

Stratégie de prise en charge de l'œdème maculaire diabétique

M. El Bahloul, F. Chraïbi, M. Abdellaoui, IA. Benatiya, H. Tahri

Service d'ophtalmologie, CHU Hassan II, Fès

Université Sidi Mohammed Ben Abdellah - Faculté de Médecine et de Pharmacie Fès, Maroc

Résumé

Introduction : L'œdème maculaire diabétique (OMD) représente un problème de santé publique majeur. L'incidence croissante du diabète couplée à l'augmentation de l'espérance de vie, fait craindre une majoration importante du nombre de diabétiques nécessitant un suivi ophtalmologique au cours des prochaines décennies. Longtemps, la photocoagulation a constitué l'unique traitement de l'OMD. Très récemment, les résultats de grandes études évaluant les injections d'anti-VEGF et de corticoïde ont été publiés, démontrant une efficacité certaine mais au prix d'injections itératives.

Le but de cet article est de bien définir le bilan pré-thérapeutique complet afin d'identifier le mécanisme prépondérant de l'œdème, ainsi que la mise au point sur les recommandations thérapeutiques, permettant de proposer un schéma de prise en charge.

Mots clés : œdème maculaire diabétique ; anti-VEGF, corticoïde, laser.

L'œdème maculaire (OM) est un épaississement de la rétine maculaire dû à une accumulation de liquide en extra cellulaire dans un compartiment habituellement virtuel.[1]

L'œdème maculaire diabétique (OMD) reste la principale cause de mal voyance au cours de la rétinopathie diabétique. Sa pathogénie fait intervenir plusieurs mécanismes intriqués et il peut être aggravé par des facteurs systémiques ou oculaires[2]. L'arsenal thérapeutique de l'OMD s'est néanmoins considérablement enrichi au cours de ces dernières années[2,3].

Physiopathologie :

La pathogénie de l'œdème maculaire est complexe et multifactorielle. Il s'agit d'accumulation de fluide et de sérum, d'abord dans les cellules de Müller et puis dans les espaces intercellulaires (plexiforme externe et nucléaire interne) entraînant une augmentation d'épaisseur de la rétine.

L'hyperglycémie peut altérer de nombreuses fonctions cellulaires et entraîner une chaîne de réactions métaboliques et des altérations cellulaires sévères.[4,5]

- **Formation de produits avancés de la glycation (AGE) :** entraînant un stress oxydatif et une réponse inflammatoire par hyperexpression des cytokines et d'angiotensine II... et des molécules d'adhésion de lymphocytes ainsi que les médiateurs vasoactifs.
- **Accumulation du sorbitol** (à travers la voie des polyols) : responsable de la destruction de la balance osmotique cellulaire avec modification du flux sanguin rétinien, la perte de l'intégrité de la barrière hémato-rétinienne avec **excès d'expression de VEGF (Vascular endothelial growth factor)**, la perte des péricytes et l'activation de la protéine ki-

nase C.

Ces mécanismes contribuent tous aux altérations vasculaires endothéliales, notamment une rupture **de la barrière hémato-rétinienne** aboutissant à l'extravasation de fluide, la formation de thrombus capillaire et par conséquent son occlusion avec l'ischémie qui s'en suit, la néovascularisation consécutive à l'hyperexpression des facteurs de croissance angiogéniques notamment les VEGF et enfin l'atteinte neuronale et gliale.

L'hypertension artérielle (HTA) et les dyslipidémies contribuent également dans la pathogénie de l'œdème maculaire par le biais d'une augmentation de la pression hydrostatique et d'une altération de la paroi vasculaire.

Épidémiologie et facteurs de risque de l'OMD

A. Épidémiologie [6]

Les principales études épidémiologiques ont été conduites au sein des pays industrialisés (États-Unis ; Europe, Australie), ainsi la prévalence de l'œdème maculaire cliniquement significatif dans la population européenne se situe depuis l'an 2000 aux alentours de 3%, alors qu'elle était de l'ordre de 10% et 5% dans les années 1980 et 1990 respectivement.

Ces taux de prévalence apparaissent assez homogènes dans les différents pays industrialisés. Cette baisse de prévalence est très probablement en rapport avec l'intensification de la prise en charge du diabète et des facteurs de risque systémiques.

La prévalence de l'OMD est plus élevée dans les populations africaines, vivant dans les pays industrialisés et les populations latino-américaines, cependant, il n'existe aucune donnée fiable concernant la prévalence de l'œdème maculaire en Afrique.

