eye*, **8**, 269-283.
- STAMLER JS (1994) Redox signaling: nitrosylation and related target interactions of nitric oxide. *Cell*, **78**, 931-936.
- STERN ME, BEUERMANN RW, FOX RI (1998) The pathology of dry eye: the interaction between the ocular surface and lacrimal glands. *Cornea*, **17**, 584-589.
- STRUYS-PONSAR C, FLORENCE A, GAUTHIER A, CRICHTON RR, VAN DEN BOSCH de AGUILAR P (1994) Ultrastructural changes in brain parenchym during normal aging and in animal models of aging. *J. Neural. Transm.*, **Suppl 44**, 111-32.
- SUSSMAN MA, ANVERSA P (2004) Myocardial aging and senescence: where have the stem cells gone? *Ann. Rev. Physiol.*, **66**, 29-48.
- TAKAHASHI K, LAM TT, EDWARDS DP, BUCHI ER, TSO MOM (1992) Protective effects of flunarizine on ischemic injury in the rat retina. *Arch. Ophthalmol.*, **110**, 862-870.
- TODA N, KITAMURA Y, OKAMURA T (1994). Role of nitroxidergic nerve in dog retinal arterioles *in vivo* and arteries *in vitro*. *Am. J. Physiol.*, **35**, H1985-H1992.
- TORNQUIST P, ALM A (1979) Retinal and choroidal contribution to retinal metabolism *in vivo*; a study in pigs. *Acta Physiol. Scand.*, **106**, 343-350.
- WARTERS RL. Radiation-induced apoptosis in a murine T-cell hybridoma. *Cancer Res.*, **52**, 883-890.
- WIEDERHOLT M, STRUM A, LEPPLE-WIENHUES A (1994) Relaxation of trabecular meshwork and ciliary muscle by release of nitric oxide. *Invest. Ophthalmol. and Vis. Sci.*, **35**, 2515-2520.
- WILSON SE, HE YG, WENG J (1996) Epithelial injury induces keratocyte apoptosis: hypothesized role for the IL1 system in the modulation of corneal tissue organization and wound healing. *Exp. Eye Res.*, **62**, 325-328.
- WYLLIE AH, KERR JF, CURRIE AR (1980) Cell death : the significance of apoptosis. *Int. Rev. Cytol.*, **68**, 251-306.
- ZOCHÉ M, KOCH KW (1995) Purified retinal nitric oxide synthase enhances ADP-ribosylation of rod outer segments proteins. *FEBS Lett.*, **357**, 178-182.