Cette différence de prévalence semble être liée à la moins

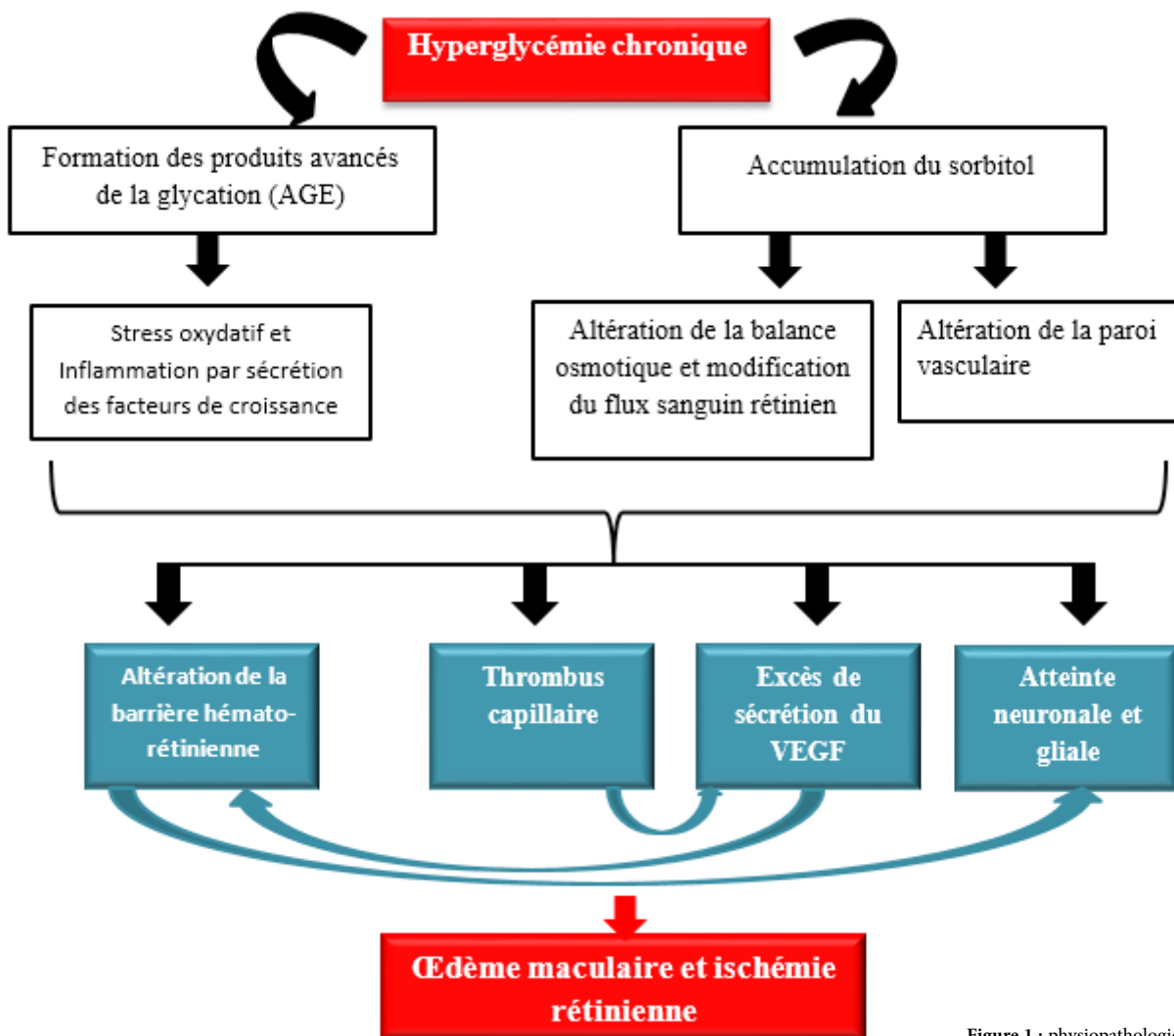


Figure 1 : physiopathologie de l'OMD

bonne qualité de prise en charge en rapport avec le faible revenu de ces groupes ethniques dans leurs pays d'accueil. D'autres facteurs sont également impliqués notamment génétiques, vu la persistance de cette prévalence élevée malgré l'amélioration de la qualité de prise en charge

B. Facteurs de risques de survenue de l'OMD :[6]

Ces facteurs de risque sont ceux impliqués dans la progression de la rétinopathie diabétique, car il existe un lien fort entre la sévérité de celle-ci et la survenue de l'OMD.

- ✗ Le type du diabète : la prévalence et l'incidence de l'OMD sont plus élevées chez les diabétiques de types I.
- ✗ La durée d'évolution du diabète : le risque d'OMD est multiplié par 4 après 20 ans de diabète.
- ✗ La qualité du contrôle glycémique est un facteur de risque majeur, ainsi des valeurs d'hémoglobine glyquée > 9% sont fortement impliquées dans la survenue d'OMD.
- ✗ L'HTA : le risque d'OMD est multiplié par 2 chez les diabétiques hypertendus
- ✗ Dyslipidémie et notamment l'élévation du cholestérol plasmatique entraîne une augmentation du risque de la rétinopathie diabétique.
- ✗ La néphropathie diabétique : favorise l'OMD par une diminution de la pression oncotique suite à l'hypoalbuminémie qui l'accompagne.

- ✗ L'anémie est souvent associée à l'hypertension artérielle et l'HTA, certaines études ont montré une association positive entre OMD et anémie.
- ✗ Le syndrome d'apnée du sommeil : la prévalence du syndrome d'apnée de sommeil (SAS) est plus élevée chez le diabétique de type II que dans la population générale [7]. Il est 16 fois plus fréquent chez les diabétiques de types II avec OMD [1]. Il constitue un facteur prédictif indépendant de la rétinopathie diabétique (RD) et pourrait jouer un rôle dans l'entretien de l'OMD par l'hypoxémie et les modifications métaboliques qu'il engendre [1,7].
- ✗ La grossesse : la progression de la rétinopathie diabétique au cours de la grossesse est bien connue alors que l'aggravation de l'OMD est moins étudiée, elle semble liée à la survenue d'une hypertension gravidique.
- ✗ La chirurgie de cataracte : c'est un facteur non systématique de survenue et de progression de l'OMD d'autant plus marquée que la durée du diabète est importante et



qu'il existe un diabète insulino-dépendant.

Etude clinique :

Elle vise à déterminer le phénotype de l'OMD, analyser son retentissement fonctionnel, rechercher ses facteurs d'aggravation ainsi que les facteurs influençant la décision thérapeutique.

A. Anamnèse :

Les données à recueillir concernant le patient sont :

- L'âge du patient ;
- Les différents facteurs de risque de survenue et d'aggravation de l'OMD cités ci-dessus
- L'état général du patient, difficulté de déplacement, grossesse, antécédents cardio-vasculaires récents, glaucome associé et son traitement.

Les données à recueillir concernant l'OMD sont :

- Durée depuis le diagnostic ;
- Traitements antérieurs.

B. L'examen clinique :

⇒ Ophtalmologique

Il vise initialement l'appréciation du retentissement fonctionnel en mesurant la meilleure acuité visuelle corrigée, puis la biomicroscopie et réalisation du fond d'œil à la recherche de :

- ✗ **Recherche d'une rubéose irienne** : néo-vaisseaux iriens se développant d'abord sur le pourtour pupillaire et dans l'angle irido-cornéen, conséquence d'une ischémie rétinienne sévère. Ils sont difficiles à diagnostiquer au stade de début et apparaissent sous forme de petits vaisseaux tortueux, de disposition anarchique à la surface de l'iris, contrairement aux vaisseaux iriens normaux qui peuvent être visibles sur l'iris claire et qui sont radiaires et réguliers.
- ✗ **État du cristallin et la mesure de la pression intraoculaire** : car ils ont une implication thérapeutique majeure.
- ✗ **Épaississement rétinien maculaire** : il est plus ou moins visible à l'examen clinique, selon l'importance de l'œdème maculaire, généralement il est diagnostiqué au FO lorsqu'il dépasse 1.6 fois la normale.
- ✗ **Présence d'exsudats** : accumulation de dépôts lipidiques en intra-rétiens autour ou au sein même de la macula. Ils prennent fréquemment une disposition en couronne «exsudats circlés» autour des anomalies microvasculaires dans le cadre d'un œdème maculaire focal. Ils peuvent également prendre une disposition radiaire stellaire, caractéristique de la région centrale du fait de l'anatomie des fibres de Henlé.
- ✗ **Recherche d'un décollement du vitré complet** ; d'adhérence vitréo-maculaires ; d'une hyaloïde postérieure épaissie ou d'une membrane épimaculaire, mais ils seront bien analysés par l'OCT.
- ✗ **Sévérité de la rétinopathie diabétique associée** ;
- ✗ **Papille** : Papillopathie diabétique, présence de néovaisseaux prépapillaire, évaluation du ratio C/D (chercher un glaucome du fait de son implication dans le choix du traitement)

⇒ Examen général :

Il est indispensable pour apprécier le retentissement général du diabète notamment une néphropathie ou une neuropathie diabétique, ainsi que la présence d'autres facteurs de risque cardiovasculaires pouvant précipiter l'évolution de la rétinopathie et de l'œdème maculaire diabétiques.

Etude paraclinique :

A. Photographies couleurs du fond d'œil :

Elles permettent de voir les lésions rétinienne avec une plus grande sensibilité que l'examen du fond d'œil et permettent de quantifier la sévérité de la rétinopathie diabétique associée à l'OMD [1,2,4].

B. L'angiographie à la fluorescéine :

Elle reste très utile à l'analyse et au diagnostic, elle permet une évaluation qualitative du lit vasculaire et des diffusions. Ainsi elle identifie d'une part les lésions accessibles au traitement et leur évolution, d'autre part l'agrandissement de la zone avasculaire centrale qui est témoin d'une ischémie maculaire. Elle permet également d'établir la classification de l'OMD en lésions focales ou en OM diffus [1,2,4]. Elle est indiquée également pour préciser la sévérité de la non perfusion rétinienne périphérique associée à l'œdème maculaire.

C. Tomographie en cohérence optique (OCT) :

L'OCT est l'examen de référence pour le diagnostic de l'OMD. Elle est plus sensible que la biomicroscopie pour détecter un OMD débutant. Elle permet d'objectiver l'épaississement maculaire, de le localiser et de le quantifier précisément ; elle permet en outre l'analyse des modifications des structures intra-rétiennes associées à l'OMD et de l'interface vitréo-maculaire [1,2,4].

D. Angio-OCT :

Elle permet de visualiser clairement les microanévrismes et les zones de non perfusion rétinienne. Une observation plus étroite de chaque couche des capillaires rétiens est possible grâce à l'angio-OCT, qui permet également d'obtenir des informations quantitatives à propos des néovaisseaux [8]. Les logettes en cas d'œdème maculaire cystoïde apparaissent sous forme d'espaces hyporéfléctifs dépourvus de capillaires [6]. L'angio-OCT est donc cliniquement utile pour évaluer l'état microvasculaire et l'effet thérapeutique des traitements.

La classification de l'œdème maculaire :

De nombreuses classifications de la maculopathie diabétique se sont succédées :

A. La classification de l'ETDRS :

Tableau 1 : Classification de l'œdème maculaire diabétique selon l'Early treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS)[1,9].



Stade	Définitions
Œdème maculaire	<ul style="list-style-type: none"> ■ Tout épaissement rétinien détectable à l'examen biomicroscopique ou sur des clichés stéréoscopiques du FO. ■ Localisé à moins d'un diamètre papillaire du centre de la macula ■ Associé ou non à des exsudats
Œdème maculaire cliniquement significatif	<ul style="list-style-type: none"> ■ Épaississement rétinien et/ou exsudats lipidiques atteignant le centre de la macula ■ Ou épaissement rétinien d'un diamètre papillaire ou plus, situé, au moins en partie, à moins d'un diamètre papillaire du centre de la macula ■ Ou épaissement rétinien et/ou exsudats situés à moins de 500µm du centre de la macula mais ne l'atteignant pas.

B. Classifications modernes :

1. Classification de l'ALFEDIAM (Association de Langue Française pour l'Etude du Diabète et des Maladies métaboliques) (1996) [1]

Tableau 2 : Classification de la maculopathie diabétique selon l'ALFEDIAM

Maculopathie œdémateuse	Maculopathie ischémique
Épaississement rétinien situé à moins d'un diamètre papillaire du centre de la macula. On distingue : <ul style="list-style-type: none"> ■ Œdème maculaire focal (accompagné généralement d'exsudats circinés) ■ Œdème maculaire diffus de la région centrale (rarement accompagné d'exsudats) <ul style="list-style-type: none"> ✗ Œdème maculaire non cystoïde ✗ Œdème maculaire cystoïde 	Occlusion étendue des capillaires de la région maculaire
NB : les formes mixtes (focales et diffuses) sont très fréquentes	

2. Classification de l'OMD de l'American academy of ophtalmology

Tableau 3 : Classification de l'œdème maculaire selon l'American academy of ophtalmology [1,10].

Niveau de sévérité de la maladie	Éléments observables en ophtalmoscopie dilatée
Œdème maculaire apparemment absent	Pas d'épaississement rétinien ou exsudats secs au pôle postérieur
Œdème maculaire diabétique minime	Épaississement rétinien ou exsudats secs au pôle postérieur mais distants du centre de la fovéa
Œdème maculaire diabétique modéré	Épaississement rétinien ou exsudats secs s'approchant du centre de la macula, mais n'atteignant pas le centre.
Œdème maculaire diabétique sévère	Épaississement rétinien ou exsudats secs atteignant le centre de la macula

Cependant, plusieurs auteurs classifient l'OMD en focal, diffus et ischémiques en se basant sur différents examens complémentaires :

- **Œdème maculaire focal** : est caractérisé par la présence de zones localisées d'épaississement rétinien, il est lié à des diffusions localisées provenant de micro-anévrismes isolés ou groupés situés à plus de 750 µm de la fovéa. Les zones de diffusions localisées sont marquées par un anneau partiel ou complet d'exsudats lipidiques d'aspect circiné [1,4]



Figure 2 : exsudats circinés en rapport avec un œdème maculaire focal (flèches noires)

- **Œdème maculaire diffus** : Il provient de lésions étendues des capillaires, des artérioles, et des micro-anévrismes, responsables d'un épaissement maculaire plus étendu en rapport avec une perméabilité et une dilatation anormale du lit capillaire rétinien. L'œdème maculaire cystoïde est souvent associé à l'œdème maculaire diffus [1,4].
- **Œdème maculaire ischémique** : Forme clinique importante de l'œdème, exclusivement révélé par l'angiographie. Elle est caractérisée par la présence de territoires d'occlusions ou de raréfaction du réseau capillaire périfovéal avec dédoublement de la zone avasculaire centrale (ZAC) (normale entre 350-750) [1,4].

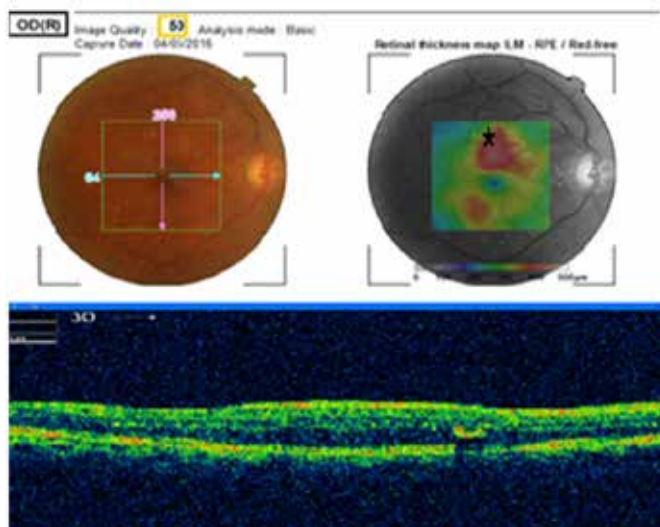


Figure 3 : aspect d'un œdème maculaire focal à l'OCT (étoile noire)

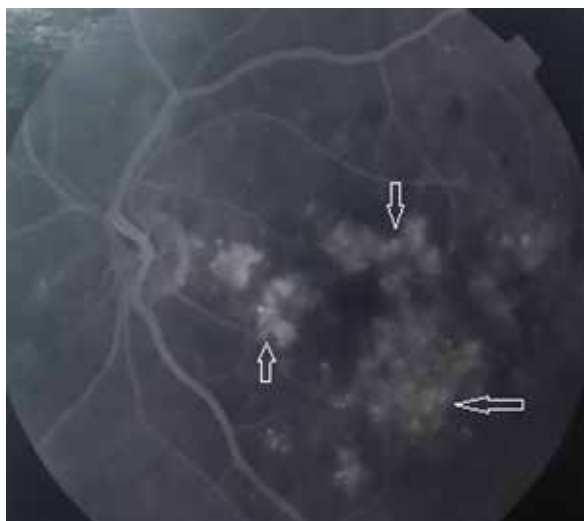


Figure 4 : aspect angiographique d'un œdème maculaire cystoïde avec les diffusions en grappe de raisin flèches blanches)

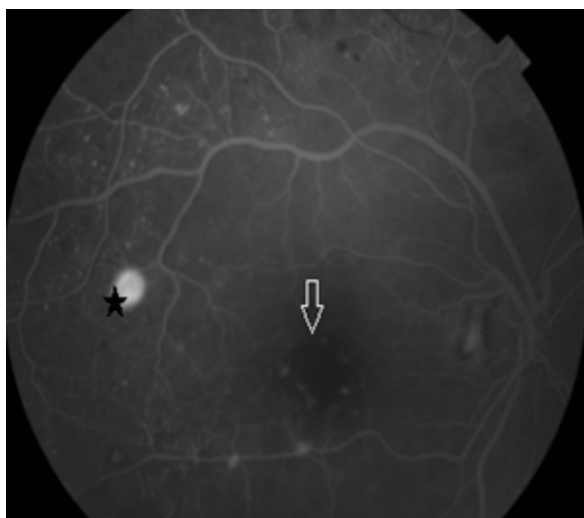


Figure 5 : rétinopathie diabétique proliférante avec ischémie maculaire à l'angiographie à la fluorescéine. A noter le territoire de non perfusion maculaire (flèche blanche) et le néovaisseaux pré-rétinien (étoile noire)

Evolution et Pronostic

L'évolution de l'œdème maculaire diabétique est relativement lente. Elle peut être favorable avec des améliorations et des reprises évolutives probablement liées à des facteurs systémiques [4].

Le pronostic à long terme de l'œdème maculaire diabétique reste relativement sévère dans les cas d'œdème maculaire persistant et réfractaire.

Les facteurs de mauvais pronostic visuel comportent [4,6]:

- ✗ La durée prolongée de l'œdème,
- ✗ La rétinopathie diabétique sévère,
- ✗ L'acuité visuelle initialement basse
- ✗ L'ischémie maculaire,
- ✗ L'existence de plaques d'exsudats lipidiques rétro-fovéolaire ou de fibrose rétro-fovéolaire.
- ✗ La désorganisation des couches internes à l'OCT,
- ✗ L'atrophie des photorécepteurs ou un amincissement de la rétine interne également vu à l'OCT

Le traitement de l'œdème maculaire diabétique :

A. But du traitement

- Limiter la perte de l'acuité visuelle.
- Restaurer l'anatomie de la région maculaire.

B. Les moyens thérapeutiques et les résultats des grandes études:

- * L'arsenal thérapeutique regroupe :
- * Le traitement médical représenté par l'équilibre des facteurs systémiques
- * Le laser
- * Les IVT anti-VEGF
- * Les IVT de corticoïdes
- * La chirurgie

Ce traitement doit être adapté en fonction du type de l'OMD et du terrain.

1. Equilibre des facteurs systémiques

Le traitement des facteurs généraux est primordial dans la prise en charge de la maculopathie diabétique œdémateuse. Un équilibre glycémique et notamment une hémoglobine glyquée <7% est indispensable pour une maîtrise de la progression de la maculopathie diabétique.

L'hypertension artérielle (HTA) est fréquente chez les diabétiques de type II, des signes de rétinopathie hypertensive sont souvent associée à une rétinopathie diabétique ainsi l'objectif est une tension artérielle <130/80 [2,6].

Les mesures hygiéno-diététiques associées à un régime alimentaire équilibré, une activité sportive bien adaptée et l'arrêt du tabac sont nécessaires pour une meilleure gestion des facteurs généraux.

Les dyslipidémies sont à équilibrer préférentiellement avec la prescription d'un fibraté [6].

La néphropathie diabétique est facteurs aggravant l'OMD. En cas d'insuffisance rénale terminale, la dialyse peut améliorer l'OMD [6].



2. Le laser :[1]

Malgré le recul du laser au profit des nouvelles thérapeutiques pharmacologiques, il garde sa place dans le traitement de l'œdème maculaire focal n'atteignant pas la région centrale ou celui atteignant la région centrale mais en association avec les anti-VEGF (laser de 2ème intention sur les zones d'œdème persistant). La tendance actuelle est de ne pas photocoaguler directement les microanévrismes, situés le plus souvent au centre des couronnes d'exsudats, mais de réaliser un grid au sein de toute la zone épaissie à l'OCT,

Il est formellement conseillé de rester en dehors des 1500 µm centraux autour de la fovéola et de réaliser le laser dans pas plus de 2 séances. Les clichés en autofluorescence sont indispensables pour évaluer le siège et l'étendue des impacts réaliser afin de ne pas sur-traiter.

3. Les anti-VEGFs :[1,3,6,11]

Les anti-VEGF sont des molécules capables d'inhiber directement l'action du VEGF, cette dernière est médiée via l'activation de trois récepteurs tyrosine kinase : VEGF-R1 ; VEGF-R2 ; VEGF-R3.

Dans la rétine la principale voie de signalisation impliquée dans les phénomènes de perméabilité vasculaire et d'angiogenèse est celle mettant en jeu le VEGF-A et l'activation du récepteur VEGF-R2.

Les anti-VEGF disponibles actuellement empêchent l'activation du VEGF-R2 par le VEGF libre par deux mécanismes :

- ✕ Un anticorps qui se fixe au VEGF et le rend incapable de se lier au VEGF-R2 (Bévacizumab ; Ranibizumab).
- ✕ Un récepteur qui se substitue au VEGF-R2 et se lie durablement au VEGF libre (Aflibercept).

⇒ **Bévacizumab** : est un anticorps monoclonal recombinant humanisé de type immunoglobuline G1 (IgG1). Son poids moléculaire est de 149 KDa, sa diffusion dans le tissu rétinien n'est pas établie clairement.

⇒ **Ranibizumab** : est un fragment (Fab) d'un anticorps monoclonal recombinant humanisé, son poids moléculaire (48 KDa) est beaucoup moins que celui du Bévacizumab, avec une bonne diffusion dans le tissu rétinien et sous rétinien.

⇒ **Aflibercept** : c'est une protéine de fusion de 115 KDa, comprenant un fragment du site de liaison du VEGF-R1 et un autre du VEGF-R2, fusionnés à un fragment Fc d'IgG1 humaine.

Deux anti-VEGF ont une AMM pour le traitement de l'OMD atteignant la région centrale, associé à une baisse de l'acuité visuelle, le Ranibizumab et l'Aflibercept

L'efficacité du Ranibizumab (0.5 mg) a été démontrée dans plusieurs études randomisées, notamment les études RESTORE et DRCR.Net qui ont conclu à une amélioration de l'acuité visuelle au prix d'un traitement intensif au moins la première année et d'un suivi mensuel. Un nombre moindre d'injections est requis la 2ème et la 3ème année pour maintenir le gain visuel.

Le Bévacizumab est utilisé hors AMM pour la prise en charge de l'OMD, surtout dans notre contexte vu son moindre coût. Pour comparer l'efficacité et la tolérance des trois anti-VEGFs : Aflibercept ; Bevacizumab et Ranibizumab, le Protocole T a été étudié chez des patients ayant un OMD avec une BAV significative [12].

L'étude regroupe trois bras :

- ✕ IVT d'Aflibercept 2 mg
- ✕ IVT de Bévacizumab 1.25 mg
- ✕ IVT de Ranibizumab 0.3 mg

Ce protocole révèle que les trois anti-VEGF sont efficaces pour traiter la baisse de l'acuité visuelle liée à un OMD. Quand la perte visuelle initiale est faible peu de différence entre les trois traitements en terme d'AV à 1 an.

En cas de perte visuelle plus importante, l'Aflibercept est plus efficace que le Ranibizumab (0.3 mg) et le Bévacizumab.

L'extension de l'utilisation des anti-VEGF rend nécessaire la connaissance de leurs effets secondaires :

• Effets secondaires Oculaire :

La complication locale majeure des anti-VEGF est le décollement de rétine tractionnel (DRT) dans les rétinopathies diabétique proliférante avec des voiles néovasculaires pré-rétiniens étendus, car l'action anti-angiogénique qui suit l'IVT d'anti-VEGF induit une rétraction du tissu néovasculaire parfois brutale. Dans une large étude l'incidence rapportée de ce DRT est de 5.2% [13]. Il peut survenir également une déchirure de l'épithélium pigmentaire par le même mécanisme précédant lors de membrane néovasculaire sous rétinienne[6]. L'inflammation de chambre antérieure est une complication rare rapportée dans moins de 3% des cas et le plus souvent inférieur même de 1%.[6]

• Effets secondaires Systémiques :

Bien que les doses anti-VEGF administrés par voie intravitréenne soient très faibles, leur passage systémique est constant. Une action anti-VEGF a même été décrite sur des yeux controlatéraux à des yeux traités par anti-VEGF, quoique cela reste très controversé [6]. Néanmoins les effets indésirables systémiques observés en pratique restent rares. Ils sont dominés par les accidents cardio-vasculaires : Ute et al a rapporté; dans une méta-analyse à partir des essais cliniques de patients recevant des IVT mensuelles de Ranibizumab durant 2 ans d'observation; une incidence d'accident cardio-vasculaire de 2.2%[13].

Dans une étude rétrospective incluant 1173 patients traités par des IVT de Bévacizumab, l'incidence de l'HTA était de 0.59%, celle des accidents cérébro-vasculaires était de 0.5% et celle de l'infarctus du myocarde était de 0.4% [14].

La tolérance des trois anti-VEGF utilisés actuellement dans le traitement de l'OMD est comparée lors du protocole T, l'étude n'a pas objectivé de différence statistiquement significative sur le taux de survenue d'événements indésirables systémiques[12]



4. Les corticoïdes :

Les corticoïdes sont de puissants anti-inflammatoires et anti-œdémateux utiles pour traiter la composante inflammatoire de nombreux œdèmes maculaires. Leur rôle anti-angiogénique est lié, notamment, à l'inhibition des facteurs de croissance et des métalloprotéinases.

Deux corticoïdes ont une AMM pour le traitement de l'OMD : l'Ozurdex® (implant de dexaméthasone) et l'Iluvien® (acétone de fluocinolone).

Le Kénacort® (acétone de triamcinolone) n'a aucune AMM dans le traitement de l'OMD, il était indiqué lorsque l'OMD était réfractaire après le laser et l'équilibration glycémique et tensionnelle, ou afin de passer le cap en attendant l'équilibration. Aujourd'hui avec l'avènement de nouvelles molécules corticoïdes, il a perdu sa place dans le traitement de l'OMD. L'Ozurdex® est un implant biodégradable, contenant 700 µg de dexaméthasone, à libération progressive. Sa durée d'action est de l'ordre de 4 à 6 mois.

L'étude MEAD a conclu à son efficacité en terme d'amélioration de la meilleure acuité visuelle corrigée chez des patients atteints d'OMD, avec un profil de sécurité acceptable [3,15].

L'Ozurdex® est indiqué chez les patients adultes présentant :

- ✗ Une baisse d'acuité visuelle due à un OMD pour lesquels un traitement non corticoïde ne convient pas,
- ✗ Les pseudophaqes,
- ✗ Les patients insuffisamment répondeurs à un traitement non corticoïde.

L'Iluvien® est un implant non biodégradable de 190 µg d'acétone de fluocinolone. Il permet la délivrance progressive de la fluocinolone sur une durée de 36 mois. Les études randomisées FAME A et B ont démontré l'efficacité de ce traitement par rapport à un placebo pour améliorer l'acuité visuelle chez des patients atteints d'OMD réfractaire au laser [3,16]. Une sous-analyse a montré un bénéfice visuel plus important chez les patients rapportant une durée d'OMD supérieure à 3 ans. L'Iluvien® a une AMM pour le traitement de la perte d'acuité visuelle associée à l'OMD chronique lorsque la réponse aux traitements disponibles est jugée insuffisante.

En outre de leur grande efficacité, les corticoïdes ont des effets indésirables locaux et généraux.

• Les effets indésirables locaux :

- ✗ **La cataracte cortico-induites** : rapportée chez presque 65% des patients traités par dexaméthasone dans l'étude MEAD et chez tous les patients phaqes traités par Iluvien®.
- ✗ **L'hypertonie oculaire** : rapportée chez aux alentours 25% des patients selon la dose de dexaméthasone utilisée dans l'étude MEAD et dans plus de 37% des cas traités par Iluvien®.

Il ne faut pas oublier les effets indésirables spécifique à la voie d'administration intra-vitréenne notamment [6] :

- ✗ **L'endophtalmie** : soit bactérienne ou aseptique (0.1 à 0.5%). Elles apparaissent durant les sept premiers jours et se caractérisent plus par une baisse de l'acuité visuelle

plus au moins une rougeur que par une douleur oculaire ou un hypopion.

✗ **Le décollement de rétine 1.8%.**

✗ **Le risque de réactivation herpétique et la nécrose rétinienne.**

- **Les effets secondaires extra-oculaire** : sont moins fréquents lors d'une telle administration locale, par rapport à une administration par voie générale.

5. La vitrectomie

La vitrectomie a un effet bénéfique transitoire sur l'OMD en «vidant» le réservoir vitréen des facteurs de croissance. Son indication est controversée en l'absence d'anomalies de l'interface vitréo-maculaire.

Certains auteurs ont démontré la présence d'anomalies de l'interface chez plus de 50% des patients diabétiques avec OM persistant réfractaire au laser [1,17].

Elle permet en cas ; d'anomalie de l'interface vitréo-maculaire, de membrane épi-maculaire ou de prolifération fibro-vasculaire du pôle postérieur ; une réduction de l'œdème maculaire chronique et une amélioration de l'acuité visuelle dans 50% des cas chez des patients avec OMD persistant.

C. Les indications :

Nous résumons l'essentiel des indications et des protocoles de prise en charge de l'OMD dans cet algorithme thérapeutique.

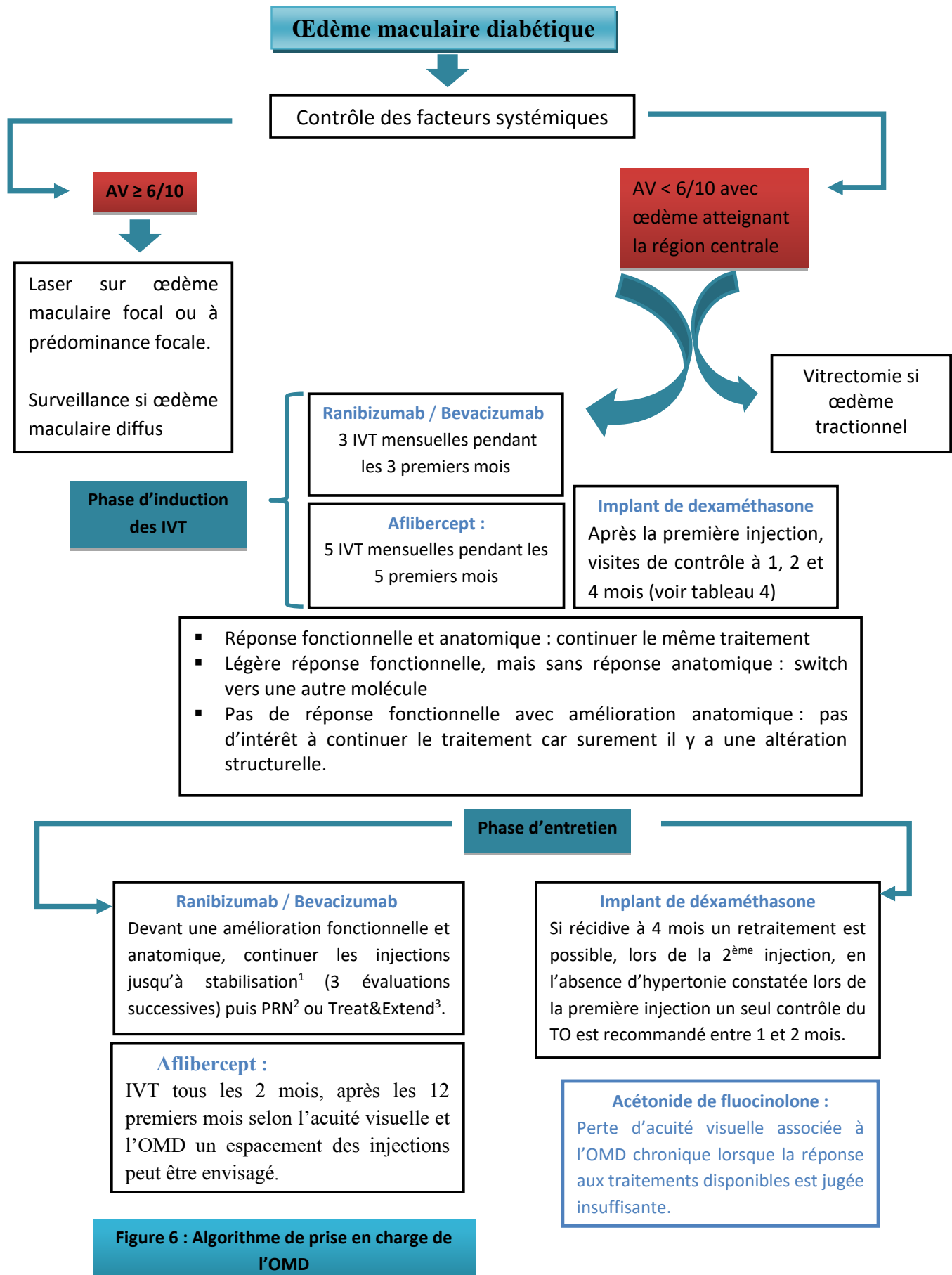
A noter qu'actuellement il y a un nouveau protocole en cours d'inclusion qui est le protocole U et qui a pour objectif de tester l'effet à court terme d'un traitement combiné par anti-VEGF+ Corticoïde, chez des patients diabétiques avec œdème maculaire persistant malgré un traitement par anti-VEGF[18].

Tableau 4 : Les critères de choix entre anti-VEGF et implant dexaméthasone : [19]

Critères de choix	Anti-VEGF	Implant de dexaméthasone
Glaucome évolué ou non contrôlé ou équilibré par au moins une bithérapie	Oui	Contre indiqué
Glaucome ou HTO équilibré par une monothérapie	Oui	Possible
Patient phaque < 50ans	Oui	Risque de cataracte précoce
Patient phaque > 50 ans ou pseudophaque	Oui	Oui++
Ischémie rétinienne	Oui	Oui+ PPR
IDM ¹ ou AVC ² récents < 3 mois	Déconseillé	Oui
Suivi mensuel non possible	Déconseillé	Oui
ATCD oculaire infectieux (herpès, toxoplasmose)	Oui	Déconseillé

¹ infarctus du myocarde

² accident vasculaire cérébral.



¹ stabilisation : variation de l'AV < 5 lettres et variation de l'épaisseur maculaire $< 10\%$ au cours de 3 évaluations successives.

² PRN : reprise des injections en cas de diminution de l'AV et/ou augmentation de l'épaisseur maculaire.

³ Treat and Extend : des injections fixes réalisées à des intervalles croissants et une reprise des injections plus fréquentes en cas de récidive de l'OMD.

**Cas particuliers**

- ✕ Grossesse : Un OMD peut survenir au cours de la grossesse, lors de l'aggravation de la RD. Celle-ci peut survenir, en fin du deuxième trimestre de grossesse, notamment lorsque cette dernière n'a pas été programmée et qu'une équilibration rapide de la glycémie a été nécessaire. Il est recommandé de ne pas traiter l'OMD pendant la grossesse, celui-ci disparaissant après l'accouchement dans la majorité des cas. Les traitements par anti-VEGF sont contre indiqués pendant la grossesse [3].
- ✕ Rétinopathie diabétique floride et OMD : La RD floride est une forme rare mais grave de RD survenant chez le sujet jeune diabétique, remarquable par son évolutivité très rapide. Elle se caractérise par une ischémie rétinienne sévère, pouvant se compliquer très rapidement de néovascularisation, pouvant même atteindre le pôle postérieur. Une photocoagulation panrétinienne (PPR) rapide est indiquée dans ces formes graves de RD floride. La présence d'un OMD est habituelle en cas d'aggravation rapide de la RD. Cet OMD est principalement lié à l'ischémie rétinienne sévère et donc probablement au taux élevé de facteurs de croissance angiogénique dans la cavité vitréenne. Si l'acuité visuelle est normale ou modérément diminuée, la PPR à elle seule peut permettre une disparition de l'OMD. Si l'acuité visuelle est sévèrement réduite, le traitement de choix est les injections intravitréennes d'anti-VEGF. En cas de fibrose associée à la néovascularisation, on sera vigilant sur le risque de rétraction de la fibrose induite par les anti-VEGF. [3]

Conclusion

L'OMD est un problème courant en pratique quotidienne, plusieurs molécules ayant maintenant l'AMM pour le traitement de l'OMD. Le laser garde encore une place en cas d'œdème localisé. Malgré leur efficacité en terme de gain de l'acuité visuelle, les anti-VEGF en administration intravitréenne nécessitent des injections itératives et un suivi mensuel, parfois difficile à réaliser. Beaucoup d'études ont permis de mieux définir leur protocole d'administration. Les implants cortisoniques à libération prolongée pourraient constituer une alternative thérapeutique, et sembleraient avantageux chez les sujets pseudophaques et non glaucomateux. La prise en charge reste lourde et très coûteuse, d'où l'intérêt d'une stratégie de prévention et de dépistage bien codifiée, pouvant ainsi éviter un grand nombre de cécité liée à la rétinopathie et la maculopathie diabétique.

Références

1. Dupas B, Massin P, Gaudric A. Pathologie vasculaire du fond d'oeil (en dehors du diabète) Rétinopathie diabétique. Paris: Medecine Sciences Publications Lavoisier; 2012.
2. Massin P, Baillif S, Creuzot C, Fajnkuchen F, Kodjikian L. Œdème maculaire diabétique : diagnostic et bilan pré-thérapeutique. J Fr Ophtalmol. 2015 Nov;38(9):e187-9.
3. Massin P, Baillif S, Creuzot C, Fajnkuchen F, Kodjikian L. Fiche d'information aux médecins : traitement de l'œdème maculaire diabétique. J Fr Ophtalmol. 2015 Nov;38(9):e191-7.
4. Coscas G, Cunha-Vaz JG, Loewenstein A, Soubrane G. Œdèmes maculaires Aspects cliniques et thérapeutiques [Internet]. Paris; New York: Springer; 2011 [cited 2016 Apr 25]. Available from: <http://public.ebiblib.com/choice/publicfullrecord.aspx?p=884490>
5. Fogli S, Mogavero S, Egan CG, Del Re M, Danesi R. Pathophysiology and pharmacological targets of VEGF in diabetic macular edema. Pharmacol Res. 2016 Jan;103:149-57.
6. Catherine Creuzot-Garcher, Pascale Massin. Oedmes Maculaires Rapport Sfo. Educa Books; 2016.
7. Truchot J, Margarit L, Dupas B, Pepin J-L, Vicaud E, Massin P, et al. Le syndrome d'apnée du sommeil chez les patients diabétiques avec œdème maculaire. Médecine Sommeil. 2015 Jan;12(1):12.
8. Ishibazawa A, Nagaoka T, Takahashi A, Omae T, Tani T, Sogawa K, et al. Optical Coherence Tomography Angiography in Diabetic Retinopathy: A Prospective Pilot Study. Am J Ophthalmol. 2015 Jul;160(1):35-44.e1.
9. Grading diabetic retinopathy from stereoscopic color fundus photographs—an extension of the modified Airlie House classification. ET-DRS report number 10. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Ophthalmology. 1991 May;98(5 Suppl):786-806.
10. Wilkinson CP, Ferris FL, Klein RE, Lee PP, Agardh CD, Davis M, et al. Proposed international clinical diabetic retinopathy and diabetic macular edema disease severity scales. Ophthalmology. 2003 Sep;110(9):1677-82.
11. Bressler SB, Glassman AR, Almkhatar T, Bressler NM, Ferris FL, Googe JM, et al. Five-Year Outcomes of Ranibizumab With Prompt or Deferred Laser Versus Laser or Triamcinolone Plus Deferred Ranibizumab for Diabetic Macular Edema. Am J Ophthalmol. 2016 Apr;164:57-68.
12. The Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Aflibercept, Bevacizumab, or Ranibizumab for Diabetic Macular Edema. N Engl J Med. 2015 Mar 26;372(13):1193-203.
13. Tolentino M. Systemic and Ocular Safety of Intravitreal Anti-VEGF Therapies for Ocular Neovascular Disease. Surv Ophthalmol. 2011 Mar;56(2):95-113.
14. Wu L, Martínez-Castellanos MA, Quiroz-Mercado H, Arevalo JF, Berrocal MH, Farah ME, et al. Twelve-month safety of intravitreal injections of bevacizumab (Avastin): results of the Pan-American Collaborative Retina Study Group (PACORES). Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol Albrecht Von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol. 2008 Jan;246(1):81-7.
15. Boyer DS, Yoon YH, Belfort R, Bandello F, Maturi RK, Augustin AJ, et al. Three-Year, Randomized, Sham-Controlled Trial of Dexamethasone Intravitreal Implant in Patients with Diabetic Macular Edema. Ophthalmology. 2014 Oct;121(10):1904-14.
16. Campochiaro PA, Brown DM, Pearson A, Chen S, Boyer D, Ruiz-Moreno J, et al. Sustained delivery fluocinolone acetonide vitreous inserts provide benefit for at least 3 years in patients with diabetic macular edema. Ophthalmology. 2012 Oct;119(10):2125-32.
17. Ghazi NG, Ciralsky JB, Shah SM, Campochiaro PA, Haller JA. Optical coherence tomography findings in persistent diabetic macular edema: the vitreomacular interface. Am J Ophthalmol. 2007 Nov;144(5):747-54.
18. Phase II Combination Steroid and Anti-VEGF for Persistent DME - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2016 May 1]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01945866>
19. Glacet-Bernard A, Coscas G, Pournaras CJ, Paques M. Occlusions veineuses rétinienne. Marseille: Sociétés d'ophtalmologie de France; 2011.